



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **20 octobre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **BOST Chloé**

Titre de la thèse : « Encéphalites à anticorps anti-NMDAR : étude clinique et mécanistique »



Résumé

Les encéphalites à anticorps (Ac) anti-récepteur NMDA (NMDAR) sont des pathologies auto-immunes ciblant un récepteur glutamatergique majeur du système nerveux central, le NMDAR. Les synapses glutamatergiques assurent la majeure partie de la transmission excitatrice du cerveau et les récepteurs ionotropiques au glutamate de type NMDA ont un rôle clé dans la plasticité synaptique en induisant des modifications de la force de transmission synaptique ce qui constitue le corrélât cellulaire des processus d'apprentissage et de mémoire. Les études in vitro et in vivo de l'effet des Ac anti-NMDAR tendent à montrer une altération de la dynamique des NDMAR et leur internalisation. Les Ac auraient un effet pathogénique pouvant expliquer un certain nombre des symptômes observés chez les patients. Au cours de ma thèse, j'ai souhaité approfondir la compréhension de cette pathologie sur le plan clinique et mécanistique. Pour cela j'ai étudié les caractéristiques cliniques et histologiques des patients présentant une tumeur maligne associée, me permettant d'établir des recommandations de prise en charge au vu du taux de mortalité relativement élevé de ces patients et de la fréquence des tératomes ovariens immatures. En parallèle j'ai étudié l'effet des Ac anti-NMDAR sur la transmission et la plasticité synaptique dans un modèle murin d'administration chronique des anticorps. Ces études menées en électrophysiologie sur tranches aigües m'ont permis de mettre en évidence un effet des anticorps du LCR sur la plasticité synaptique significatif mais d'amplitude moindre que les études précédentes l'avaient suggéré. Nous avons également montré l'importance de la durée d'exposition aux anticorps.

Mots clés : récepteur NMDA, encéphalites auto-immunes, tumeurs, plasticité synaptique, LCR.