

## VERS LA MISE EN PLACE D'UN MODÈLE CELLULAIRE HUMAIN MIMANT LA DYSFONCTION DIAPHRAGMATIQUE INDUITE PAR LA VENTILATION MÉCANIQUE

Laboratoire d'accueil : **PhyMedExp - Physiologie et Médecine Expérimentale du Coeur et des Muscles, Montpellier.** <https://www.phymedexp.com>

Encadrement de la thèse : **Stéfan Matécki, PU-PH et Gilles CARNAC, CRHC CNRS**

Financement du 01/10/2024 au 01/10/2027 origine **Association Française contre les Myopathies (AFM)**

La ventilation mécanique (VM) est utilisée en unité de soins intensifs pour assurer la respiration des patients incapables d'une ventilation spontanée. Bien que nécessaire et vitale, cette technique entraîne de nombreuses complications pour les patients. Des études menées chez l'homme et l'animal ont mis en évidence une faiblesse de la contraction du diaphragme due à une atrophie, une protéolyse et un stress oxydant dans les fibres musculaires diaphragmatiques suite à la VM. Cette myopathie acquise, appelée dysfonction diaphragmatique induite par la ventilation mécanique (VIDD), est largement répandue dans la population admise en unités de soins intensifs. La problématique de la VIDD réside dans la difficulté du sevrage du respirateur pour les patients, ainsi que dans l'augmentation des frais de soins et les complications respiratoires induites à long terme. À ce jour, les essais cliniques réalisés chez l'homme pour lutter contre la VIDD impliquent essentiellement l'utilisation d'antioxydants avec des résultats peu probants.

**Le projet de cette thèse sera de concevoir un modèle cellulaire diaphragmatique humain de VIDD afin de faciliter l'identification de molécules d'intérêts pour ralentir voire traiter cette pathologie.** Dans un premier temps, nous allons purifier les cellules souches musculaires à partir de biopsies de diaphragme et de muscle périphérique afin de déterminer leurs spécificités. Ensuite, les fibres musculaires produites à partir de ces cellules seront soumises à des contraintes mécaniques et métaboliques pour reproduire le stress imposé au diaphragme par la VM. Enfin, nous analyserons l'effet de ces contraintes en évaluant l'atrophie, la protéolyse, le stress oxydant induit ainsi que les voies de signalisation associées par une approche à la fois protéomique et kinomique. L'objectif est de créer un modèle cellulaire ex vivo de diaphragme humain reproduisant la VIDD, pouvant être utilisé pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à cette condition. À terme, cette innovation permettrait d'évaluer des stratégies thérapeutiques pour ralentir ou traiter la VIDD et ses complications.

- Jaber, S. *et al.* Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 183, 364–371 (2011).

- Matecki, S. *et al.* Leaky ryanodine receptors contribute to diaphragmatic weakness during mechanical ventilation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113, 9069–9074 (2016).

- Keefe, A. C. *et al.* Muscle stem cells contribute to myofibres in sedentary adult mice. *Nat Commun* 6, 7087 (2015).

- Der Vartanian, A. *et al.* PAX3 Confers Functional Heterogeneity in Skeletal Muscle Stem Cell Responses to Environmental Stress. *Cell Stem Cell* 24, 958-973.e9 (2019).

- Meyer P, Notarnicola C, Meli AC, Matecki S, Hugon G, Salvador J, Khalil M, Féasson L, Cances C, Cottalorda J, Desguerre I, Cuisset JM, Sabouraud P, Lacampagne A, Chevassus H, Rivier F, Carnac G. Skeletal Ryanodine Receptors Are Involved in Impaired Myogenic Differentiation in Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 30;22(23):12985.

Si vous souhaitez postuler sur ce sujet, adressez un mail à [gilles.carnac@inserm.fr](mailto:gilles.carnac@inserm.fr)