

Rôle de la fluidité membranaire dans le comportement biolubrifiant et inflammatoire des vésicules synoviales.

Thèse Layth Ben Trad

13/12/2022 à 14h Amphithéâtre du Bâtiment Edgar LEDERER – UCBL (1, rue Victor Grignard – 69100 VILLEURBANNE)

Résumé

Les maladies articulaires sont pour la plupart consécutives soit à une inflammation chronique auto-immune (RA), soit à un vieillissement précoce de l'articulation entière (OA) soit à un traumatisme et induisent l'usure des cartilages, ce qui se traduit par un handicap sévère. Pour l'instant aucun traitement permettant la réparation du tissu cartilagineux n'est vraiment efficace. Cela est dû principalement à la difficulté d'identifier de manière précoce les causes de ces maladies. Ces causes sont entre autres liées à la complexité structurale et biochimique du liquide synovial qui présente à la fois une fonction lubrifiante et une fonction de nutrition des cartilages. Ainsi, des études récentes, montrent que la structure du liquide synovial sain fait apparaître des vésicules lipidiques micrométriques remplies d'un gel de glycoprotéique et entourées par des empilements des bicouches lipidiques ce qui permet l'obtention de très bonnes propriétés lubrifiantes. Par contre on ne connaît pas encore l'origine de cette structure et ses évolutions pendant les pathologies. Cette thèse a donc pour but d'une part de comprendre l'origine structurelle et fonctionnelle des vésicules du liquide synovial et d'autre part d'identifier des paramètres physicochimiques qui pourraient être utilisés en vue d'établir un diagnostic et/ou un outil thérapeutique précoce de ces pathologies. Afin de comprendre le rôle des membranes lipidiques du liquide synovial dans ces différentes pathologies, nous avons couplé des analyses de rhéologie locale membranaire avec des analyses biochimiques à partir de prélèvements humains et animaux du liquide synovial, mais aussi de modèles *in vitro* (cultures cellulaires de synoviocytes humaines) et *ex-vivo* (vésicules biomimétiques du liquide synovial).

Nos résultats montrent que les vésicules multi lamellaires (de taille micrométrique) présentent dans le liquide synovial sain, sont issues de la synthèse cellulaire (synoviocytes). D'autre part, nous avons montré que le rapport phospholipides totaux / protéines diminue significativement dans les pathologies et notamment par une augmentation significative de la concentration de gammaglobuline (protéine immunitaire produite dans les pathologies). A partir des systèmes biomimétiques, nous avons pu montrer que l'interaction gammaglobuline / membranes lipidiques peut-être à l'origine de la déstructuration du liquide synovial pendant les pathologies (vésicules plus petites et unilamellaires). D'autre part, nous avons pu montrer que la synthèse et les propriétés structurales et rhéologiques des vésicules synoviales est influencée non seulement par des facteurs inflammatoires dues aux différents pathologies (OA et RA) mais aussi par la présence de particules d'usure des implants articulaires. Toutes ces modifications structurales ont pu être corrélées avec des modification de la rhéologie locale membranaire mesurées de manière simple et rapide grâce à l'utilisation du Dioll, molécule fluorescente sensible à l'environnement des membranes phospholipidiques, en suivant les variations de la fluidité membranaire des vésicules synoviales prélevé *in vivo* et/ou reproduite *in vitro* dans les cultures cellulaires et/ou par des systèmes biomimétiques. Ces résultats permettent d'envisager à long terme l'utilisation de cette molécule comme outil de diagnostic précoce des pathologies articulaires.