

THESE DE DOCTORAT DE

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : Génétique, Génomique, Bioinformatique

Par

Nicolas GAIGEARD

Décrypter la diversité cellulaire synoviale au cours de l'arthrose pour stratifier les patients et définir de nouvelles cibles thérapeutiques pertinentes.

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 18 décembre 2025

Unité de recherche : U1229 – Regenerative Medecine and Skeleton (RMeS)

Rapporteurs avant soutenance :

Marie-Christophe Boissier PU-PH, Université Sorbonne Paris Nord, INSERM UMR 1125 - LI2P
Soizic Garaud CRCN INSERM, Université de Bretagne Occidentale, INSERM UMR 1227 - LBAI

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la soutenance)
Examinateurs : Jérôme Martin PU-PH, Nantes Université, UMR 1064 – CR2TI
David Moulin CRCN CNRS, Université de Lorraine, CNRS UMR 7365 – IMoPA

Dir. de thèse : Jérôme Guicheux DR INSERM, INSERM UMR 1229 – RMeS
Co-enc. de thèse : Marie-Astrid Boutet CRCN INSERM, INSERM UMR 1229 – RMeS

Invitée

Marie Binvignat

Chef de clinique assistant, Sorbonne Université, INSERM UMR 938 – CRSA

Titre : Décrypter la diversité cellulaire synoviale au cours de l'arthrose pour stratifier les patients et définir de nouvelles cibles thérapeutiques pertinentes.

Mots clés : arthrose, macrophages, analyses transcriptomiques, stratification, médecine personnalisée

Résumé : L'arthrose est la maladie articulaire la plus répandue dans le monde. Elle est caractérisée par une dégénération du cartilage, l'apparition de douleur et une perte de la mobilité de l'articulation touchée. Aucun traitement curatif n'existe, les soins actuels ne visant qu'à diminuer les symptômes et à ralentir la progression de la maladie. Si l'arthrose a longtemps été considérée comme une maladie non inflammatoire, cette composante est de plus en plus étudiée. L'inflammation de la membrane synoviale, ou synovite, est de plus en plus reconnue comme étant impliquée dans la pathogenèse de l'arthrose. Récemment, une étude histologique a montré l'existence de trois pathotypes inflammatoires au sein de la membrane synoviale arthrosique. Le pathotype pauci-immun, caractérisé par une fibrose importante et un faible infiltrat immunitaire, le pathotype myéloïde diffus, caractérisé par la présence d'un infiltrat immunitaire principalement macrophagique, et le pathotype lympho-myéloïde, caractérisé par un infiltrat macrophagique, mais dans lequel on observe aussi des lymphocytes s'organisant en structures lymphoïdes ectopiques (ELS). Cette thèse a pour objectif de 1/ caractériser la relation

entre l'histopathologie synoviale et les caractéristiques cliniques des patients atteints d'arthrose; et de 2/ analyser la diversité des populations macrophagiennes dans le tissu synovial arthrosique dans les différents pathotypes à partir de données transcriptomiques et histologiques. Nous avons ainsi pu démontrer que chaque pathotype représentait un endotype pertinent de l'arthrose, ainsi que la présence d'ELS matures et immatures, relevant l'intérêt de traitements personnalisés pour cette maladie et questionnant sur une possible implication de processus auto-immuns dans la pathogenèse de l'arthrose. Quatre sous-populations macrophagiennes d'intérêt ont également été identifiées, avec des répartitions différentes selon les pathotypes, suggérant des mécanismes distincts menant à l'apparition d'une synovite et à la dégradation des tissus articulaires. Nous visons ainsi à cibler ces populations macrophagiennes en remodelant leur phénotype par l'utilisation de siRNA, avec l'espoir que ces travaux mèneront à terme au développement de traitements personnalisés basés sur les pathotypes.

Title: Deciphering synovial cellular diversity during osteoarthritis to stratify patients and define new relevant therapeutic targets.

Keywords: osteoarthritis, macrophages, transcriptomic analyses, stratification, personalized medicine

Abstract: Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease in the world. It is characterised by cartilage degeneration, pain and loss of mobility in the affected joint. There is no cure, and current treatments only aim to reduce symptoms and slow the progression of the disease. Although osteoarthritis has long been considered a non-inflammatory disease, this component is increasingly being studied. Inflammation of the synovial membrane, or synovitis, is increasingly recognised as being involved in the pathogenesis of osteoarthritis. Recently, a histological study has shown the existence of three inflammatory pathotypes within the OA synovial membrane. The pauci-immune pathotype, characterised by significant fibrosis and low immune infiltrate; the diffuse myeloid pathotype, characterised by the presence of a mainly macrophage immune infiltrate; and the lympho-myeloid pathotype, characterised by a macrophage infiltrate, but in which lymphocytes are also observed, organised into ectopic lymphoid structures (ELS). The aim of this thesis is to 1/ characterise the relationship between synovial

histopathology and the clinical characteristics of patients with osteoarthritis; and 2/ analyse the diversity of macrophage populations in OA synovial tissue in different pathotypes based on transcriptomic and histological data. We were thus able to demonstrate that each pathotype represented a relevant endotype of OA, as well as the presence of mature and immature ELS, highlighting the value of personalized treatments for this disease and raising questions about the possible involvement of autoimmune processes in the pathogenesis of osteoarthritis. Four macrophage subpopulations of interest were also identified, with different distributions according to pathotypes, suggesting distinct mechanisms leading to the onset of synovitis and joint tissue degradation. We therefore aim to target these macrophage populations by remodeling their phenotype using siRNA, with the hope that this work will ultimately lead to the development of personalized treatments based on pathotypes.