

# Résumé SFR langage médical

La synovite villonodulaire pigmentée (SVP) est une tumeur bénigne rare dont l'incidence est estimée à 14 par million et par an. Elle est due à une prolifération synoviale qui entraîne une réaction inflammatoire secondaire de l'articulation, des douleurs et des destructions. La SVN est associée à des cellules fibroblastiques anormales, impliquant souvent une translocation chromosomique spécifique, t(1;2) (CSF-1;COL6A3), entraînant la surexpression du facteur 1 de stimulation du colon (CSF1 ou M-CSF), le recrutement de macrophages récepteurs du CSF1 (CSF1R) et la fusion en cellules géantes. Malgré les options thérapeutiques telles que la chirurgie, le risque de récurrence de la synovite reste élevé (50 %). Ceci a conduit au développement de thérapies systémiques ciblant la voie CSF1 (inhibiteurs de kinases comme l'Imatinib, anticorps monoclonaux) qui ont montré leur efficacité chez environ 30% des patients mais avec des effets indésirables importants et parfois graves. Par conséquent, il existe actuellement un besoin médical clair afin d'améliorer la prise en charge des patients atteints de SVN. Notre travail portait sur l'étude de la communication cellulaire entre fibroblastes et macrophages en utilisant des techniques innovantes telles que la Single-Cell RNA Sequencing, associée à l'immunohistochimie et l'étude in vitro. L'immunohistochimie a révélé la présence de fibroblastes synoviaux PDPN+, de cellules endothéliales CD31+, de cellules prolifératives Ki67+, MERTK+ et CCR2+ infiltrant les tissus. Nous avons procédé au séquençage de l'ARN d'une seule cellule (n=5 patients). En combinaison avec des ensembles de données scRNAseq publics, nous avons observé que les fibroblastes PVNS (n=8) tapissant les PDPN+PRG4+ sont les principales sources et expriment des niveaux plus élevés de CSF1 que dans l'arthrose (OA, n=3) ou la polyarthrite rhumatoïde (RA, n=4). Tous les sous-ensembles de macrophages (résidents tissulaires TIMD4+ ou LYVE1+ ou macrophages inflammatoires infiltrants) expriment fortement le CSF1R, ce qui pourrait expliquer leur enrichissement (2 fois,  $p < 0,05$ ), en particulier dans les formes localisées de PVNS. Le rapport entre les fibroblastes et les macrophages est plus élevé dans les formes diffuses de la maladie. Nous avons ensuite étudié la diaphonie in vitro entre les fibroblastes et les macrophages. Pour cela, nous avons analysé le milieu conditionné (CM) de fibroblastes synoviaux de PVNS (n=3). Après traitement par TNF $\alpha$  ou IL1 $\beta$ , une sécrétion accrue de CSF1 a été observée et le CM avait une capacité accrue à maintenir la viabilité des monocytes/macrophages dérivés du sang (2 à 3 fois,  $p < 0,05$ ). Dans ce contexte, l'inhibiteur puissant du CSF1R, l'Imatinib, a totalement ramené la viabilité des macrophages à son niveau de base ( $p < 0,05$ ).