



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **07 avril 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame DEMESMAY-MICHAUD Léa**

Titre de la thèse : « *Rôle de l'axe ATX/LPA dans le remodelage osseux* »

Résumé



L'ATX est une enzyme sécrétée présente dans la circulation sanguine qui possède une activité lysophospholipase D lui permettant de cliver la lysophosphatidylcholine (LPC) en acide lysophosphatidique (LPA). Ce dernier est le plus simple des lysophospholipides qui agit sur six récepteurs à l'heure actuelle, possédant tous 7 domaines transmembranaires, couplés aux protéines G. Cette diversité de récepteurs explique la diversité d'action du LPA, agissant sur la prolifération, la survie, la motilité ou la différenciation cellulaire. L'équipe a démontré que les ostéoclastes expriment le récepteur LPA1 et que ce dernier est nécessaire à la fusion et à la différenciation ostéoclastique. De plus, l'ATX est sécrétée par les ostéoclastes, et est nécessaire à la différenciation et à la résorption osseuse en conditions inflammatoires via la production de LPA. Le but de cette étude était de comprendre l'implication du récepteur LPA1 dans les ostéoblastes, et la signalisation induite par LPA/LPA1 dans le remodelage osseux par l'ATX sécrétée par les ostéoblastes.

Le récepteur LPA1 a été spécifiquement ciblé dans les ostéoblastes suite à la création du mutant conditionnel *Lpa1-ΔOb*. Ces souris montrent une baisse de la minéralisation osseuse et une réduction de l'épaisseur de l'os cortical, avec une augmentation de la porosité osseuse. Les études *in vitro* d'ostéoblastes primaires *Lpar1-ΔOb* et *cl1-Ob-Lpar1-/-* immortalisés montrent une prolifération cellulaire réduite, une altération de la différenciation et une diminution de la minéralisation. Les souris *Lpar1-ΔOb* montrent une altération ostéocytaire, confirmée *in vitro* par une altération de la formation des dendrites.

Le mutant conditionnel d'ATX dans les ostéoblastes, *ObΔATX*, n'a démontré aucun impact de la délétion d'ATX dans la physiologie osseuse en condition physiologique. Cependant, un challenge avec l'hormone parathyroïdienne (PTH), étant la seule hormone anabolique de l'os, a été réalisé sur les souris *ObΔATX* pour analyser l'impact de la délétion durant la formation osseuse. Cela a permis de révéler l'action d'inhibiteur de l'ATX sur la formation osseuse induite par le traitement PTH.

Ces résultats démontrent l'importance de l'axe ATX/LPA/LPA1 pour l'ostéogénèse. La poursuite des études pourrait s'orienter sur l'impact de cette voie en conditions physiopathologiques, afin de développer des stratégies thérapeutiques pour les pathologies osseuses.

