

5 Questions à Bénédicte CHAZAUD



SON PARCOURS

- Master en Biologie et Physiologie Cellulaires (Université en Sciences de la vie).
- Thèse en Biologie Cellulaire (Université Paris Descartes).
- Chercheur à l'Institut NeuroMyoGène (Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM, CNRS).
- Travaux spécialisés dans l'environnement des cellules souches musculaires.
- Applications dans le contexte de la physiologie musculaire et des pathologies musculaires.



INTRODUCTION

Kinesport s'intéresse de près à l'évolution de la recherche scientifique concernant **les lésions myoponévrotiques et leur traitement**. Dans ce cadre, Kinesport s'entoure de spécialistes référents dans leur domaine (Recherche, Imagerie, Chirurgie, Physiothérapie...).

Le **Dr Bénédicte Chazaud** dont le laboratoire fait partie de l'Institut NeuroMyogène de l'Université Claude Bernard Lyon 1 s'intéresse particulièrement à l'environnement **des cellules souches musculaires et à l'homéostasie du muscle strié squelettique**. Elle a déjà participé au Symposium LMA les 14 et 15 janvier derniers, et a accepté aujourd'hui de répondre à quelques questions pour nous. Merci à Bénédicte Chazaud pour cet interview.

1

Pouvez-vous vous présenter et nous décrire en quoi consistent vos recherches et votre laboratoire ?

J'ai effectué un cursus scientifique à l'Université en biologie cellulaire. Je suis Directrice de Recherche à l'INSERM et je travaille depuis plus de 15 ans sur les relations entre les cellules souches musculaires (qui permettent la réparation du muscle strié squelettique après une lésion) et leur environnement, en particulier les cellules de l'immunité que sont les macrophages. Notre approche était au départ très cellulaire, puis nous avons enrichi nos techniques par des approches plus intégrées chez l'animal (souris) et, autant que faire se peut, chez l'Homme. Nous souhaitons avoir une vision globale, des interactions cellulaires et moléculaires jusqu'à la physiologie musculaire, ce qui est rendu possible grâce à la présence dans l'équipe de deux chercheurs CNRS issus de la filière universitaire STAPS. Actuellement, nous poursuivons nos recherches dans deux grandes directions. D'une part, identifier les déterminants moléculaires qui contrôlent les effets des macrophages sur la myogenèse (fabrication des myofibres) au cours de la réparation du muscle lésé (et également ceux des autres types cellulaires impliqués que sont les cellules des vaisseaux et les cellules fibroblastiques). D'autre part, identifier comment ces interactions sont altérées au cours de la cachexie musculaire et de divers types de myopathies dans lesquelles la myogenèse est altérée.

2

Les travaux réalisés sur rat et sur l'EIMD (Exercice Induced Muscle Damage) sont-ils selon vous transférables sur les lésions musculaires de l'homme ? Quels sont les avantages et les limites des modèles ?

En ce qui concerne la réponse inflammatoire, les travaux réalisés sur les modèles rongeurs sont transférables pour les lésions de haut grade, ou tout au moins donnent des pistes de réflexions très intéressantes. En effet, chez ces animaux, on procède à des lésions assez importantes pour pouvoir identifier les processus tissulaires, cellulaires et moléculaires. Dans ce contexte, nous avons montré par des analyses chez l'Homme que les événements et la cinétique de la réponse inflammatoire sont similaires dans les deux espèces. L'avantage de ces modèles est qu'ils sont très reproductibles et réalisés sur des animaux consanguins (tous identiques), ce qui permet de s'affranchir des variations interindividuelles inhérentes aux études chez l'Homme. L'inconvénient est que les méthodes d'induction des lésions utilisées ne sont pas physiologiques et ne reproduisent donc pas ce qui se passe en physiologie humaine. On part du principe que si les mécanismes lésionnels sont probablement différents, même pour des lésions de haut grade, la réponse du tissu est sensiblement la même.

3

L'utilisation de la cryothérapie est une pratique courante dans la prise en charge aigüe de la lésion musculaire. Quel est votre avis ?

Les travaux de notre équipe montrent sans ambiguïté que la réponse inflammatoire, qui démarre juste après la lésion, est indispensable à une bonne réparation du muscle. Cette réponse comporte une phase dite pro-inflammatoire et une phase dite anti-inflammatoire (ou de réparation du tissu). Dans la phase pro-inflammatoire, les cellules comme les neutrophiles et certains monocytes sortent de la circulation sanguine pour rejoindre le site de lésion. Les macrophages pro-inflammatoires dérivés des monocytes exercent différentes activités sur plusieurs types cellulaires, dont par exemple les cellules souches musculaires en les aidant dans un premier temps à se multiplier. Ensuite, la résolution de l'inflammation est un moment crucial (programmé depuis le début du processus), qui est caractérisée par un changement de phénotype des macrophages qui deviennent anti-inflammatoires. Ils exercent alors une multitude d'effets pour aider à la réparation du tissu: stimulation de la myogenèse (i.e., la formation de nouvelles myofibres, angiogenèse (i.e., formation de nouveaux vaisseaux) et remodelage matriciel (i.e., reformation du tissu conjonctif). Différentes équipes ont montré que si l'on écourte ou inhibe la phase pro-inflammatoire, la réparation du muscle se fait plus lentement et moins bien. Le froid, appliqué au décours de la lésion, fait partie des inhibiteurs du recrutement des monocytes circulants dans le tissu lésé, et inhibe aussi probablement la libération de molécules par les cellules présentes sur le site lésionnel. En biologie expérimentale, le froid est utilisé pour "figer" les processus biologiques. Nous pouvons schématiser en disant que le froid 'endort' le tissu et empêche donc le démarrage de la réaction inflammatoire; ce qui est délétère, comme cela a été très bien documenté chez l'animal. Chez l'Homme, où les investigations cellulaires ne peuvent être poussées aussi loin, aucun avantage du froid sur la récupération de la fonction n'a été rapporté (il a même été noté à l'inverse une augmentation de la fatigabilité du muscle quelques jours après). La pratique de l'application de froid après une lésion est une pratique empirique utilisée de longue date qui n'a été validée par aucune étude. Bien sûr, je suppose que l'application transitoire de froid permettrait la réduction d'un gros œdème très douloureux. L'intérêt principal du froid est d'apaiser la douleur. Celle-ci peut être apaisée par des antidouleurs. Attention, les anti-inflammatoires sont aussi à proscrire pendant les premiers jours après la lésion car ils inhibent aussi la réponse inflammatoire et empêchent une régénération efficace du muscle.

4

Les résultats observés concernant la cryothérapie sur le muscle sont-ils transférables aux lésions tendineuses selon vous ?

Le processus de réponse inflammatoire est applicable à tout tissu vascularisé dans l'organisme. Par exemple, une coupure de la peau répond exactement aux mêmes processus cellulaires et tissulaires que la régénération musculaire, avec évidemment une différence sur les cellules en fonction du tissu : réépithélialisation pour la peau et reformation des myofibres pour le muscle, qui sont gouvernés par des molécules différentes. Mais, les séquences pro- et anti-inflammatoires sont globalement identiques au niveau cellulaire. Donc, je dirais que les mêmes procédés peuvent s'appliquer en cas de lésion tendineuse, c'est à dire ne pas oblitérer la réponse inflammatoire dès le début (avec les mêmes réserves concernant la taille de l'œdème).

5

Quels sont les autres paramètres extérieurs connus susceptibles d'influencer la régénération musculaires (positivement ou négativement) ?

Les protocoles RICE (Rest [repos], Ice [glaçage], Compression, Elevation, GREC en français), devenu ensuite POLICE (Protection, Optimal Loading [charge optimale], Ice, Compression, Elevation), qui n'ont jamais été validés par des études expérimentales, comportent du bon et du moins bon. Le glaçage au décours de la lésion ralentit la réponse inflammatoire. Son utilisation répétée n'a aucun bénéfice chez l'Homme et montre des effets délétères dans les modèles animaux de lésions de haut grade (i.e. myofibres plus petites, fibrose autour des fibres). L'élévation vise également à réduire l'œdème, cela semble intéressant en cas d'œdème volumineux dans les premières heures. Cela n'empêchera pas les cellules de l'immunité d'atteindre le site de la lésion donc pourquoi pas? En ce qui concerne la compression, je pense que c'est au praticien de la proposer car en fonction de la lésion, en particulier pour celles de haut grade, il peut y avoir un détachement du muscle de son aponévrose et des adhérences mal formées peuvent se créer et ralentir la reprise de fonction du muscle après une période de repos. A propos de repos, la prescription de repos absolu pendant plusieurs semaines n'est plus recommandée. Il a été clairement montré chez l'Homme qu'il est bénéfique de reprendre une activité mesurée ("optimal loading") deux jours après la lésion, ce qui correspond à la phase anti-inflammatoire/régénération. L'exercice adapté permet d'accélérer la réparation du tissu. On n'en connaît pas les déterminants cellulaires et moléculaires, mais nous pouvons supposer que le mouvement soutient la réparation en orientant les différents éléments structuraux selon l'architecture du muscle et ses contraintes mécaniques.

En conclusion :

- 1) pas de glaçage (à voir avec le volume/douleur engendrée par l'œdème),
- 2) un antidouleur (non anti-inflammatoire) si besoin,
- 3) une reprise d'activité progressive adaptée après quelques jours,
- 4) une compression si besoin.

Je note ici qu'une étude a publié un effet bénéfique du massage sur la réparation musculaire post-lésionnelle chez l'Homme (masser une souris est plus compliqué...).

