



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **17 juin 2026**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame GALLAY Laure**

Titre des travaux : « *Approche translationnelle et transversale : étude de la régénération musculaire dans les myopathies inflammatoires idiopathiques* »

Résumé



Les myopathies inflammatoires idiopathiques (MII) constituent un groupe de myopathies dysimmunitaires acquises, pouvant engager le pronostic vital et survenant à tous les âges de la vie. Les muscles des patients atteints de MII présentent des infiltrats inflammatoires chroniques, une surexpression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I par les myofibres, ainsi que des myofibres en régénération, témoignant d'un processus continu de réparation musculaire. Dans les formes évoluant défavorablement, on observe un remplacement fibro-adipeux des myofibres. Malgré de multiples traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs, les patients récupèrent rarement leur force musculaire initiale. Cette dysfonction musculaire chronique reste mal comprise. Les causes possibles incluent une atteinte musculaire persistante liée à l'inflammation et/ou des défauts de régénération du muscle squelettique. La régénération du muscle squelettique est bien décrite en conditions physiologiques. Ce processus, appelé myogenèse, nécessite une orchestration précise de l'activation et de la prolifération des cellules souches musculaires (MuSCs), suivies de leur différenciation et de leur fusion en myotubes multinucléés, conduisant à la reconstitution d'un appareil contractile fonctionnel. Dans une étude récente, nous avons démontré *in vitro* l'existence d'un défaut intrinsèque des fonctions des MuSCs chez les patients atteints de MII. Cette altération a été investiguée et il a été mis en évidence une boucle de régulation négative autocrine/paracrine impliquant l'interféron de type I (IFN-I), notamment dans les MuSCs issues de dermatomyosite, le type le plus fréquent de MII.

Des études récentes ont montré que le microenvironnement des MuSCs, appelé niche régénérative, est crucial pour une régénération musculaire efficace. Les MuSCs reçoivent des signaux de leur environnement proche, notamment des myofibres, des cellules vasculaires, des cellules souches mésenchymateuses appelées progéniteurs fibro-adipogéniques, ainsi que les cellules immunitaires (notamment les macrophages).

Mon projet de recherche vise à caractériser les altérations de la niche régénérative dans le muscle des MII aux niveaux cellulaire et moléculaire, et à évaluer leur impact sur la myogenèse. Dans un premier temps il évalue l'état basal des cellules composant la niche (MuSCs, macrophages et FAPs) ainsi que leurs interactions. Dans un second temps, il explore les modifications de certaines voies moléculaires impliquées dans l'organisation de la niche régénérative (inflammatoire), en réalisant une cartographie cellulaire de cette niche in vivo, complétée par des validations fonctionnelles in vitro et des validations in situ.