



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 Octobre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame PIETERS Alanah.**

Titre de la thèse : « **Les encéphalites auto-immunes et le rôle pathologique des anticorps anti-CASPR2 sur la fonction synaptique** ».



L'encéphalite limbique à auto-anticorps anti-CASPR2 est une atteinte du système nerveux central, caractérisée par la présence des auto-anticorps (autoAcs) dirigé contre CASPR2 dans le sérum et fluide céphalorachidien. La pathologie affecte majoritairement des hommes âgés présentant l'épilepsie comme symptôme prédominant. CASPR2 est une molécule d'adhésion neuronale, connue pour son rôle d'assemblage des canaux Kv1, régulateurs de l'excitabilité neuronale, à la région juxtaparanodale du nœud de Ranvier, une organisation essentielle pour la conduction saltatoire des flux nerveux.

Un nombre croissant de données dans la littérature suggère un rôle pour CASPR2 dans des fonctions synaptiques et l'activité neuronale. Ceci pourrait expliquer l'épilepsie, un symptôme neurologique qui trouve son origine dans la perturbation de l'activité neuronale, observée chez les patients avec de l'encéphalite limbique anti-CASPR2. Dans ce travail de thèse, j'ai utilisé des autoAcs de patients comme outil pour investiguer le rôle de CASPR2 dans des neurones normalement développés en culture, permettant aussi d'évaluer l'effet des autoAcs des patients sur les fonctions synaptiques et de révéler des mécanismes physiopathologiques possibles sous-jacents à la maladie.

Je me suis d'abord intéressée aux effets des autoAcs des patients sur l'expression et la distribution en surface de CASPR2 et sur l'expression des canaux Kv1.2 dans des neurones hippocampiques matures *in vitro*. J'ai montré que les neurones inhibiteurs sont positifs pour les canaux Kv1.2 et CASPR2 en surface, et que les autoAcs de patients augmentent l'expression de Kv1.2 et n'induisent pas l'internalisation de CASPR2. Dans un second temps, j'ai analysé les effets des autoAcs de patients sur les synapses excitatrices et inhibitrices dans des neurones hippocampiques immatures et matures *in vitro*. Dans les neurones immatures, la densité des épines dendritiques et le contenu des récepteurs AMPA sont augmentés, tandis que dans les neurones matures l'altération de la géphyrin suggère une perturbation de la transmission neuronale après traitement avec des autoAcs de patients. Mes résultats permettent de mieux comprendre les fonctions de CASPR2 dans les processus synaptiques et révèlent des mécanismes pathologiques possibles des autoAcs anti-CASPR2 menant à la présentation clinique des patients atteints d'encéphalite limbique anti-CASPR2.

Mots clés: CASPR2, auto-anticorps, encéphalite limbique auto-immune, synapse, Kv1, épines, AMPA récepteur