

# Muscles, tendons et sports,

5 juillet 1985,pg 30-33,

Benesis, Ch., Ed., Masson, Paris.

## LA RÉGÉNÉRATION DU MUSCLE STRIÉ

G. MARÉCHAL

*Université Catholique de Louvain, Département de Physiologie, 1200 Bruxelles.\**

Depuis Volkmann (1983) le traitement de lésions musculaires est dominé par le concept fondamental que le muscle strié est incapable de régénérer parce que c'est un tissu complexe, hautement différencié. Il faut dès lors débrider largement le muscle traumatisé, en vue d'éviter que le tissu nécrotique ne fournisse un milieu de culture favorable aux germes anaérobies. En outre, il est conseillé d'étendre largement les excisions jusqu'au muscle sain, pour éviter un tissu cicatriciel responsable d'une rétraction fibreuse qui risquerait de compromettre la fonction du muscle restant. Enfin, la région traumatisée ne doit être mobilisée prudemment qu'après cicatrisation. Toute cette stratégie thérapeutique vise à obtenir une cicatrisation rapide, dans la conviction qu'il est utopique de rechercher une restauration fonctionnelle par régénération du muscle strié.

Or, les bases théoriques de cette stratégie ne sont plus aussi solides que naguère, et des faits nouveaux nous obligent à la reconsidérer. En effet, les expérimentations récentes ont démontré que le muscle strié est doué d'un pouvoir de régénération énorme, qui joue vraisemblablement un rôle considérable non seulement dans la réparation des traumatismes musculaires mais même dans le maintien de l'intégrité d'une musculature journallement soumise à de petites agressions mécaniques. Nous devons donc considérer tout d'abord les faits fondamentaux qui étayaient cette assertion, ensuite examiner le mécanisme de la régénération des muscles striés et en souligner les facteurs limitants identifiés à ce jour, et enfin, en déduire des principes de recherche pour améliorer les traitements des lésions des muscles striés.

Deux découvertes sont à la base de ces nouvelles conceptions. La première est résumée par une expérience princeps décrite d'abord par Studitsky [4] mais abondamment étudiée par Carlson [1,2]. La deuxième est la découverte d'une nouvelle variété de cellules présentes dans le muscle, dénommées cellules satellites [6]. Ces deux découvertes ont déclenché des vagues croissantes de travaux qui ont mené à nos conceptions actuelles.

L'expérience princeps de Studitsky-Carlson est simple. Un muscle de rat (généralement le gastrocnémien, le soléaire ou l'extenseur long des orteils) est

extrait de l'animal. Il est découpé aux ciseaux et l'émincé de muscle est replacé dans sa loge originale (autogreffe orthotopique). On suture en deux plans, après avoir enfoui dans l'émincé les extrémités des troncs nerveux et vasculaires sectionnés au niveau du hile musculaire. Trois semaines plus tard on ouvre et l'on observe l'existence d'un muscle néoformé attaché par ses tendons distaux et proximaux, vascularisé, contractile et innervé. Ce muscle croît en masse et en force, dans les semaines qui suivent, sans que la récupération ne soit totale, car masse et force n'atteignent au mieux que 30 à 40 % du muscle original. Cependant, la récupération fonctionnelle est satisfaisante, car l'animal marche et court à peu près normalement.

La découverte des cellules satellites par Mauro a permis de comprendre le mécanisme de cette remarquable régénération. On se rappelle que la cellule musculaire striée est une cellule longue de plusieurs centimètres et épaisse de 30 à 50 microns, de nature syncytiale : c'est-à-dire qu'elle comporte un grand nombre de noyaux (environ 80 par mm de longueur) alignés en périphérie de la cellule, sous la membrane plasmique. Mauro a démontré que quelques uns de ces noyaux (environ 1 %) sont séparés du sarcoplasme par une double membrane plasmique. Ces noyaux isolés signalent donc des cellules mononuclées distinctes de la fibre musculaire, mais qui lui sont étroitement apposées, car situées sous la membrane basale, tout comme la fibre musculaire elle-même.

Les cellules satellites sont au repos, dormantes. Leur noyau est hétérochromatique, signe d'inactivité, et le cytoplasme restreint ne contient que quelques mitochondries et un petit appareil de Golgi. Une lésion de la fibre musculaire voisine réveille ces cellules, et révèle leur véritable nature. Leurs noyaux deviennent euchromatique, un signe d'activation du génome et les synthèses de protéines augmentent. Les cellules satellites prolifèrent abondamment, s'alignent bout à bout, fusionnent et forment de jeunes fibres musculaires à nombreux noyaux, les myotubes. Sarcomères et myofibrilles apparaissent en périphérie. Les myotubes épaississent et s'allongent. Enfin les noyaux centraux migrent en périphérie, activant la maturation de la fibre musculaire. Entre-temps, quelques cellules mononuclées n'ont pas fusionné et s'accolent à une cellule musculaire voisine, formant de nouvelles cellules satellites. La signification des cellules satellites est donc claire : ce sont des cellules souches myogéniques : ce sont elles qui rendent possible la régénération musculaire. Il est remarquable que le processus de régénération récapitule l'embryogenèse du muscle. La récapitulation s'étend à de nombreux détails, un des plus caractéristiques concerne la myosine. On sait que la myosine est un constituant majeur des protéines contractiles observées dans les sarcomères. Elle existe sous plusieurs formes : selon le muscle on décrit, des myosines de muscles striés toniques ou phasiques, cardiaques ou lisses. Durant l'ontogenèse on observe aussi une succession de myosines correspondant à des stades successifs de la croissance : myosines embryonnaires, myosines fœtales, myosines adultes. Cette séquence se retrouve aussi lors de la régénération du muscle strié adulte, qu'il soit tonique ou phasique [5].

Il nous reste maintenant à préciser les principaux facteurs qui conditionnent la régénération du muscle.

Le premier est évidemment la présence de cellules myogéniques, les cellules satellites. Il n'y a pas d'autres sources de cellules myogéniques que les cellules satellites. Dans l'expérience de Studitsky-Carlson, le muscle émincé régénère parce que les cellules satellites survivent à l'éminçage et peuvent donc proliférer et régénérer le muscle. Si l'émincé est stérilisé, la régénération musculaire est inhibée, et, quoique la greffe soit colonisée par des vaisseaux et des nerfs, il ne se forme qu'un régénérat adipo-fibreux. Si un émincé stérile estensemencé de cellules myogéniques, on observe au contraire une certaine régénération musculaire [4].

Un deuxième facteur concerne les membranes basales. Ces membranes de nature conjonctive, forment un tube (dit endomysial) à l'entour de la fibre musculaire. Si la lésion musculaire ne rompt pas ce tube, les cellules satellites en prolifération restent à l'intérieur du tube sans pouvoir s'égarer dans les espaces conjonctifs avoisinants. Il en résulte une réparation musculaire *ad integrum*. Dans le muscle émincé, les membranes basales sont naturellement rompues, ce qui affaiblit la régénération en permettant la dispersion des cellules myogéniques.

Un troisième facteur est la circulation. L'ischémie non seulement tue les fibres musculaires mais elle inhibe aussi leur régénération. Dans le cas du muscle émincé, la greffe est envahie par les capillaires dès le deuxième jour. Cette invasion se fait selon une pénétration à la fois radiale et proximo-distale. La régénération se déclenche en aval de l'invasion capillaire, à une distance de 100 à 200  $\mu\text{m}$ . Prolifération et fusion des cellules satellites requièrent donc un apport d'oxygène (on n'observe d'ailleurs qu'une faible production d'acide lactique) et sans doute des éléments nutritifs sanguins. L'invasion circulatoire est encore nécessaire pour amener à pied d'œuvre les macrophages. La reconstitution du muscle exige en effet au préalable l'élimination par phagocytose de tous les débris du muscle lésé, une opération terminée en quelques jours. La force de l'invasion capillaire est faible et s'épuise en un trajet de quelques millimètres. Ceci explique que les gros émincés (de plus de 2 grammes) régénèrent mal ou pas du tout, de même que les greffes libres de muscle. De là l'importance de reconstruire la circulation artério-veineuse lorsqu'on transplante des muscles de plus de quelques grammes.

Un quatrième facteur est l'innervation. Dans l'émincé selon Studitsky-Carlson, les axones régénèrent (1 mm/jour) et réinnervent les fibres musculaires en 3 à 4 semaines. Cette réinnervation est essentielle pour deux raisons. En son absence, les fibres musculaires néoformées dégénèrent en 2 à 3 mois. En leur présence, non seulement les fibres musculaires persistent, mais encore elles achèvent leur maturation en type tonique ou phasique, selon le type de motoneurone qui les innervent. On comprend ainsi qu'il soit nécessaire de préserver l'innervation musculaire ou de suturer les nerfs moteurs lors de transplantation de muscle.

Le cinquième facteur est mécanique. Il faut que les fibres musculaires soient orientées selon l'axe de contraction physiologique du muscle. Dans le cas du muscle émincé, la destruction de l'architecture cellulaire est totale. Cependant, les fibres musculaires néoformées sont quasi toutes orientées correctement.

Ce fait suggère que les forces mécaniques engendrées par les mouvements de l'animal sont capables d'induire une orientation correcte des fibres musculaires. Lors de transplantation de muscle, il est possible de contrôler un facteur mécanique important pour la restauration fonctionnelle. Il est nécessaire non seulement d'orienter correctement les fibres musculaires du muscle transplanté, mais il faut encore les mettre sous une longueur physiologique de la contraction. En pratique, on se borne (en l'absence de mesures physiologiques précises) à imposer au muscle transplanté une longueur telle qu'il soit sous légère tension passive à la plus grande longueur requise.

Les données qui précèdent soutiennent l'opinion des chirurgiens partisans d'une restauration conservatrice des muscles lésés. Tout fragment de muscle écarté, même s'il semble nécrotique, écarte aussi des cellules satellites, seules sources de la régénération musculaire. Il est utile de réparer les arbres circulatoires et nerveux par restauration microchirurgicale, car le maintien de la circulation associé au rétablissement des voies nerveuses permet la régénération des muscles striés, même si l'étendue des lésions est considérable. Si les anastomoses sont impossibles, il convient d'envisager une implantation artérielle ou nerveuse dans la masse musculaire lésée. Enfin, un muscle totalement détruit peut être remplacé par des transplantations musculaires [3].

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] CARLSON B.M.: The regeneration of minced muscles, in *Monographs in developmental biology* ed. S. Karger, Basel, 1972.
- [2] CARLSON B.M. : Relationship between tissues and epimorphic regeneration of skeletal muscle, in *Muscle Regeneration* (Mauro, A. *et al.*, eds) Raven Press, N.Y., pp. 57-71, 1979. [
- 3] FREILINGER G., HOLLE J. & CARLSON B.M.: *Muscle transplantation*. Springer Verlag, Wien-N.Y., pp. 307, 1981.
- [4] GHINS E., COLSON-VAN SCHOOR M. & MARÉCHAL G.: *J. Muscle Res. Cell Motility*, 5, 497-503, 1984. [
- 5] MARÉCHAL G., SCHWARTZ K., BECKERS-BLEUKX G. & GHINS E.: Isoenzymes of myosin in growing and regenerating muscle. *Europ. J. Biochem.*, 138, 421-428, 1984.
- [6] MAURO A.: Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J. Biophys., Biochem. Cytol*, 9, 493-498, 1961.