



## AVIS DE SOUTENANCE

## THESE DE DOCTORAT

Présentée par

**Mr : SAID TRHANINT**

Discipline : Biologie

Spécialité : Biologie moléculaire et génétique

**Sujet de la thèse :** Exploration moléculaire et bio-informatique des variants des gènes GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, INS, ABCC8, et KCNJ11 impliqués dans le diabète MODY au niveau d'une population Marocaine.

**Formation Doctorale :** Sciences et Génie de la matière, de la Terre et de la Vie.

Thèse présentée et soutenue le **mardi 09 mars 2021 à 10h** au Centre des conférences devant le jury

composé de :

| Nom Prénom                   | Titre     | Etablissement                                |                     |
|------------------------------|-----------|--|---------------------|
| Lahcen EL GHADRAOUI          | PES       | Faculté des Sciences et Techniques de Fès    | Président           |
| Azeddine IBRAHIMI            | PES       | Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat | Rapporteur          |
| Mohieddine MOUMNI            | PES       | Faculté des Sciences de Meknès               | Rapporteur          |
| Hicham BEKKARI               | PES       | Faculté des Sciences Dhar El Mehraz de Fès   | Rapporteur          |
| Karim OULDIM                 | PES       | Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès   | Examineur           |
| Laila BOUGUENOUCHE           | Pr Agrégé | Faculté des Sciences et Techniques de Fès    | Examineur           |
| Sana ABOURAZZAK              | PES       | Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès   | Examineur           |
| Mohammed EL AZAMI EL IDRISSI | PES       | Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès   | Examineur           |
| Nadia MAAZOUZI               | PES       | Faculté des Sciences et Techniques – Fès     | Directrice de thèse |

Laboratoire d'accueil : Ecologie Fonctionnelle et Environnement.

Etablissement : Faculté des Sciences et Techniques de Fès.



**Titre de la thèse :** Exploration moléculaire et bio-informatique des variants des gènes GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, INS, ABCC8, et KCNJ11 impliqués dans le diabète MODY au niveau d'une population Marocaine.

**Nom du candidat :** Said TRHANINT

**Spécialité :** Biologie moléculaire et génétique

### Résumé de la thèse

Les formes monogéniques de diabète, regroupées sous l'appellation MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth) constituent une entité hétérogène sur le plan clinique et génétique. Les caractéristiques classiques associent un début précoce, un caractère familial avec une transmission autosomique dominante et un défaut de la sécrétion insulinaire dépendante des cellules β-pancréatiques. L'étiologie génétique du diabète MODY a été considérablement étudiée dans différentes populations du monde, mais en Afrique, très peu d'études ont été réalisées. Notre étude est la première de son genre Maroc.

Ainsi, l'objectif de cette thèse consiste en la caractérisation moléculaire et bio-informatique des principaux facteurs génétiques impliqués dans une population Marocaine. Le deuxième objectif de cette thèse est la mise en évidence de l'implication d'autres facteurs génétiques dans la survenue du diabète étudiée, par l'exploration du séquençage par panel NGS ciblé, et à travers la comparaison des taux mutationnels des facteurs génétiques caractérisés dans les différentes populations du monde.

Ainsi, dans un premier temps, une exploration moléculaire par séquençage de Sanger, la technique MLPA et Le séquençage de nouvelle génération ont été effectuées pour les gènes GCK, HNF1A, HNF4A, HNF1B, INS, ABCC8, KCNJ11 chez 30 familles. Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une caractérisation bio-informatique des différents variants détectés pour évaluer leur impact pathogénique. Les taux mutationnels obtenus dans nos populations ont été ensuite comparés avec ceux des études précédentes.

Nous avons pu mettre en évidence différents variants. Il s'agit, notamment, des variants faux sens G31D, L389V, I27L, A98V, G547S au niveau du gène HNF1A; et une délétion étendue au niveau du gène GCK; et des variants faux sens liés aux gènes ABCC8 et KCNJ11 codant les deux sous-unités du canal potassique SUR1 et Kir6.2. La caractérisation bio-informatique des différents variants nous a permis de constater que le variant G31D, est une mutation pathogène responsables des phénotypes observés ; que le variant L389V est un variant probablement pathogène. I27L, A98V, G547S sont des polymorphismes avec des effets probablement endommageant pour HNF1A-MODY. Par ailleurs, nous avons constaté que les variants synonymes pourraient avoir également un effet pathogénique par altération du mécanisme de l'épissage.

Les taux mutationnels obtenus dans notre étude sont respectivement 3.3%, 6.6% pour les gènes GCK, HNF1A. Nous avons constaté à travers les différentes comparaisons effectuées que les patients pour lesquels aucune mutation des gènes étudiés n'a été mise en évidence, pourraient être des patients d'un autre type de MODY ou des MODY-X, ce qui confirme la complexité de l'étiologie génétique du diabète MODY.

Le travail présent permet, ainsi, d'approfondir davantage la compréhension de la physiopathologie du diabète étudié, et contribue à la caractérisation de l'étiologie du diabète monogénique de type MODY chez



la population Marocaine. Ce travail permet également, aux familles concernées, de bénéficier d'un diagnostic moléculaire précis, guider les choix thérapeutiques, adapter le conseil génétique, et d'une prise en charge permettant d'améliorer la qualité de leur vie.

**Mots clés** : Diabète monogénique, MODY, diagnostic moléculaire, analyse bio-informatique, HNF1A, GCK, corrélation phénotype/génotype, taux mutationnel, Population Marocaine.