



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 Décembre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur.Bastien JOUBERT**

Titre de la thèse : « *Syndromes neurologiques associés aux anticorps anti-caspr2 : caractérisation phénotypique et corrélations immuno-cliniques.* »



Les auto-anticorps dirigés contre CASPR2 (Contactin-2 Associated Protein), une protéine d'adhésion neuro-gliale, ont été décrits dans au moins trois syndromes neurologiques auto-immuns: l'encéphalite limbique auto-immune, la neuromyotonie acquise et le syndrome de Morvan. Cependant, le phénotype clinique associé aux anticorps anti-CASPR2 demeure imparfaitement décrit. Ce travail de thèse vise à décrire les présentations cliniques des patients avec anticorps anti-CASPR2.

La première étude est consacrée à l'analyse de la présentation clinique et du pronostic de l'encéphalite limbique auto-immune à anticorps anti-CASPR2. Nous observons que la majorité des patients sont des hommes âgés de 50 à 75 ans, et ont fréquemment des symptômes extra-limbiques, en particulier une ataxie cérébelleuse. Ces patients répondent le plus souvent aux immunothérapies, bien qu'un quart des patients garde des séquelles cognitives, une épilepsie, ou une ataxie. Dans la seconde étude, nous décrivons pour la première fois l'ataxie épisodique auto-immune, un symptôme jusqu'ici exclusivement associé à l'encéphalite auto-immune avec anticorps anti-CASPR2. Ce symptôme est similaire aux ataxies épisodiques héréditaires et, de façon remarquable, nous avons décelé chez 2 patients un polymorphisme rare des gènes KCNA1 ou CACNA1A, qui sont impliqués respectivement dans l'ataxie épisodique de type 1 et de type 2. Bien que l'impact de ces variants rare sur la fonction des canaux ioniques qu'ils codent est inconnu, ces observations soulèvent la question de l'influence du terrain génétique sur la détermination du phénotype neurologique des

patients avec anticorps anti-CASPR2. Dans la troisième étude, nous réalisons une analyse typologique des symptômes des patients dans le but de vérifier si les symptômes se distribuent de façon aléatoire ou au contraire forment des profils cliniques spécifiques. Par cette méthode, nous démontrons que les symptômes s'associent de façon non-aléatoire, permettant de classer les patients en trois groupes distincts, qui correspondent à l'encéphalite limbique auto-immune, à la neuromyotonie, et au syndrome de Morvan. De plus nous confirmons la grande variété de présentation clinique de l'encéphalite à anticorps anti-CASPR2, qui ne se limite pas à la présence de symptômes limbiques, puisque plus d'un tiers de patients présente également des symptômes extra-limbiques, tels que l'ataxie cérébelleuse, la dysautonomie, la perte de poids, ou des mouvements anormaux. De façon notable, moins de dix pour cent des patients avaient une combinaison de symptômes limbiques et de neuromyotonie. Enfin, le syndrome de Morvan se caractérise dans notre série par des signes sévères d'hyperexcitabilité nerveuse périphérique, des signes sévères de dysautonomie, une insomnie sévère, une perte poids fréquente, et une association au thymome malin. Cette classification clinique en trois syndromes est confortée par des variations des caractéristiques des auto-anticorps, puisque les patients avec une encéphalite limbique ont des titres sériques d'anticorps anti-CASPR2 plus élevés, et des anticorps anti-CASPR2 détectable plus souvent dans le liquide céphalo-rachidien, ainsi que par des différences en terme d'haplotype HLA associé, puisque les patients avec un syndrome de Morvan ne sont pas porteurs de l'haplotype HLA DRB1*1101 qui est retrouvé chez les patients avec une encéphalite limbique à anticorps anti-CASPR2.

En conclusion, ce travail de thèse conforte la notion que les patients avec anticorps anti-CASPR2 présentent des syndromes spécifiques, l'encéphalite limbique, la neuromyotonie acquise, et le syndrome de Morvan. La variabilité clinique observée avec les anticorps anti-CASPR2 est vraisemblablement liée à l'existence de mécanismes physiopathologiques différents selon les syndromes.