



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **7 décembre 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **FILALI Samira**

Titre de la thèse : « *Interactions entre cellules et facteurs solubles dans les maladies articulaires chroniques : compréhension et ciblage thérapeutique* »



Résumé

Les synoviocytes jouent un rôle crucial dans la pathogénèse des maladies articulaires chroniques, et particulièrement dans la phase de destruction ostéoarticulaire en devenant résistants à l'apoptose. Une première étude a mise en évidence une efficacité antiproliférative du cadmium minéral sur ces synoviocytes. Une preuve de concept d'un nouveau produit thérapeutique intra-articulaire à base de cadmium a été élaborée. Cette préparation pharmaceutique innovante, développée pour éviter la dissémination du cadmium minéral dans l'organisme, contenait des nanoparticules à base de cadmium, administrable sous forme liquide à température ambiante et se gélifiait à la température corporelle, en formant des micelles contenant des nanoparticules, ne traversant ainsi pas la cavité synoviale.

Initialement, la reproductibilité de l'effet antiprolifératif du cadmium entre la forme minérale et les nanoparticules a été vérifiée dans un modèle *in vitro* de synoviocytes humains atteints de polyarthrites rhumatoïdes. Une captation différente des nanoparticules selon l'environnement inflammatoire ou pathologique des synoviocytes a été ensuite expliquée par la modification accrue de leurs morphologies. Similairement, l'effet de l'inflammation sur les propriétés physiques des vésicules, sécrétées par les synoviocytes, ont consolidé le choix des caractéristiques de la formulation.

Les essais sur des modèles d'arthrite chez le rat ont permis de démontrer l'efficacité de cette nouvelle préparation originale, facilement injectable en intra-articulaire, en réduisant les scores cliniques avec une unique injection. Cette thérapie locale peut être une technique rapide et réalisable en ambulatoire.