



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 octobre 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Alaeddine EL JAMAL**

Titre de la thèse : « *Implication du métabolisme de la sphingosine 1-phosphate dans les mécanismes biochimiques et cellulaires de la minéralisation dans la spondylarthrite ankylosante* »



Résumé

La spondyloarthrite (SpA) est une pathologie rhumatologique caractérisée notamment par une inflammation et par des ossifications excessives se formant au niveau des enthèses. Il s'agit de zones de fortes contraintes mécaniques où les tendons et ligaments sont ancrés dans l'os *via* une zone fibrocartilagineuse. La sphingosine 1-phosphate (S1P) est un lipide bioactif qui joue un rôle important à la fois dans le remodelage osseux et la réponse inflammatoire. Notre objectif était donc d'explorer le rôle de la S1P dans l'ossification excessive de la SpA. Nous avons observé que les taux sériques de S1P des patients atteints de SpA sont significativement supérieurs à ceux de donneurs contrôles. Nous avons utilisé comme modèle des cultures primaires murines d'ostéoblastes, de chondrocytes et de ténocytes et des cultures organotypiques d'enthèse de souris. Nous avons observé que les enzymes de synthèse de la S1P, les sphingosine kinases 1 et 2, contribuent à la minéralisation des ostéoblastes et des chondrocytes. L'effet pro-minéralisant de la S1P est partiellement médié par deux de ses récepteurs (S1P₁ et S1P₃). De plus, la production de S1P est stimulée suite à un étirement cyclique dans les ostéoblastes et les chondrocytes, et après un traitement avec les cytokines TNF- α et IL-17 dans les chondrocytes. Finalement, l'inhibition générale du métabolisme de la S1P par le Fingolimod conduit à une diminution de la minéralisation dans les ostéoblastes et encore davantage dans les chondrocytes. Ces résultats suggèrent que le métabolisme de la S1P participe à l'ossification excessive de la SpA. Des études *in vivo* sont maintenant nécessaires pour valider cette possibilité.