



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **5 mars 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **TRIGNOL Aurélie**

Titre de la thèse : « *Utilisation de la matrice extracellulaire comme biomatériaux pour optimiser la régénération musculaire* »



Résumé

Le muscle strié squelettique possède de grandes capacités de régénération grâce à ses cellules souches, les cellules satellites. Après une lésion, le processus de régénération musculaire qui se met en place est finement régulé dans le temps et l'espace par le microenvironnement, constitué de cellules avoisinantes mais également par des éléments de la matrice extracellulaire (MEC). Cette dernière se compose de molécules structurales comme les collagènes et de composants possédant un rôle trophique comme les glycosaminoglycanes (GAGs). La MEC musculaire est peu étudiée à cause d'une organisation tridimensionnelle complexe rendant son exploration difficile. Lors d'une lésion avec perte de substance musculaire, la régénération est altérée, associée à une fibrose et une inflammation chronique. Ce type de lésion est fréquemment rencontré en traumatologie mais survient également chez le blessé de guerre. Malgré un traitement optimal, une invalidité fonctionnelle persiste chez ces patients. L'utilisation d'un biomatériau décellularisé, constitué de MEC pourrait fournir ce support physique et trophique faisant défaut dans ce type de lésion.

Dans ce travail, nous avons entrepris l'établissement d'une MEC d'origine musculaire et nous avons établi un protocole de décellularisation permettant d'obtenir un biomatériau conservant l'architecture spécifique de la MEC musculaire avec une élimination de la majorité des antigènes cellulaires afin d'éviter une réponse immunitaire délétère après implantation. Néanmoins, le protocole retenu ne permet de conserver certaines molécules trophiques d'intérêt comme les GAGs.

Les « ReGeneRaTing Agent® » (RGTA®) sont des mimétiques fonctionnels de ces GAGs, utilisés en clinique pour améliorer la cicatrisation cutanée et cornéenne. Ces mimétiques conservent une capacité de liaison aux facteurs de croissance avec une résistance aux dégradations enzymatiques. Nous avons évalué l'utilisation de ces molécules au cours de la réparation musculaire, dans un modèle *in vivo* chez le rongeur. Nous avons réalisé une analyse histologique précoce (8^e jour de régénération) mettant en évidence une augmentation du nombre de noyaux par myofibre en faveur d'une augmentation de la fusion, validée également *in vitro* sur des progéniteurs musculaires. Nous avons également observé une augmentation du nombre de vaisseaux, suggérant une amélioration de l'angiogenèse. Le nombre de gouttelettes lipidiques, marqueur d'une mauvaise régénération, était en diminution. L'exploration histologique plus tardive (28^e jour de régénération) n'a retrouvé que l'augmentation du nombre de vaisseaux en faveur d'un effet durable sur l'angiogenèse.

Ces RGTA® peuvent être couplés aux biomatériaux et sont particulièrement résistants dans un environnement inflammatoire pouvant être rencontré dans les lésions avec perte de substance musculaire. Des chimiokines et des facteurs de croissance pourront également être ajoutés au biomatériau matriciel afin de favoriser la migration des différents progéniteurs nécessaires à une néoformation musculaire. L'efficacité thérapeutique de ces biomatériaux optimisés nécessitera d'être évaluée dans un modèle *in vivo* de perte de substance.

Mots-clés: régénération musculaire, matrice extracellulaire, glycosaminoglycanes, biomatériau décellularisé