



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **22 mai 2019**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **DESGEORGES Thibaut**

Titre de la thèse : « *Interactions entre le Récepteur aux glucocorticoïdes et l'AMP-activated protein kinase dans les macrophages au cours de la régénération du muscle strié squelettique* »



Résumé

Le muscle strié squelettique régénère *ad integrum* après une lésion aigüe stérile grâce aux cellules satellites qui sont les cellules souches du muscle. L'inflammation, et notamment les macrophages, joue un rôle important durant ce processus. En effet, après une lésion, les monocytes sanguins infiltrent le tissu et deviennent des macrophages avec un phénotype pro-inflammatoire associé à la lésion. Ces macrophages phagocytent les débris cellulaires et promeuvent la prolifération des cellules souches musculaires. Ensuite, les macrophages changent leur phénotype vers un phénotype anti-inflammatoire associé à la restauration du tissu. Ils promeuvent la différenciation, puis la fusion des cellules souches musculaires et la croissance des myofibres. Cette séquence de phénotypes inflammatoires est essentielle pour une régénération musculaire efficace. Le laboratoire a montré que ce changement de phénotype est dépendant d'un senseur énergétique majeur de la cellule qui contrôle le métabolisme cellulaire, l'AMP kinase (AMPK) α 1. Par ailleurs, les glucocorticoïdes sont utilisés depuis des décennies pour leurs effets anti-inflammatoires sur l'inflammation. Leur action est médiée par le Récepteur aux Glucocorticoïdes qui induit ou réprime l'expression de gènes par interaction directe ou indirecte sur l'ADN. Comme l'AMPK α 1 et les glucocorticoïdes induisent des effets anti-inflammatoires similaires sur les macrophages, nous avons posé l'hypothèse que ces 2 voies de signalisation pourraient être interconnectées dans les macrophages afin de permettre leur changement de phénotype au cours de la régénération musculaire. Les données issues d'un modèle *in vitro* de lésion musculaire utilisant des macrophages dérivés de la moelle osseuse de souris ont montré que : i) les glucocorticoïdes induisaient la phosphorylation de l'AMPK α 1 ; ii) l'AMPK α 1 était requise pour l'acquisition fonctionnelle du statut anti-inflammatoire des macrophages induit par les glucocorticoïdes puisque des macrophages déficients pour l'AMPK α 1 ne modifiaient pas leur phénotype et ne stimulaient pas la myogenèse. Les expériences *in vivo* utilisant des souris $LysM^{Cre/+};AMPK\alpha1^{fl/fl}$ dans lesquelles l'AMPK α 1 est déplétée uniquement dans les cellules myéloïdes ont montré que l'AMPK dans les macrophages modulait les effets bénéfiques des glucocorticoïdes au cours de la régénération du muscle strié squelettique. En revanche, en absence d'AMPK dans les macrophages, les GCs induisaient un retard de régénération et une modification de la maturation des fibres attestée par une modification de l'expression des chaînes lourdes de myosines. En conclusion, ces données montrent que l'AMPK α 1 est requise pour le changement de phénotype des macrophages induit par les glucocorticoïdes afin de permettre la régénération musculaire.

Mots-clés : muscle, régénération, macrophages, AMPK, glucocorticoïdes