



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 novembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **FOURIER Anthony**

Titre de la thèse : « Vers un marqueur biochimique des dégénérescences lobaires fronto-temporales : Variations quantitatives et profils protéiques de la protéine TDP43 dans différentes matrices biologiques »



Résumé

Les dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT) représentent la troisième étiologie des troubles neurocognitifs chez l'adulte de moins de 65 ans. Les DLFT sont constituées d'un ensemble hétérogène de phénotypes cliniques et sont fréquemment héréditaires. Leurs particularités neuropathologiques communes reposent sur une atrophie des lobes frontaux et/ou temporaux associée à la présence d'inclusions de protéines agrégées parmi lesquelles la protéine TAR DNA binding protein 43 (TDP43). Actuellement, aucun marqueur protéique n'est validé pour diagnostiquer les DLFT du vivant du patient.

Une cohorte de cas certains DLFT-TDP43 a été constituée grâce au développement d'outils spécifiques de diagnostic moléculaire. Une analyse des concentrations pondérales de protéine TDP43 dans le liquide cébrospinal (LCS) a été réalisée dans cette cohorte, puis comparée à des cohortes bien caractérisées sur le plan clinique et neuropathologique. Finalement, les profils qualitatifs de la protéine TDP43 ont été étudiés dans différents compartiments accessibles du vivant du patient : les profils des formes solubles (LCS et plasma) et des formes intracellulaires (éléments figurés du sang) de la protéine TDP43 ont été comparés aux profils protéiques obtenus sur des tissus cérébraux présentant des inclusions de protéine TDP43. Les profils protéiques des culots plaquettaires présentent des similitudes avec le tissu cérébral et pourraient devenir un marqueur candidat pour le diagnostic probabiliste des DLFT.

Mots-clés

Dégénérescence lobaire frontotemporale ; Protéinopathies ; TDP43 ; C9ORF72 ;

Profils protéiques ; Criblage à haut débit ; Biomarqueurs