

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **29 novembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame GRABON Wanda**

Titre de la thèse : « *Le récepteur CB2 et les monocytes infiltrants: des cibles thérapeutiques pendant l'épileptogenèse* »



Résumé

Depuis que le récepteur aux cannabinoïdes de type 2 (CB2), d'abord considéré comme périphérique, a été détecté dans le système nerveux central (SNC), il est de plus en plus envisagé comme cible thérapeutique dans de nombreuses pathologies neurologiques, pour son rôle immunomodulateur mais aussi pour ces fonctions régulatrices de l'activité neuronale. Si on sait que CB2 est exprimé principalement dans les cellules immunitaires en périphérie, son expression dans le SNC est encore mal décrite. Dans ce travail de thèse, nous avons dans un premier temps cherché à cartographier l'expression de CB2, à l'échelle tissulaire et cellulaire et en conditions physiologiques et inflammatoires pour établir quelles sont les cibles cellulaires des ligands de CB2. En combinant la détection spécifique et quantitative de l'ARNm de CB2 à des approches de tri cellulaire magnétique et de RNAseq sur noyaux isolés, nous avons déterminé qu'en conditions physiologiques, CB2 est exprimé faiblement mais de manière homogène dans le tissu cérébral, principalement par les cellules microgliales. Nous avons montré qu'en conditions inflammatoires, son expression est transitoirement réduite dans la microglie, puis augmentée pendant la phase de résolution de l'inflammation.

Le potentiel neuroprotecteur de CB2 n'a encore que peu été étudié dans le contexte de l'épilepsie du lobe temporelle (ELT), alors qu'il est aujourd'hui reconnu que la neuroinflammation a un rôle clé dans sa physiopathologie, aussi bien dans la génération des crises que dans la mise en place de troubles cognitifs. Il a été établi que des monocytes circulants infiltrent le tissu cérébral au cours de l'épileptogenèse, mais leur devenir dans le parenchyme et leur rôle dans les processus neuroinflammatoires sont encore mal compris. En tant que voie d'entrée dans le SNC, que cellules exprimant CB2 et qu'acteurs potentiels dans la neuroinflammation, les monocytes infiltrants suscitent un grand intérêt pour des perspectives thérapeutiques. Nous avons donc, dans une deuxième étude, investigué la présence à long terme des

monocytes infiltrants dans l'hippocampe pendant et après l'épileptogenèse dans un modèle d'ELT chez le rat, et comparé leur statut inflammatoire à celui de la microglie au cours du temps. Nous avons montré que la microglie est la principale contributrice au pic inflammatoire pendant les heures suivant l'état de mal épileptique (EME), puis retrouvent en majorité leur état basal en quelques jours. Après identification d'un marqueur cellulaire spécifique aux monocytes infiltrants et grâce à des approches de cytométrie de flux, nous avons mis en évidence qu'à leur entrée, les monocytes présentaient un phénotype plutôt anti-inflammatoire et neuroprotecteur par opposition au phénotype résolument pro-inflammatoire de la microglie. Nous avons également montré que certains monocytes persistaient sur le long court après s'être différenciés en monocyte-macrophages (mo-mΦs), perdaient leur statut neuroprotecteur et participaient à l'expression faible de molécules inflammatoires pendant la phase chronique de l'épilepsie.

Dans une troisième étude, nous avons recherché l'effet potentiellement protecteur d'un traitement avec GP1a, un agoniste spécifique de CB2, administré pendant l'épileptogenèse chez le rat. Nos résultats ont montré des effets fonctionnels bénéfiques de GP1a en améliorant la récupération après l'EME, en ralentissant la survenue des premières crises et en protégeant les fonctions cognitives. Ces effets n'étaient pas accompagnés d'une réduction marquée de la neuroinflammation pendant l'épileptogenèse mais l'activation de CB2 a entraîné une augmentation du nombre de monocytes infiltrants, dont on sait qu'ils sont protecteurs. La génération de nouveaux modèles transgéniques et l'utilisation d'analyses sur cellules uniques permettront dans de futurs travaux d'affiner notre connaissance du devenir des mo-mΦs au long terme et de distinguer d'éventuelles sous-populations pouvant être impliqués différemment dans la physiopathologie et dans les effets protecteurs observés après activation de CB2. Dans l'ensemble, ces travaux soulignent le potentiel des stratégies thérapeutiques ciblant les monocytes infiltrants et CB2 pendant l'épileptogenèse pour espérer limiter l'occurrence des crises résistantes aux médicaments tout en minimisant les comorbidités associées.

MOTS CLES : CB2, monocytes infiltrants, neuroinflammation, épileptogenèse, épilepsie du lobe temporal