



Université Claude Bernard



## DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **29 novembre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame HOANG Dieu-Huong**

Titre de la thèse : « *La caractérisation des altérations vasculaires dans la dystrophie musculaire de Duchenne* »

### Résumé



Dans le muscle squelettique, les cellules endothéliales (EC) jouent un rôle important, en interagissant avec les cellules souches musculaires pour réguler la myogenèse pendant la régénération musculaire normale. La dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est caractérisée par des cycles de régénération répétés, qui entraînent une réparation musculaire inefficace, qui résulte en l'augmentation de fibrose et d'adipose. Dans ce contexte, les caractéristiques des EC restent mal connues. Chez les patients atteints de DMD, les études de microscopie électronique des années 70 ont montré que les capillaires présentent une lame basale épaissie et dédoublée. Dans le modèle murin DMD, les études sur les caractéristiques vasculaires sont contradictoires, avec des vaisseaux semblant moins perfusés. Notre objectif est de mieux caractériser les ECs dans le modèle DMD et les interactions qu'elles développent avec leur environnement.

En utilisant des ECs isolées de muscles de souris et la technique de Matrigel plug, nous avons observé des capacités de prolifération et de colonisation plus élevées des ECs-DMD, associées à une augmentation de la densité capillaire et du volume des vaisseaux dans les muscles DMD de souris et d'homme. Cependant, dans le muscle DMD, les capillaires étaient moins recouverts par les péricytes, ce phénomène étant accru dans les zones fibrotiques. Comme les fibroblastes ont des propriétés angiogéniques dans d'autres tissus, nous avons étudié les interactions fibro-adipogénique précurseurs FAP:EC. Dans le Matrigel plug, les DMD-FAPs ont mieux stimulé l'angiogenèse que les WT-FAPs, ce qui était amplifié dans les souris DMD. L'analyse de l'expression génique dans les ECs DMD triés par FACS à partir du muscle de la souris et de l'homme a montré une dérégulation des gènes impliqués dans

l'organisation du cytosquelette et dans la production de la matrice extracellulaire. Nos données transcriptomiques suggèrent un changement de profil des ECs, qui passent de la production de lame basale à celle de la matrice extracellulaire interstitielle. In vitro, les ECs-DMD ont montré une réduction de la taille des cellules et une réduction de la production de lame basale, ce qui suggère des altérations dans les interactions des ECs avec la matrice extracellulaire. Enfin, le traitement des souris mdx par la Thalidomide, qui stimule la maturation des vaisseaux, a induit une diminution des zones fibrotiques et une tendance à l'amélioration de la force musculaire.

Nos résultats ont montré des altérations intrinsèques des ECs dystrophiques et de l'interaction des ECs avec leur microenvironnement dans la DMD (FAP, matrice extracellulaire), qui conduisent à une angiogenèse active mais incomplète. Cette vascularisation immature pourrait participer au phénotype de la maladie.