



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **3 avril 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **FLAMMIER Sacha**

Titre de la thèse : « L'autotaxine est un nouveau facteur autocrine contrôlant l'activité ostéoclastique et la perte osseuse en conditions inflammatoires »



Résumé

L'autotaxine (ATX) est une protéine sécrétée par différents tissus y compris le foie, le tissu adipeux et l'os. L'ATX possède une activité lysophospholipase D responsable du clivage de la lysophosphatidyl-choline (LPC) en acide lysophosphatidique (LPA), facteur de croissance affectant la prolifération cellulaire, la différenciation et la migration. Il a été démontré que les effets biologiques du LPA pourraient être la conséquence de la production locale d'ATX dans un tissu ou une cellule donnée. Nous avons récemment démontré que le LPA contrôle l'ostéoclastogenèse et l'activité de résorption ostéoclastique. De plus, nous avons démontré que l'expression de *Enpp2* (gène de l'ATX) augmente au cours de l'ostéoclastogenèse. Le but de notre étude était d'évaluer l'implication de l'ATX produite par les ostéoclastes au cours de l'ostéoclastogenèse et dans le contrôle de la masse osseuse, en particulier en conditions inflammatoires.

La production et le rôle de l'ATX au cours de l'ostéoclastogenèse ont été analysés sur les ostéoclastes murins et humains. De plus, l'ATX a été spécifiquement ciblée dans les ostéoclastes avec l'utilisation des souris *Enpp2^{fl/fl} Ctsk-Cre* et par le traitement pharmacologique des souris par un anti-ATX. La perte osseuse en conditions inflammatoires a été évaluée dans le modèle d'inflammation induite par le lipopolysaccharide (LPS) et dans les modèles de souris arthritiques par transfert de sérum K/BxN et avec la lignée transgénique surexprimant le TNF humain *hTNF*.

La production de l'ATX par les ostéoclastes est cruciale pour l'activité de résorption osseuse ostéoclastique *in vitro*. Les souris *Enpp2^{fl/fl} Ctsk-Cre* ne présentent pas de phénotype osseux en conditions physiologiques mais sont protégées de la perte osseuse systémique et des érosions osseuses observées en conditions arthritiques. De plus, l'inhibition pharmacologique de l'ATX protège les souris de la perte osseuse systémique et des érosions focales observées dans le modèle *hTNF^{+/-}*.

L'inhibition pharmacologique et génétique de l'ATX améliore la perte osseuse locale et systémique inflammatoire en inhibant la résorption osseuse. L'ATX semble être une cible thérapeutique prometteuse dans la prévention de la perte osseuse associée à l'inflammation.

Mots clés : autotaxine, ostéoclastes, résorption osseuse, polyarthrite rhumatoïde