



*Votre vie,  
notre combat*



# LA RECHERCHE SUR LA RÉPARATION DU MUSCLE STRIÉ SQUELETTIQUE

**MÉDECIN EN CHEF BANZET SÉBASTIEN**  
**INSTITUT DE RECHERCHE BIOMÉDICALE DES ARMÉES**  
**DÉPARTEMENT SOUTIEN MÉDICO-CHIRURGICAL DES FORCES**  
**UNITÉ DE RECHERCHE EN RÉPARATION TISSULAIRE**



**MINISTÈRE  
DE LA DÉFENSE**

# Lésion musculaire : le contexte militaire



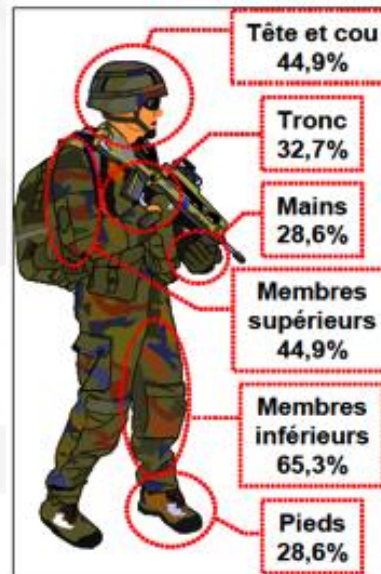
Blessures « sportives » en  
entraînement ou en opérations

Lésions musculaires macroscopiques  
intrinsèques ou extrinsèques



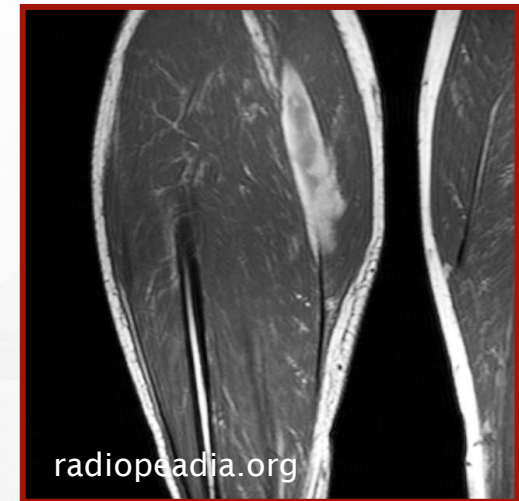
Blessures au combat

Lésions traumatiques  
Lésions délabrantes avec  
perte de substance  
musculaire



Prieux , 2012

IRM du mollet



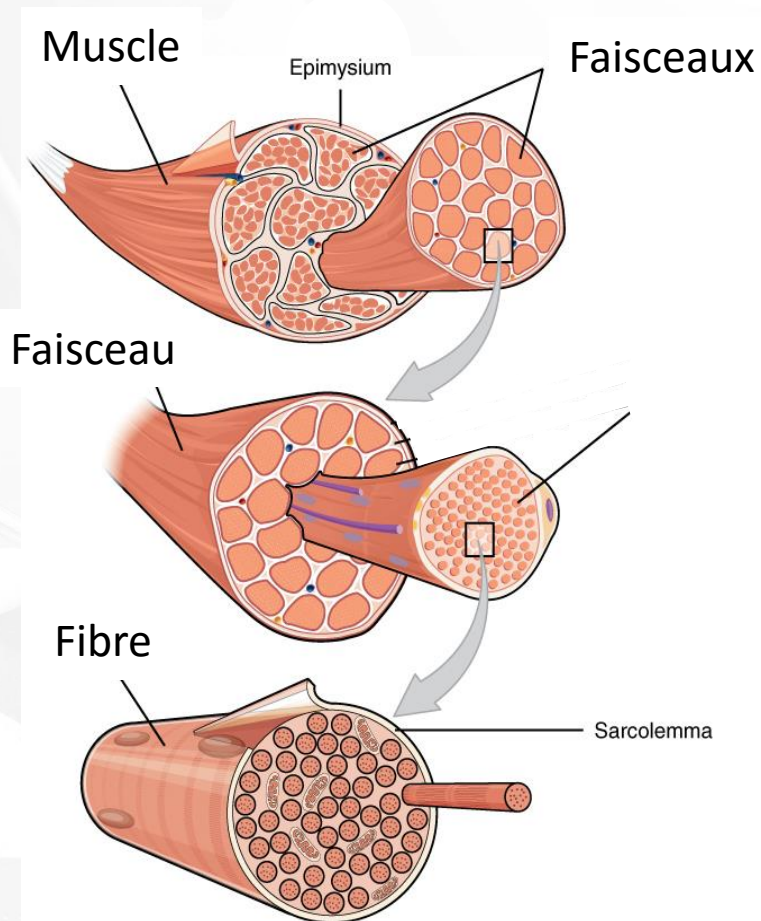
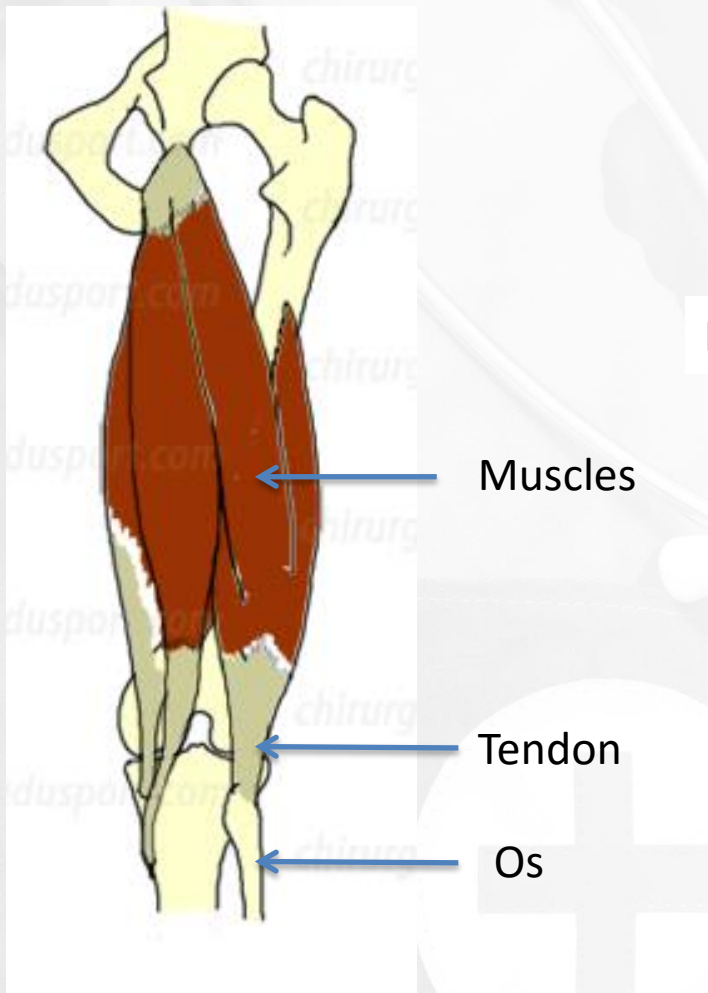
# Le muscle strié squelettique



- 40 à 50% de la masse corporelle
- Très vascularisé
- Grandes capacités d'adaptation aux contraintes
- Très exposé aux lésions

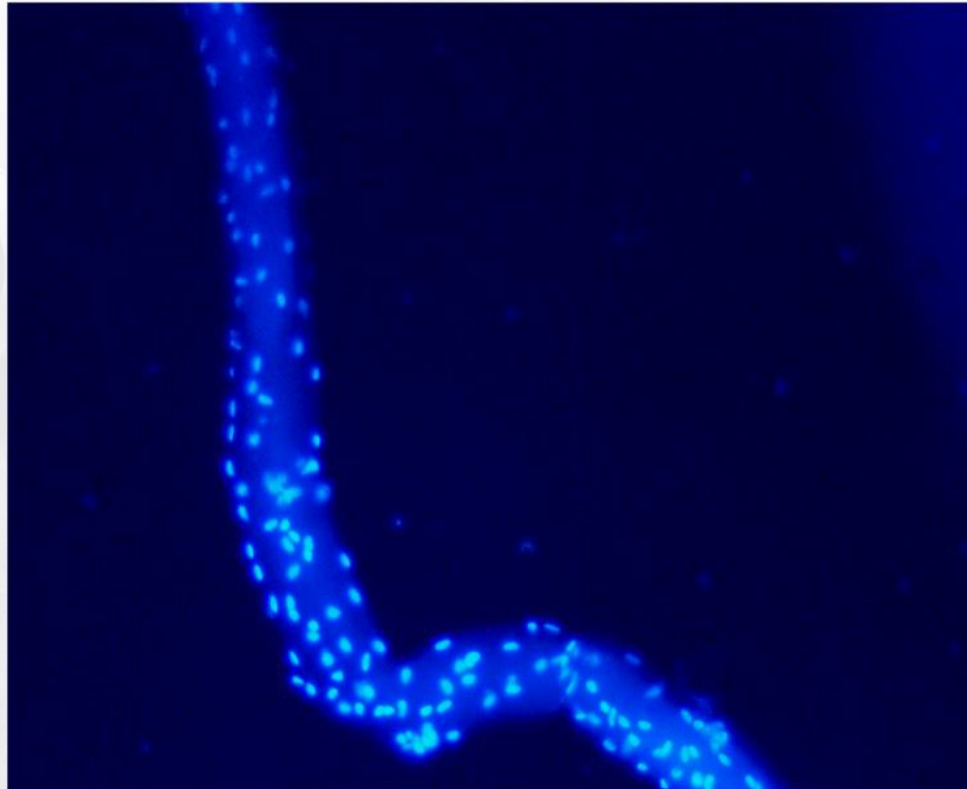


# Le muscle strié squelettique



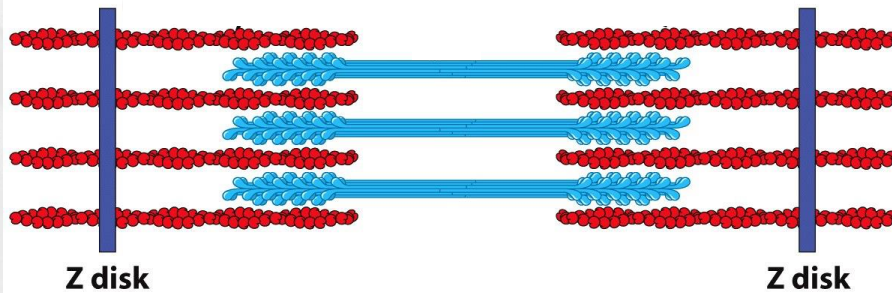
# Le muscle strié squelettique

- Fibre musculaire = une cellule musculaire
- Très grandes cellules (jusqu'à plusieurs dizaines de cm)
- Cellules multinucléées (milliers de noyaux)



# Le muscle strié squelettique

**Relaxed**



**Contracted**

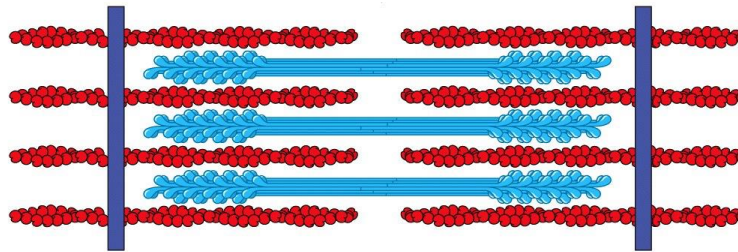
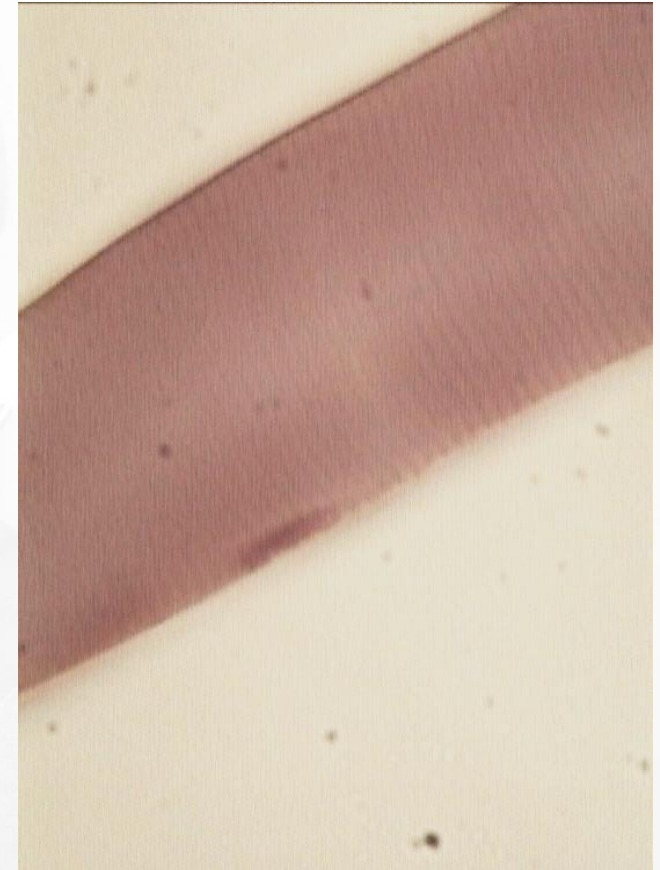
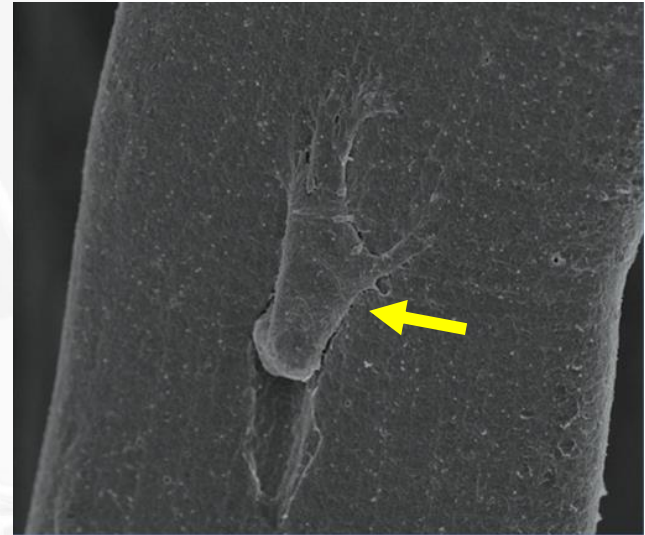
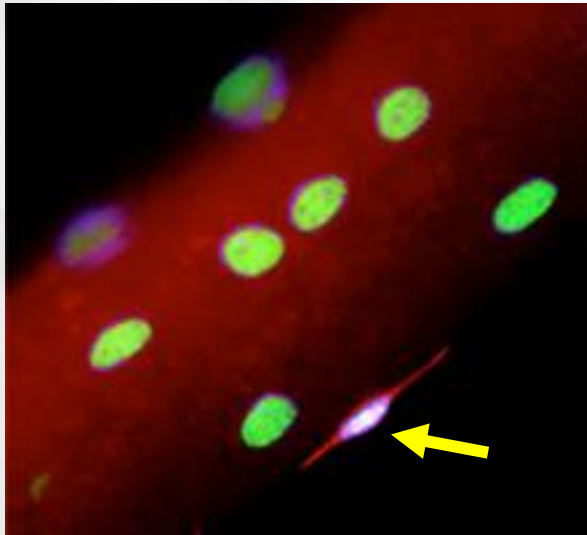


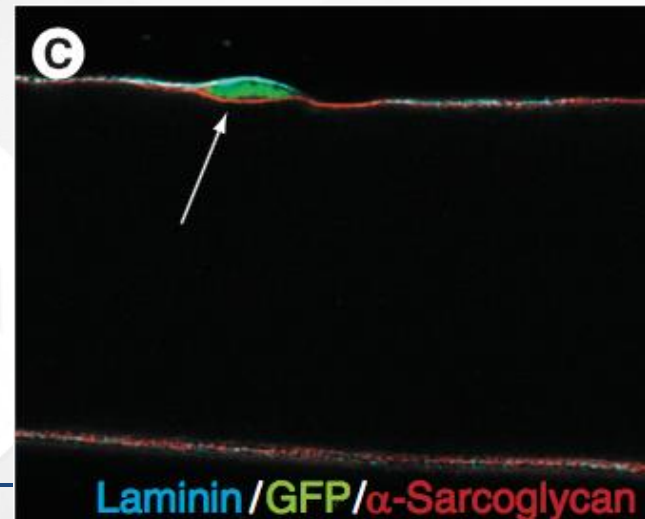
Figure 17-30  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
© 2008 W.H. Freeman and Company



# Le muscle strié squelettique



Cellules souches musculaires :  
« Cellules satellites »



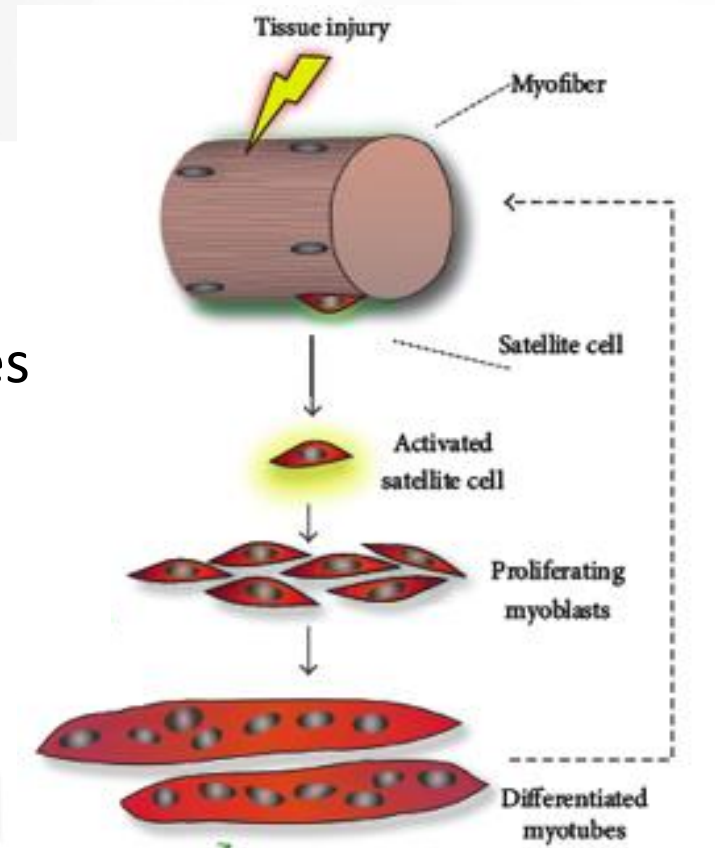


# Le muscle strié squelettique

Le muscle est capable de régénérer après une lésion

Il régénère à partir des cellules satellites

## Régénération

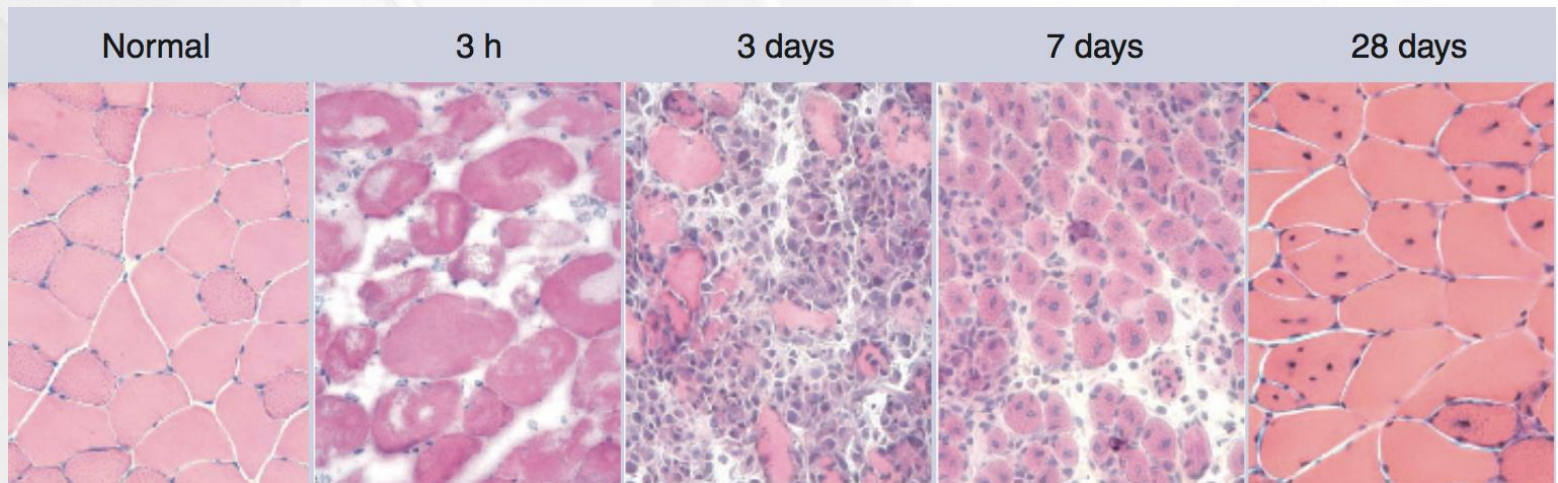


D'après Kharraz, 2013



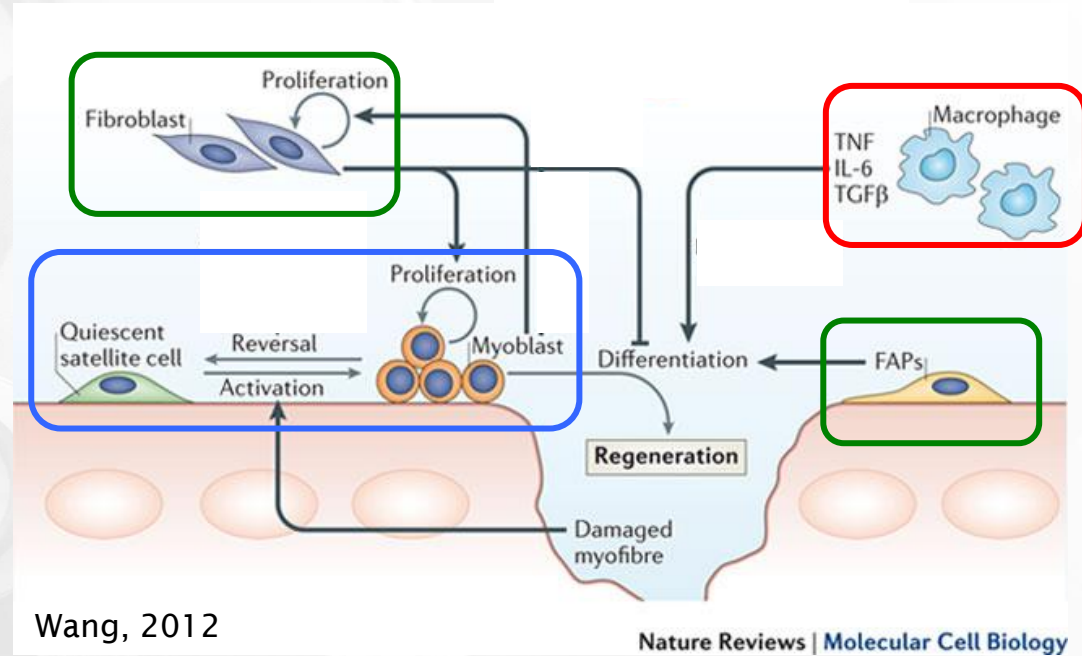
# Le muscle strié squelettique

Régénération musculaire après lésion toxique :



# Le muscle strié squelettique

## Régénération musculaire :



Processus hautement coopératif entre cellules satellites, inflammatoires (macrophages) et fibrogéniques (fibroblastes, progéniteurs fibro-adipogéniques)

**MAIS LA RÉGÉNÉRATION EST DE MOINDRE QUALITÉ APRÈS LÉSION TRAUMATIQUE**

# Lésions musculaires avec perte de substance

Pas de régénération car perte de continuité

Prise en charge :

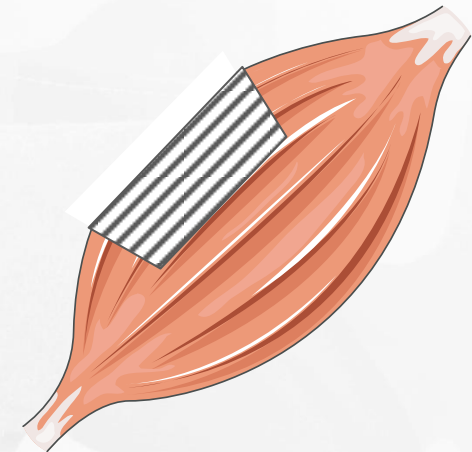
Parfois chirurgie par lambeaux

Puis rééducation fonctionnelle



Tu, 2008

MAIS: SÉQUELLES FONCTIONNELLES PARFOIS MAJEURES



Alternative envisagée :  
UTILISATION DE **BIOMATÉRIAUX**



# Lésions musculaires avec perte de substance

## MATRICES EXTRACELLULAIRES DÉCELLULARISÉES

- Support physique
- Support trophique

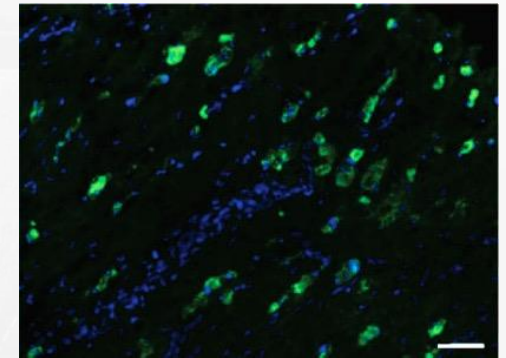


Jonction gastro-œsophagienne

## DANS LE MUSCLE : UN ESSAI CLINIQUE CHEZ L'HOMME 5 PATIENTS DONT 3 MILITAIRES

- Feuillet de MEC d'intestin de porc
- 3 patients avec une amélioration fonctionnelle
- **MAIS** peu de tissu musculaire néoformé à 6 mois

MHC/DAPI



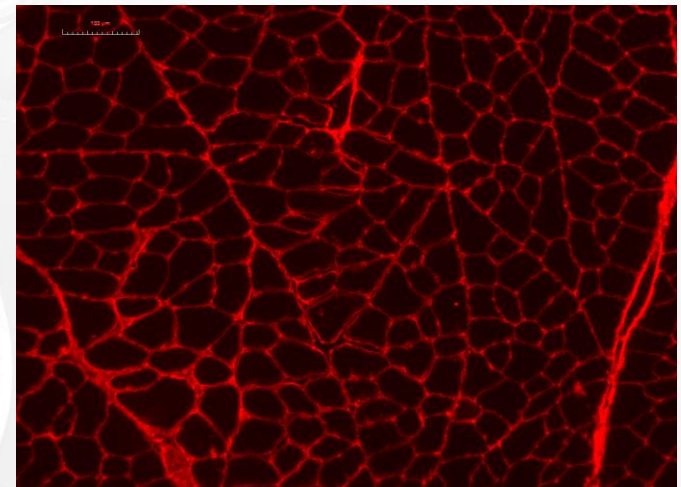
Sicari, 2014

# Projet ANR « Myo-MECa »

« Contrôle de la myogenèse par la MEC - Application à l'utilisation d'échafaudages matriciels pour le traitement des traumatismes musculaires avec perte de substance »

1. Comprendre le rôle de la MEC dans la régénération
2. Etudier l'utilisation de MEC de muscle comme biomatériau

Optimiser les rôles de support trophique et physique



Collagène III

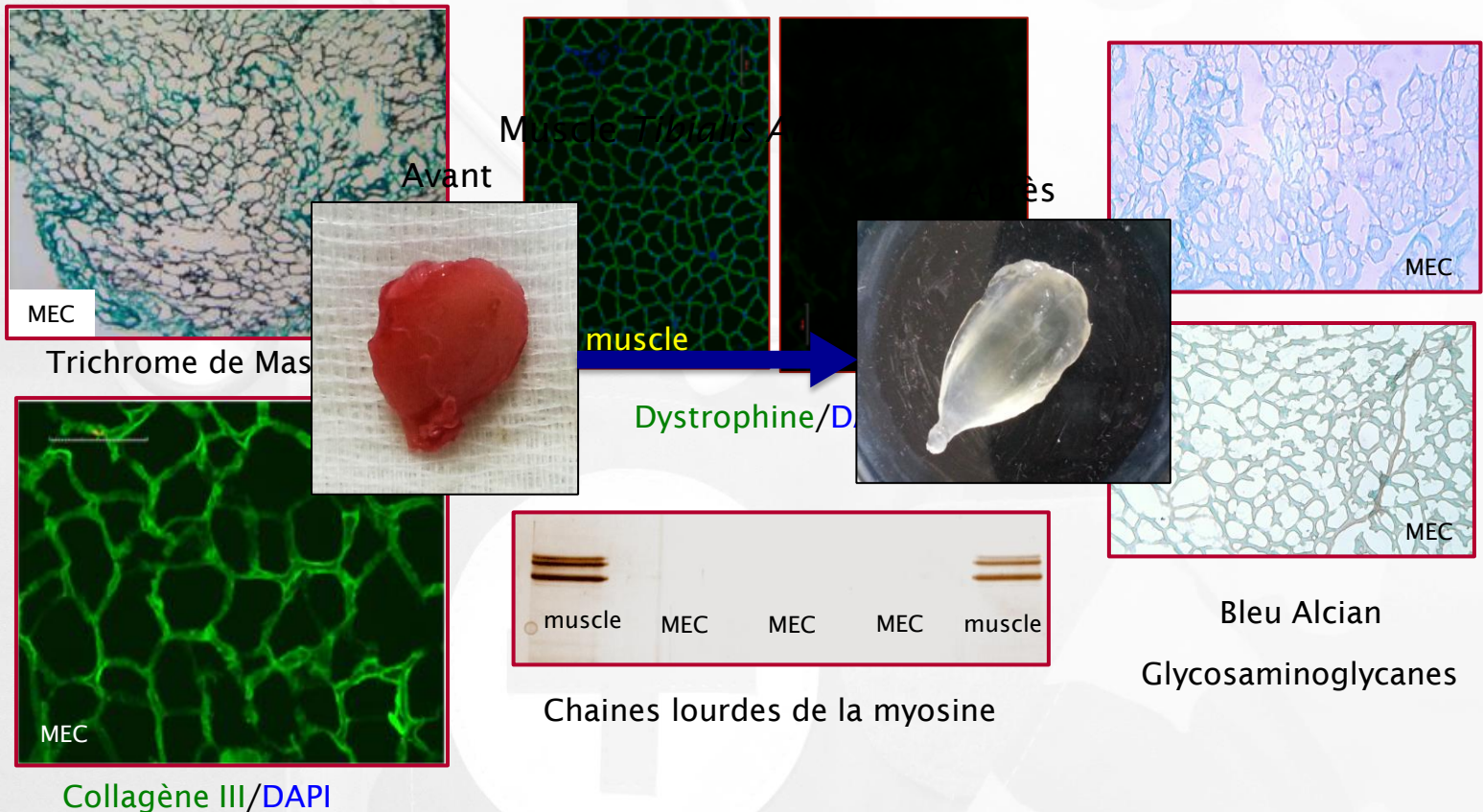
# Projet ANR « Myo-MECa »

## Production des MEC acellulaires

Conservation de la  
structure

Absence de molécules  
immunogènes

Conservation de  
molécules trophiques





# Projet ANR « Myo-MECa »



Muscle Tibial antérieur

# Projet ANR « Myo-MECa »

Produire une matrice 3D optimisée et implantées dans un modèle de perte de substance du *Tibialis anterior*



Dr Bénédicte Chazaud



Pr. Didier Lutomski  
Plateforme Protéomique (PPUP13)



Pr. Rigal, Service de  
chirurgie orthopédique,  
HIA Percy



Votre vie,  
notre combat



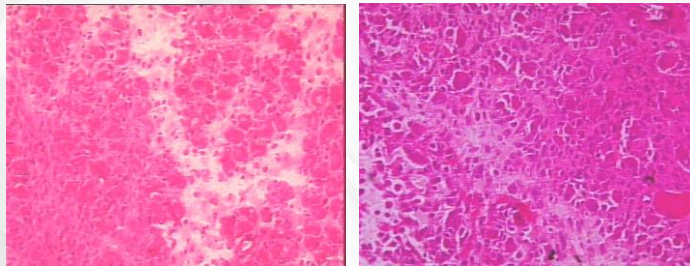
MINISTÈRE  
DE LA DÉFENSE

# Les lésions musculaires traumatiques

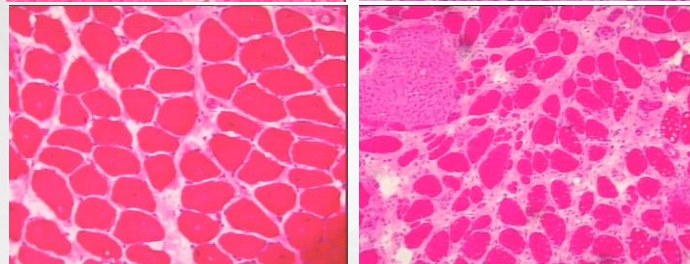
Notexine

Crush

J4



J28



La régénération après lésion traumatique est compromise :  
- Myogenèse imparfaite  
- Fibrose

Fink, 2003

- Réparation cicatricielle engendre une fragilité du tissu
- Chez l'homme : récurrences dans 30% des lésions musculaires « intrinsèques » chez les sportifs



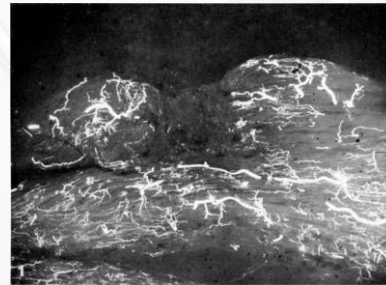
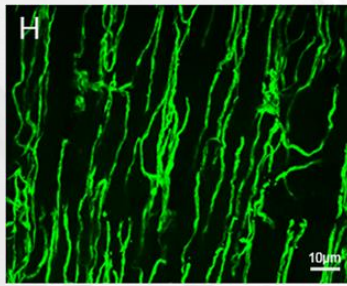
# Les lésions musculaires traumatiques

## Réseau vasculaire

Notexine

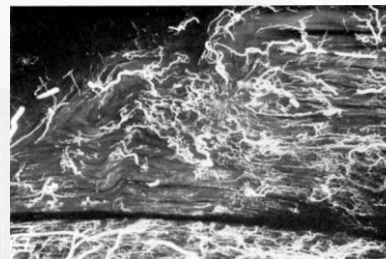
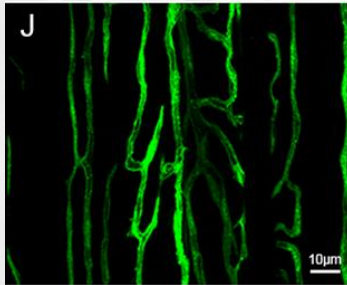
Crush

J2



J2

J12

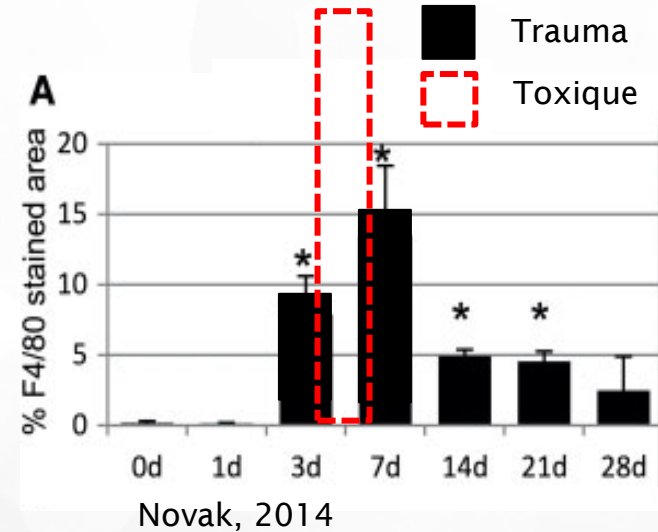


J14

Hardy, 2016

Järvinen, 1976

## Inflammation

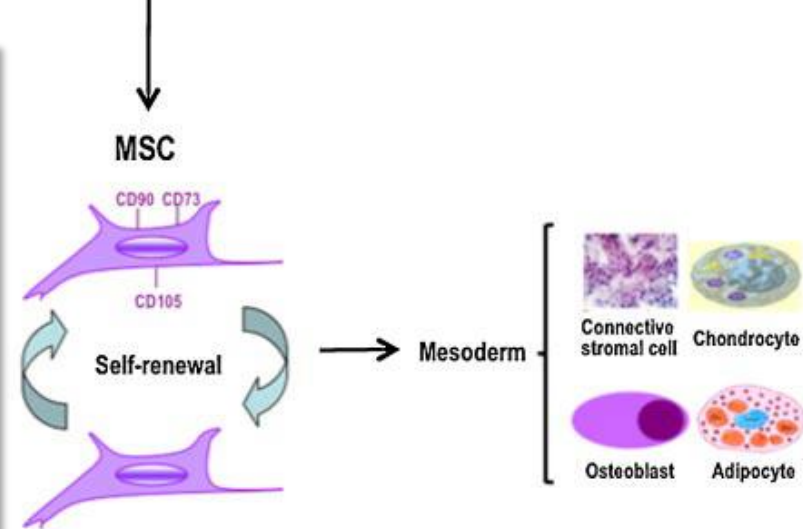
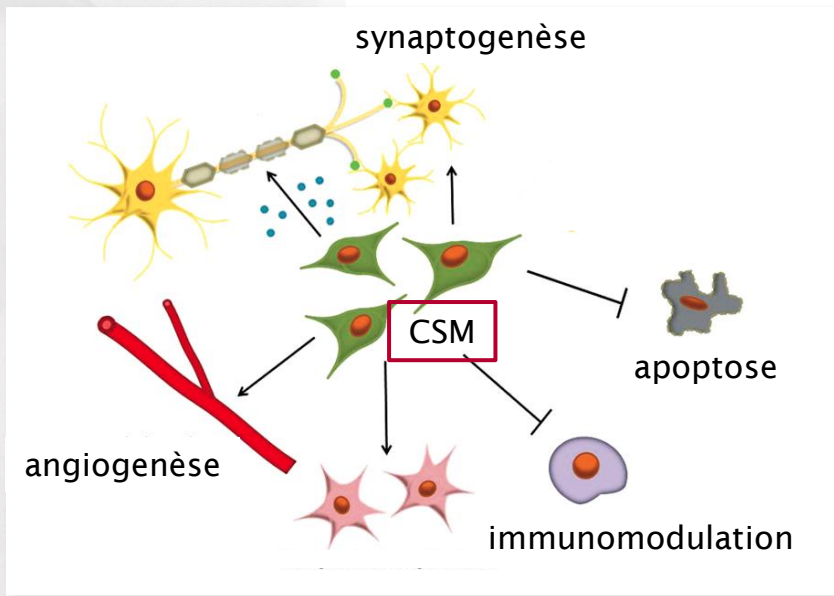
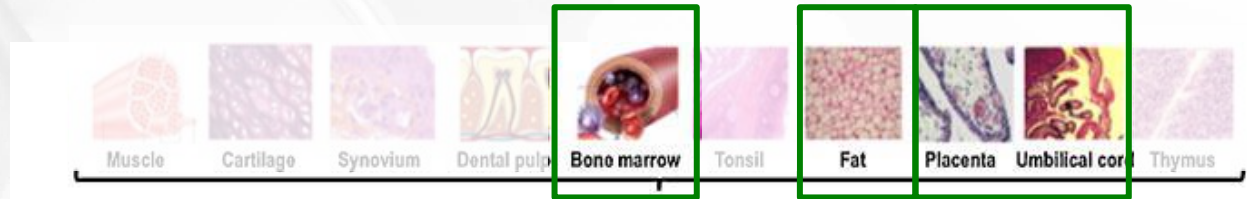


Réaction inflammatoire moins importante, retardée, phénotype macrophagique mixte

L'environnement des cellules myogéniques est différent de celui de la lésion toxique

# Projet CSM et lésions musculaires traumatiques

## Les cellules stromales mésenchymateuses (CSM)



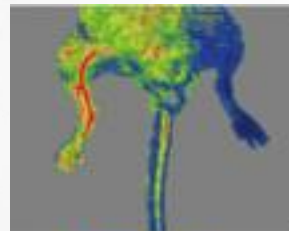
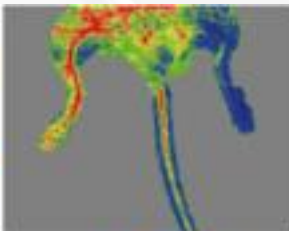
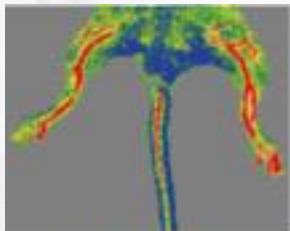
Intérêt des CSM en réparation tissulaire :  
Modulation de l'activité de cellules voisines par voie paracrine

Contrôle

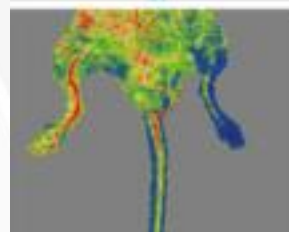
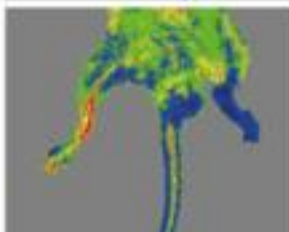
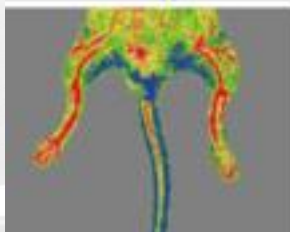
Sans CSM

CSM

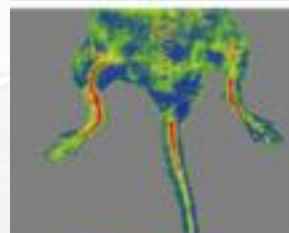
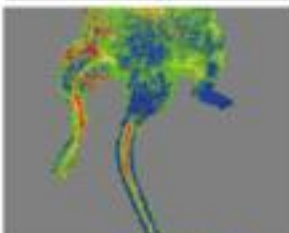
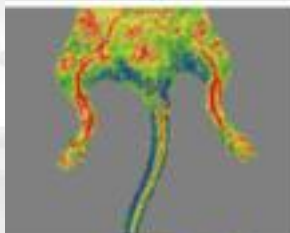
J0



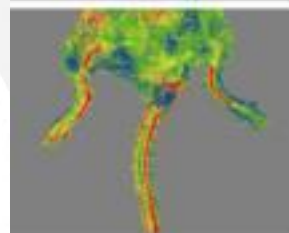
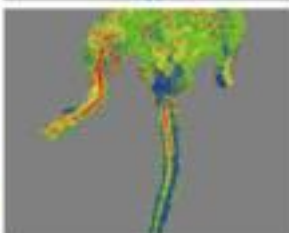
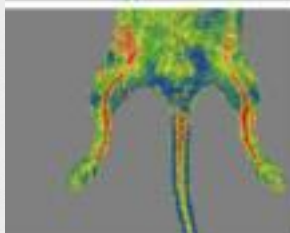
J7



J14



J21



Hu, 2015

# Projet CSM et lésions musculaires traumatiques



Votre vie,  
notre combat

## Projet transversal au sein de l'unité

Intérêt des CSM de moelle osseuse dans la prise en charge des lésions traumatiques du muscle : modèle de lésion par écrasement chez le rat

Injection de CSM au sein du tissu lésé

### Evénements étudiés

- Myogenèse
- Réponse inflammatoire
- Angiogenèse
- Fibrogenèse

### Moyens d'étude in vitro

- Interactions cellulaires en co-cultures
- Tests fonctionnels

### Moyens d'étude in vivo

- Histologie
- Immuno-histologie
- Analyses protéines, ARNm miARNs
- Mesures fonctionnelles



MINISTÈRE  
DE LA DÉFENSE



# Projet CSM et lésions musculaires traumatiques



Votre vie,  
notre combat

## Les sources de CSM

Moelle osseuse, tissu adipeux, tissus périnataux

## Le pré-conditionnement des CSM

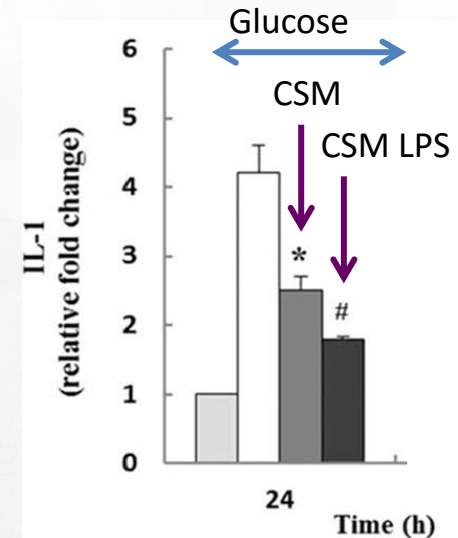
Modification des conditions de culture :

- Inflammatoire (Interféron, TNF, LPS)
- Hypoxique
- Culture en sphéroïdes

Modulation de la fonctionnalité  
des CSM

ETUDE DES POSSIBILITES D'OPTIMISATION  
DE LA THERAPIE PAR CSM

Macrophages en culture



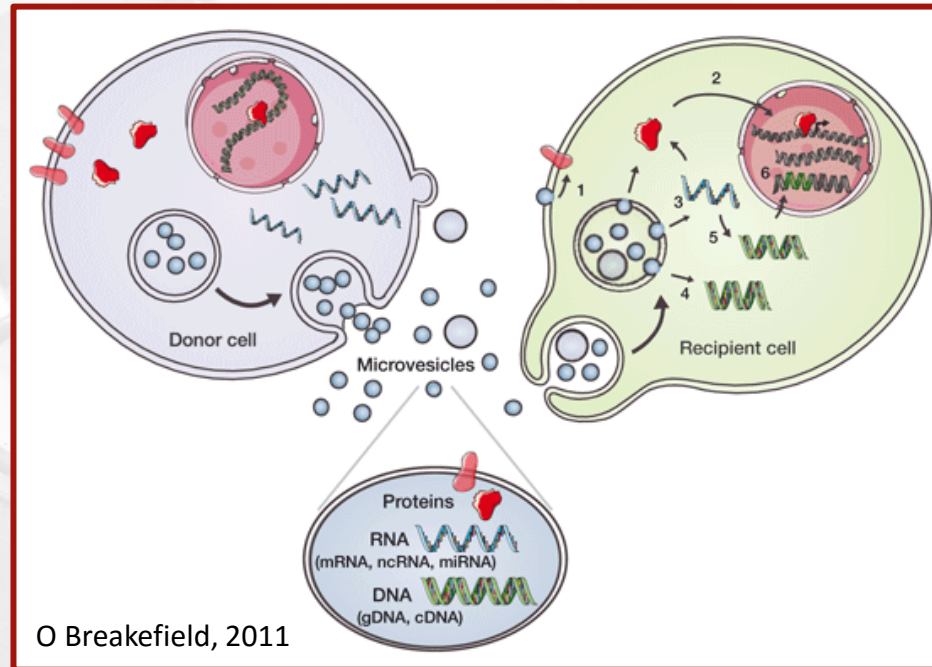
Ti, 2015



MINISTÈRE  
DE LA DÉFENSE

# Projet CSM et lésions musculaires traumatiques

## Les microvésicules



Une part des effets des CSM repose sur leur capacité à sécréter des microvésicules

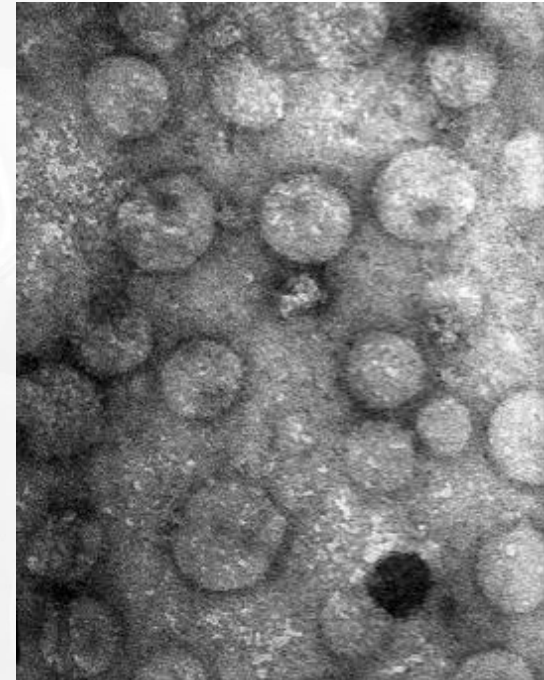
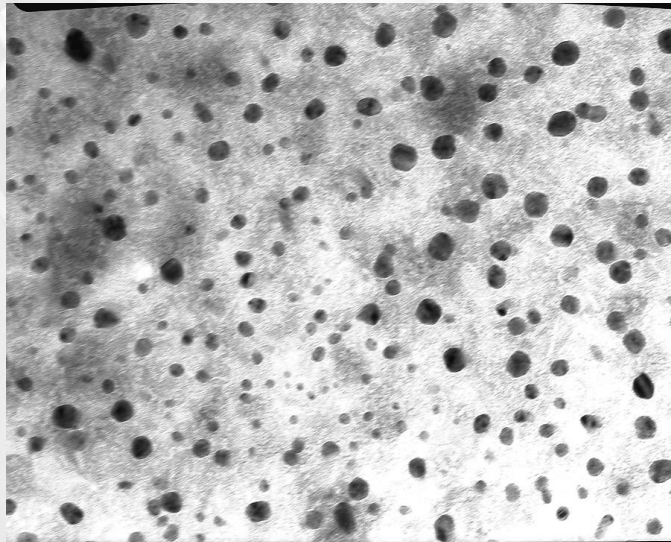
Ces vésicules peuvent reproduire en partie ou totalement les effets biologiques des CSM

# Projet CSM et lésions musculaires traumatiques

## Les microvésicules

### Isolement à partir du milieu de culture :

- Ultra-centrifugation
- Précipitation
- Chromatographie d'exclusion

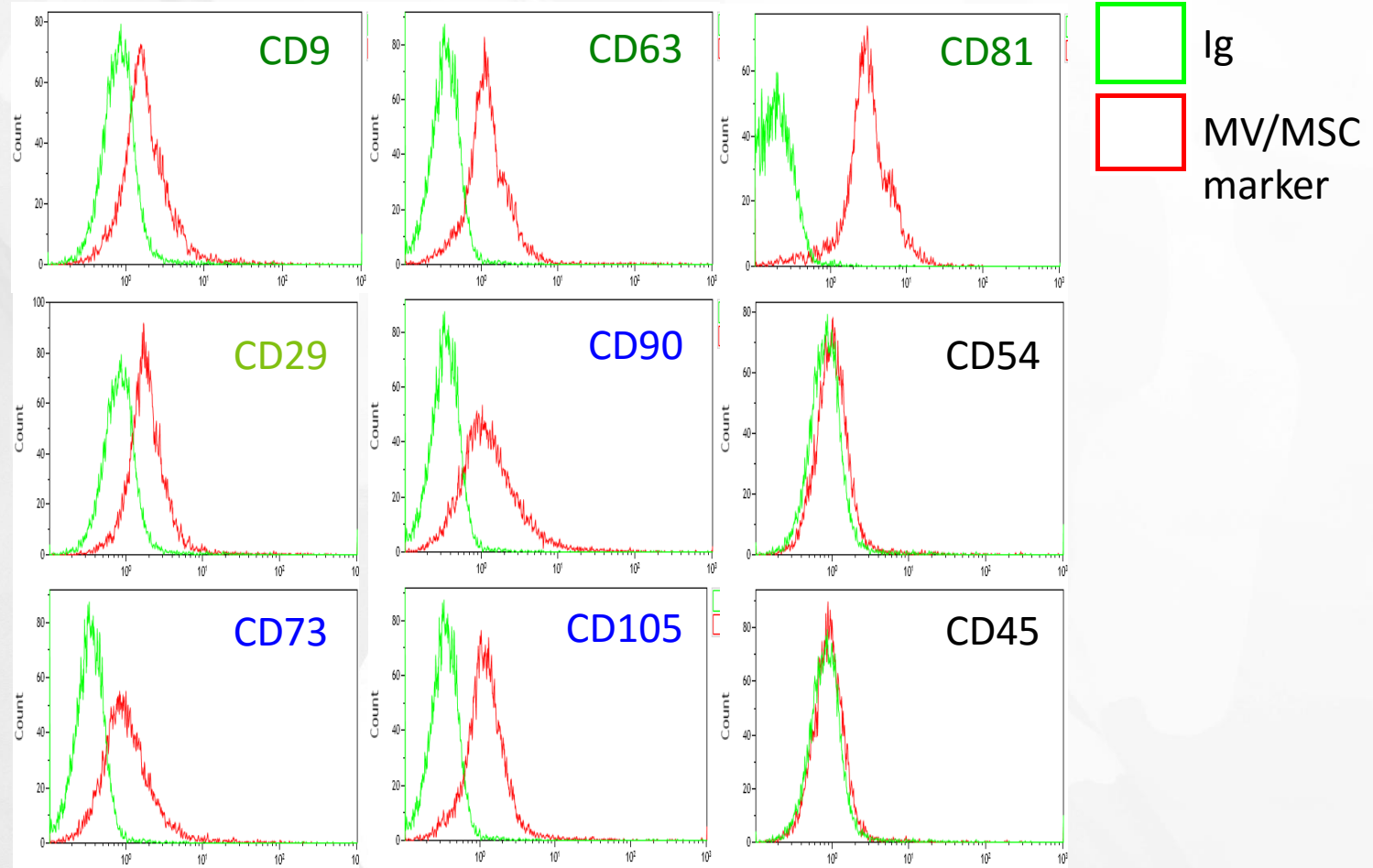


# Projet CSM et lésions musculaires traumatiques



Votre vie,  
notre combat

## Les microvésicules



MINISTÈRE  
DE LA DÉFENSE

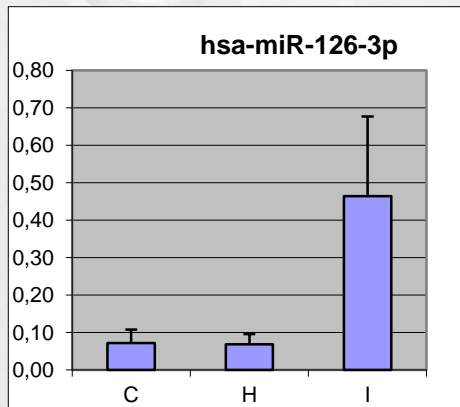
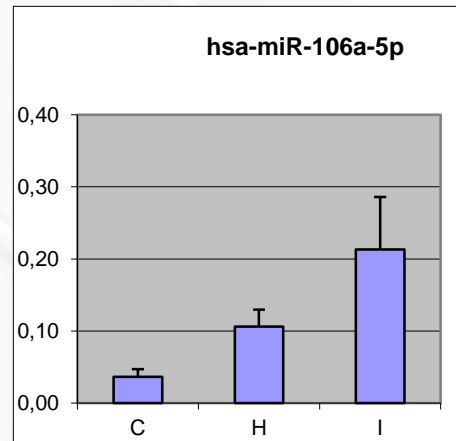
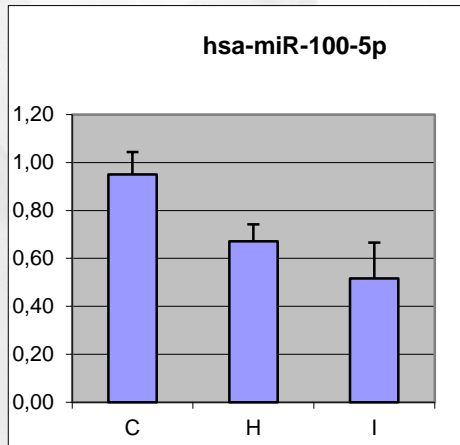


# Projet CSM et lésions musculaires traumatiques



Votre vie,  
notre combat

## Les microvésicules



microARNs dans des  
microvésicules de CSM :  
C: contrôle  
H : hypoxie  
I : interferon

# Projet CSM et lésions musculaires traumatiques

## Thérapie cellulaire en traumatologie musculaire :

- Culture autologue impossible (délais)
- Nécessité de banques de cellules allogéniques

Immunogénicité ?

## Microvésicules :

- Peuvent être cryo-conservées
- Conservent leurs effets biologiques

Moins immunogènes

CHEZ L'HOMME : ALTERNATIVE CRÉDIBLE À  
L'ADMINISTRATION DE CELLULES