

Paris, le 3 décembre 2018

Information presse

Myopathie : un gain de force musculaire chez la souris

Des souris atteintes de dystrophie musculaire de Duchenne récupèrent plus de 20% de force musculaire grâce à la metformine. Ce résultat visant à stopper le processus de remplacement progressif des fibres musculaires par du tissu fibreux caractéristique de cette maladie a été obtenu grâce aux travaux de l'équipe de Bénédicte Chazaud, chercheuse Inserm au sein de l'Unité 1217 de l'Institut NeuroMyoGène (Inserm/CNRS/Université Claude Bernard Lyon 1). Ces travaux sont publiés dans la revue [Cell Reports](#).

Les myopathies dégénératives comme la Dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) sont incurables. Elles sont caractérisées par des lésions répétées des fibres du muscle qui déclenchent des cycles de régénération permanents, associés à une inflammation chronique. Ceci conduit sur le long terme à la perte des fibres musculaires, qui sont progressivement remplacées par de la fibrose, c'est-à-dire une augmentation anormale de tissu non fonctionnel (fibres de collagène). Les mécanismes de fibrogenèse sont mal connus dans ce contexte.

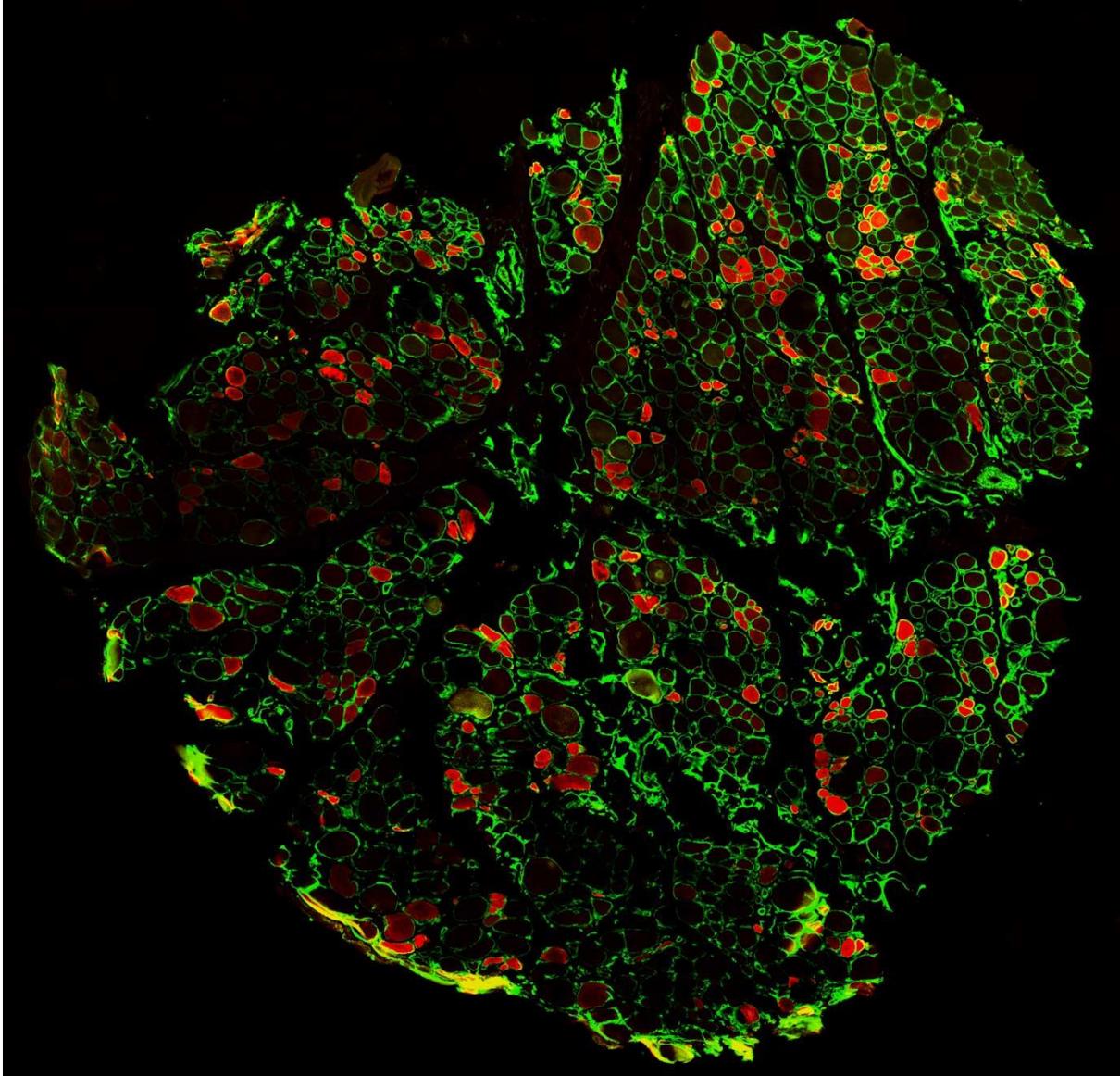
Dans cette nouvelle étude, les chercheurs montrent que la fibrose est associée à la présence de cellules immunitaires spécifiques (macrophages pro-inflammatoires) dans le muscle de patients et de souris atteints de myopathie de Duchenne.

Ces macrophages surexpriment une protéine qui est nécessaire à la sécrétion d'un facteur de croissance (TGF β) principal responsable de la fibrose. Une fois libéré et activé dans l'environnement cellulaire, Le TGF β stimule la production de collagène par les fibroblastes. Cette création excessive de tissu fibreux peut être endiguée par l'activation d'un régulateur présent dans les macrophages, l'AMP kinase (AMPK), qui diminue leur état pro-inflammatoire. L'activation de l'AMPK, en diminuant l'expression de la protéine nécessaire à la sécrétion du TGF β , limite donc la fibrose.

Les souris traitées pendant trois semaines par un activateur pharmacologique de l'AMPK, la Metformine, voient la qualité de leurs muscles s'améliorer, y compris fonctionnellement avec un gain de force musculaire. Dans ces conditions, la destruction des fibres musculaires et la création de tissu fibreux diminuent (respectivement -56% et -23%) et surtout la régénération de fibres musculaires augmente (+38%). Chez ces animaux la force mesurée au niveau des muscles entourant le tibia après le traitement augmente de plus de 20%.

Le processus inflammatoire dans le muscle semble identique chez la souris et l'homme or la Metformine est un médicament déjà utilisé chez l'homme. Ces travaux montrent que des approches pharmacologiques ciblant l'inflammation et la fibrose pourraient être envisagées pour améliorer l'état du muscle dans le contexte des myopathies dégénératives, notamment dans le cadre de thérapies cellulaires ou géniques afin d'en augmenter l'efficacité. *"Cependant, rappellent les chercheurs, il faut rester précautionneux, il n'est pas question de traiter la myopathie de Duchenne avec la Metformine, mais peut-être, dans un premier temps de diminuer l'état inflammatoire des patients".*

Les chercheurs s'attachent maintenant à disséquer la grande hétérogénéité des populations de macrophages dans cette pathologie, afin d'identifier les "mauvaises" sous-populations pro-fibrosantes des "bonnes" sous-populations réparatrices, aidant à la régénération musculaire.



Légende : Dans la myopathie de Duchenne, les fibres musculaires sont fragilisées et enclenchent des cycles permanents de régénération, un processus soutenu par les cellules souches musculaires. Sur cette photo, les myofibres en rouge sont en cours de régénération et sont indicatrices des lésions multiples présentes dans tout le muscle des patients. Le pourtour des myofibres est marqué en vert. Crédit image : Mélanie Magnan/Bénédicte Chazaud/Inserm

Sources

AMPK Activation Regulates LTBP4-Dependent TGF- β 1 Secretion by Pro-inflammatory Macrophages and Controls Fibrosis in Duchenne Muscular Dystrophy

Gaëtan Juban^{1,6} Marielle Saclier,^{2,6} Houda Yacoub-Youssef,² Amel Kernou,² Ludovic Arnold,³ Camille Boisson,¹ Sabrina Ben Larbi,¹ Mélanie Magnan,² Sylvain Cuvellier,² Marine Théret,¹ Basil J. Petrof,^{4,5} Isabelle Desguerre,² Julien Gondin,¹ Rémi Mounier,¹ and Bénédicte Chazaud^{1,7,*}

1 Institut NeuroMyoGène, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS UMR 5310, INSERM U1217, Université Lyon, Villeurbanne 69100, France

2 Institut Cochin, INSERM U1016, CNRS UMR 8104, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris 75014, France

3 Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses, INSERM U1135, Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Universités, Paris 75013, France

4 Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, QC H4A3J1, Canada 5 Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, QC H4A3J1, Canada

6 These authors contributed equally

7 Lead Contact

Cell Reports <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.10.077>

Contact chercheur

Bénédicte Chazaud

Chercheuse Inserm

Unité 1217 "Institut NeuroMyoGène" (Inserm/CNRS/Université Claude Bernard Lyon 1).

benedicte.chazaud@inserm.fr

Tel: 04 26 68 82 49

Contact presse

presse@inserm.fr



Accéder à la [salle de presse de l'Inserm](#)