



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **17 mars 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame BERNARD Clara**

Titre de la thèse : « *Etude des macrophages résidents du muscle squelettique au cours de la régénération musculaire après un dommage induit par l'exercice* »



Résumé

Le muscle squelettique a la capacité de se régénérer après une blessure grâce aux cellules satellites (CS). Au cours du processus de régénération, la myogenèse est fortement influencée par les interactions entre les CS et leur microenvironnement, notamment les précurseurs fibro-adipogènes, les cellules endothéliales et les macrophages infiltrants. En effet, les macrophages sont essentiels pendant la régénération car ils favorisent la prolifération puis la différenciation des CS. Cependant, nos connaissances sur le processus de régénération et plus particulièrement sur les macrophages sont principalement basées sur des modèles de blessures induites par des myotoxines qui sont loin des dommages musculaires rencontrés chez l'homme. Ces dommages musculaires humains apparaissent après des activités sportives non habituelles et sont appelés dommages musculaires induits par l'exercice (DMIE). Il est donc nécessaire de trouver un meilleur modèle qui imite les lésions musculaires observées chez l'homme. Après une blessure, la grande majorité des macrophages présents dans le muscle en cours de régénération proviennent des monocytes circulants (du sang), mais il est intéressant de noter que des macrophages résidents du muscle squelettique (MRs) ont récemment été décrits dans le muscle non blessé. Cependant, leur rôle après une blessure reste à établir. Nous avons d'abord établi un modèle de DMIE où l'étendue de la blessure peut être modulée. Des lésions musculaires légères et graves ont été induites par respectivement, une et trente contractions d'allongement provoquées électriquement. Ce modèle de DMIE a permis d'étudier le rôle et l'implication des MRs dans un contexte physiologique de régénération musculaire et en fonction de différents niveaux de lésions. En parallèle, nous avons développé une souche de souris inductible pour marquer spécifiquement les MRs en profitant de l'expression de leur récepteur CX3CR1. Nos investigations en cytométrie en flux et en histologie suggèrent que les MRs sont localisés principalement dans l'épimysium et le périmysium du muscle, et qu'ils sont impliqués dans la clairance des myofibres nécrotiques. De plus, ils sont impliqués différemment selon l'étendue de la lésion.

