



Université Claude Bernard



# DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **11 décembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **CHEFDEVILLE Aude**

Titre de la thèse : « *L'encéphalite à autoanticorps anti-NMDAR, un modèle de synaptopathie* »



## Résumé

### *L'encéphalite à auto-anticorps anti-NMDAR : un modèle de synaptopathie*

L'encéphalite à auto-anticorps anti-récepteurs NMDA (E-NMDAR) est une maladie neurologique auto-immune caractérisée par une présentation clinique d'encéphalite et la présence systématique d'IgG dirigés contre la sous-unité GluN1 des NMDAR. Un tératome ovarien est associé chez environ 40% des patients, suggérant un rôle de la tumeur dans l'immunisation. Nous avons mené une étude des caractéristiques histologiques de 27 tératomes ovariens associés à l'E-NMDAR qui a révélé la présence quasi-systématique d'un contingent de tissu neuroglial dans ces tératomes, avec une expression de GluN1 prédominant dans les cellules gliales. Des infiltrations massives du contingent neuroglial par des cellules immunitaires sont constamment observées dans les tératomes associés à l'E-NMDAR, mais pas dans les tératomes non associés à une encéphalite. L'association entre les contingents neurogliaux, dont certains (3/27) présentent un aspect histologique de gliomes, et l'infiltration par les cellules immunitaires suggèrent un rôle de cette association dans la rupture de la tolérance immunitaire. En second lieu, nous avons développé un modèle murin d'E-NMDAR par transfert passif d'anticorps anti-NMDAR (NMDAR-Ac) provenant de sérum ou de liquide céphalo-rachidien (LCR) de patients afin de tester leur pouvoir pathogène et leur impact sur le fonctionnement cérébral. Les NMDAR-Ac provenant de sérum de patients causent une simplification de la morphologie des épines dendritiques suggérant un effet sur la plasticité synaptique mais n'ont qu'un effet mineur sur mémoire. Enfin, nos résultats suggèrent un effet spécifique des NMDAR-Ac sur la microglie et son implication possible dans l'E-NMDAR.

*Mots-clés* : encéphalite à auto-anticorps anti-récepteurs NMDA, auto-immunité, tératome ovarien, mémoire, microglie