

► Les lésions musculaires sont des blessures fréquentes et d'origines diverses. Une réaction inflammatoire d'intensité variée est généralement associée à la plupart des atteintes musculaires. Cette réaction inflammatoire était traditionnellement considérée néfaste pour la guérison musculaire et les anti-inflammatoires ont longtemps été le traitement de choix pour ce type de blessures. Bien que certaines études scientifiques aient démontré que l'inflammation pouvait induire des dommages collatéraux, de nouvelles évidences s'accumulent en faveur d'un rôle essentiel de certaines cellules inflammatoires pour une régénération musculaire optimale. En particulier, l'aptitude des macrophages à changer d'un profil pro-inflammatoire à anti-inflammatoire fait de ces derniers des acteurs centraux de la régénération musculaire. Cet article vise à synthétiser les connaissances actuelles quant aux effets des différentes cellules inflammatoires (résidentes et infiltrantes) sur la fonction des cellules myogéniques et sur la régénération musculaire. ◀

Le muscle squelettique est composé majoritairement de fibres musculaires, de longues cellules cylindriques responsables de la contraction musculaire qui génère le mouvement. Entre la fibre musculaire et la matrice extracellulaire (nommée membrane basale) se retrouvent les cellules satellites qui sont quiescentes dans un muscle sain, mais qui sont responsables de la régénération musculaire à la suite d'une blessure [1]. Différents types cellulaires se retrouvent dans l'espace interstitiel du muscle comme les mastocytes, généralement à proximité des vaisseaux sanguins, certains monocytes sanguins dits patrouilleurs, qui sont localisés au niveau de la paroi endothéliale, et les macrophages résidents, au sein de l'épimysium et du périmysium¹ (Figure 1) [2]. La fonction

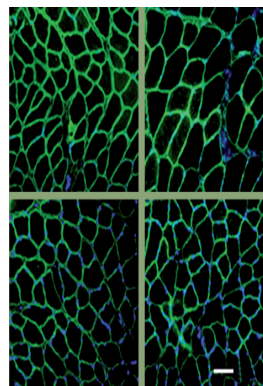
Vignette (Photo © Athanassia Sotiropoulos).

¹ L'épimysium est une couche de tissu conjonctif dense qui entoure tout le muscle ; le périmysium est une couche de tissu conjonctif lâche entourant un faisceau de fibres musculaires squelettiques.

Inflammation et régénération musculaire

Une arme à double tranchant

Sébastien S. Dufresne^{1,2}, Jérôme Frenette^{1,2},
Nicolas A. Dumont^{3,4}



¹ Centre de recherche du centre hospitalier universitaire de Québec, Université Laval, 2705 boulevard Laurier, G1V4G2 Québec, QC, Canada ;

² Département de réadaptation, Faculté de médecine, Université Laval, Québec, QC, Canada ;

³ Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire Ste-Justine, Montréal, QC, Canada ;

⁴ École de réadaptation, Faculté de Médecine, Université de Montréal, 7077 avenue du Parc Montréal, H3N 1X7 Montréal QC, Canada.

nicolas.dumont.1@umontreal.ca

et la régulation des macrophages résidents dans le tissu musculaire sont mal caractérisées. Dans le muscle sain, le maintien de la population de macrophages résidents ne dépend pas du recrutement des monocytes circulants, mais plutôt de leur capacité d'auto-renouvellement [3]. Dans différents tissus, les macrophages résidents participent à la préservation de l'homéostasie ainsi qu'au débridement et au remodelage tissulaire [4]. Dans le tissu musculaire, ces cellules agissent comme des sentinelles. Elles perçoivent les perturbations de l'homéostasie tissulaire et favorisent le recrutement des leucocytes sanguins [5].

Plusieurs types de lésions peuvent affecter l'intégrité et la fonction musculaires tels que les claquages, les contusions, les coupures, l'atrophie et les pathologies génétiques (par exemple, les dystrophies musculaires). À la suite d'un dommage du tissu musculaire, s'enclenche un processus myogénique permettant la régénération du tissu lésé qui dépend majoritairement de l'activité des cellules satellites [1]. Ces cellules s'activent en réponse au traumatisme et prolifèrent rapidement générant un grand nombre de cellules myogéniques, les myoblastes, qui se différencient en myocytes qui fusionnent pour former les myotubes (fibres musculaires immatures) [1].

En parallèle de ce processus myogénique, le traumatisme musculaire est également à l'origine d'une réaction inflammatoire d'intensité variable qui participe au nettoyage du tissu endommagé et favorise le retour à l'homéostasie. L'initiation, le développement et la résolution de l'inflammation nécessitent l'interaction complexe et coordonnée de différentes cellules inflammatoires. Classiquement, la réaction

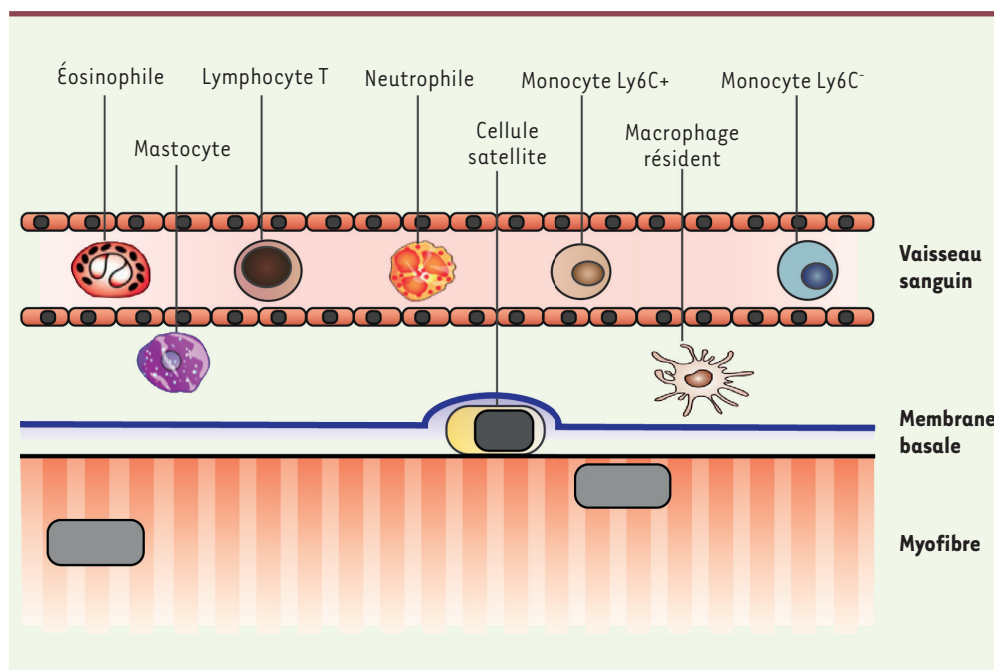


Figure 1. Leucocytes dans le muscle squelettique sain. Le schéma montre la localisation de différents types de leucocytes dans le tissu musculaire sain. Les mastocytes et les macrophages résidents se retrouvent dans les compartiments interstitiels du muscle. De nombreux leucocytes sont présents dans la circulation sanguine tels que les neutrophiles, les lymphocytes, les éosinophiles et les monocytes Ly6C⁺ et Ly6C⁻.

En plus de leur rôle important dans le recrutement des leucocytes sanguins, ces différentes cytokines

inflammatoire stérile (en absence d'agents infectieux) se caractérise par l'activation rapide de cellules sentinelles, suivie d'une infiltration massive et de courte durée de neutrophiles et, finalement, du recrutement de monocytes qui se différencient en macrophages [6]. Ces différents leucocytes affectent non seulement le comportement des autres types de cellules leucocytaires, mais également le comportement des cellules myogéniques. Le présent article vise à synthétiser les connaissances scientifiques actuelles concernant les interactions existant entre les leucocytes et les cellules myogéniques au cours des différentes phases du processus de régénération musculaire.

Initiation de l'inflammation et régénération musculaire

À la suite d'une blessure, le tissu endommagé libère de nombreuses molécules : des débris de matrice extracellulaire et également certains éléments intracellulaires comme l'ADN, des *heat shock proteins* (HSP, protéines de choc thermique) et la protéine associée à la chromatine HMGB1 (*high-mobility group box 1*). Ces molécules, lorsqu'elles sont libérées et présentes dans le milieu extracellulaire, sont nommées *damage-associated molecular patterns* (DAMP, également appelées alarmines). Elles sont détectées par les cellules sentinelles qui réagissent en sécrétant rapidement des cytokines pro-inflammatoires telles que le *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), le *macrophage-inflammatory protein 2* (MIP-2) et le *cytokine-induced neutrophil chemoattractant* (CINC), ce qui permet le recrutement rapide des leucocytes circulants [2, 5, 6] (Figure 2). Les mastocytes sont particulièrement importants dans les premiers instants de la réaction inflammatoire. Ils sont capables de sécréter des facteurs préformés et accumulés dans leurs granules comme le TNF- α , l'histamine et la tryptase. Les mastocytes peuvent également synthétiser *de novo* une panoplie d'autres cytokines comme l'interleukine-6 (IL-6), l'IL-1 β , etc. [7].

peuvent favoriser l'activation et la prolifération des myoblastes [2, 8] (Figure 2). En effet, un milieu de culture conditionné par des mastocytes induit *in vitro* la prolifération des myoblastes [9] et, *in vivo*, l'inhibition des mastocytes perturbe le recrutement des leucocytes et la récupération musculaire à long terme [10]. L'initiation de l'inflammation est donc directement reliée à l'activation des cellules myogéniques.

Développement de l'inflammation et régénération musculaire

Les granulocytes, particulièrement les neutrophiles, envahissent rapidement le tissu musculaire endommagé, où ils phagocytent les agents pathogènes et les débris cellulaires (Figure 2) [2]. Ils libèrent également des enzymes et des facteurs oxydants afin d'optimiser leur capacité de clairance du tissu lésé [11] (→).

Ainsi, dans un modèle de blessure musculaire induite par une toxine ou une infection, la suppression des neutrophiles entraîne la persistance des fibres nécrotiques [12]. La forte capacité catabolique des neutrophiles a cependant été associée également à l'induction de dommages collatéraux observés à la suite du recrutement massif de ces cellules induit par ischémie-reperfusion du tissu musculaire [13]. Les effets positifs ou négatifs des neutrophiles sur la régénération tissulaire dépendraient de leur degré d'activation qui varie selon le type et la gravité de la

(→) Voir la Synthèse de A. Dumas et M. Pouliot, *m/s* n° 8-9, août-septembre 2009, page 699

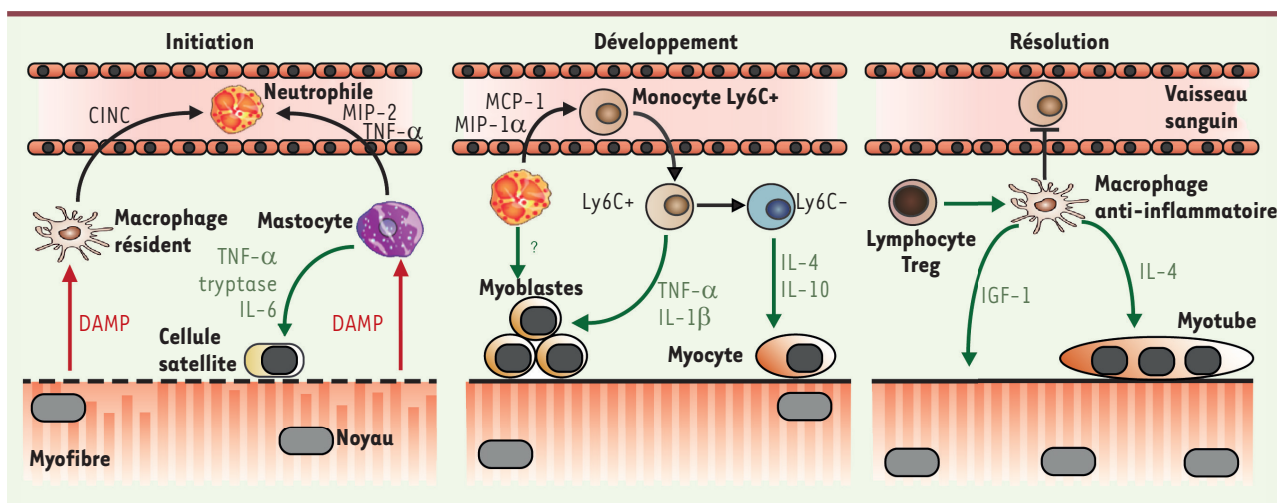


Figure 2. Effets des différents leucocytes sur la régénération musculaire suite à une blessure aiguë et stérile. Lors de la phase d'initiation de l'inflammation (schéma de gauche) le tissu lésé libère des molécules (DAMP pour *damage-associated molecular patterns*) permettant l'activation des cellules sentinelles telles que les mastocytes et les macrophages résidents. Ces derniers libèrent une panoplie de facteurs pro-inflammatoires comme le TNF- α (*tumor necrosis factor-alpha*), le MIP-2 (*macrophage-inflammatory protein 2*) et le CINC (*cytokine-induced neutrophil chemoattractant*), qui vont favoriser l'infiltration des neutrophiles sanguins. La sécrétion de facteurs pro-inflammatoires par les mastocytes va également favoriser l'activation et la prolifération des cellules satellites. Lors de la phase de développement de l'inflammation (schéma du milieu) les neutrophiles promeuvent le recrutement des monocytes sanguins Ly6C⁺. Suite à leur infiltration, les monocytes Ly6C⁺ entament un processus de maturation en macrophages Ly6C⁺. Les monocytes/macrophages Ly6C⁺ génèrent des facteurs pro-inflammatoires favorisant la prolifération des myoblastes. Par la suite, les macrophages Ly6C⁺ évoluent en macrophages Ly6C⁻ qui libèrent des facteurs anti-inflammatoires favorisant la différenciation des myoblastes en myocytes. Lors de la phase de résolution de l'inflammation (schéma de droite) les lymphocytes T régulateurs (Treg) stimulent la conversion des macrophages vers le phénotype anti-inflammatoire. Les macrophages anti-inflammatoires sécrètent des cytokines anti-inflammatoires qui répriment le recrutement leucocytaire en plus de favoriser la fusion des myotubes, ainsi que des facteurs de croissance favorisant la croissance des fibres musculaires. IL- : interleukine ; MCP : *monocyte chemoattractant protein* ; IGF : *insulin growth factor*.

lésion tissulaire. Ainsi, dans un modèle de dommage modéré, produit par la remise en charge de muscles atrophiés, les neutrophiles ne présentent pas d'effet néfaste sur le regain de la force musculaire. Cependant, dans ce même modèle, l'ajout d'un agent bactérien active les neutrophiles qui induisent alors des dommages secondaires au tissu musculaire [14]. Récemment, un effet favorable sur la régénération musculaire d'un autre type de granulocytes, les éosinophiles, a été montré *via* leur capacité à produire de l'IL-4 [15]. La sécrétion importante de cette cytokine anti-inflammatoire influence le destin cellulaire des progéniteurs fibro-adipogéniques (FAP), des cellules qui peuvent se différencier soit en fibroblastes, soit en adipocytes. L'IL-4 libérée par les éosinophiles favorise donc la prolifération des FAP, inhibe leur différenciation en adipocytes et augmente leur capacité de phagocytose des débris tissulaires permettant une meilleure régénération musculaire [15].

Les granulocytes sont également à l'origine de la libération de cytokines qui vont influencer le déroulement de l'inflammation. La sécrétion de cytokines comme MIP-1 α et MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) par les neutrophiles favorise ainsi le recrutement des monocytes sanguins (Figure 2) [16]. Chez l'homme, deux catégories de monocytes ont été identifiées en fonction de l'expression de différents marqueurs de surface : les monocytes classiques CD14⁺⁺CD16⁻ et les monocytes CD14^{low}CD16⁺⁺. Chez la souris, les monocytes CX₃CR1(*che-*

mokine [C-X₃-C motif] receptor 1)^{low}CCR2(*chemokine* [C-C motif] receptor 2)^{low}Ly6C(*lymphocyte antigen 6 complex*)⁺ (ci-après nommés Ly6C⁺) et les monocytes CX₃CR1^{high}CCR2⁻Ly6C⁻ (ci-après nommés Ly6C⁻) sont respectivement les homologues des monocytes humains CD14⁺⁺CD16⁻ et CD14^{low}CD16⁺⁺ [17]. Les monocytes classiques (CD14⁺⁺CD16⁻) représentent environ 90 % de la population totale des monocytes chez l'homme alors que leur équivalent murin (Ly6C⁺) représente environ 50-60 % [17]. Les deux types de monocytes ont des fonctions et des propriétés différentes. Grâce à leur récepteur CX₃CR1, les monocytes Ly6C⁻ patrouillent les vaisseaux sanguins dans les tissus sains. Les monocytes Ly6C⁺, quant à eux, infiltrant les tissus endommagés aidés de leur récepteur CCR2 [17-19].

À la suite de leur infiltration dans le tissu, les monocytes Ly6C⁺ vont entreprendre un processus de maturation en macrophages Ly6C⁺. L'accumulation de ces macrophages dans le tissu lésé peut également avoir pour origine une prolifération locale [20]. Les macrophages Ly6C⁺ sont identifiés comme des macrophages pro-inflammatoires : ils sécrètent de fortes quantités de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et

l'IL-1 β [18]. En plus de favoriser le recrutement leucocytaire, ces macrophages, par l'environnement pro-inflammatoire qu'ils induisent, affectent les cellules myogéniques en favorisant la prolifération des myoblastes et en réprimant leur différenciation [18]. *In vivo*, la suppression des macrophages est associée à une persistance des débris tissulaires, à une accumulation de tissu adipeux et fibreux et à une déficience de la prolifération des cellules myogéniques [21]. L'accumulation transitoire et contrôlée de leucocytes pro-inflammatoires est donc nécessaire afin de bien coordonner l'activité des cellules myogéniques et permettre une régénération musculaire optimale.

Résolution de l'inflammation et régénération musculaire

Dans les premières 24 à 48 heures suivant une blessure musculaire, les macrophages Ly6C⁺ sont les cellules qui prédominent dans le tissu lésé. Cependant, par la suite, les macrophages Ly6C⁻ deviennent la population majoritaire. Pourtant, les monocytes Ly6C⁻ n'infiltrant pas significativement le tissu musculaire lésé. En effet, il a été montré que l'accumulation de ces macrophages provenait de la maturation de macrophages Ly6C⁺ induite, entre autres, après qu'ils aient phagocyté des neutrophiles apoptotiques ou des débris cellulaires (Figure 2) [18]. Le changement de phénotype des macrophages est très important puisque ces deux populations ont des effets différents. Contrairement aux Ly6C⁺, les macrophages Ly6C⁻ expriment des niveaux plus faibles de cytokines pro-inflammatoires. En revanche, ils produisent de hauts niveaux de molécules anti-inflammatoires et de facteurs de croissance comme l'IL-10 et le TGF- β (*tumor growth factor-beta*) [18]. Ainsi, les macrophages Ly6C⁻ sont identifiés comme des cellules anti-inflammatoires et ont pour rôle de diminuer l'infiltration leucocytaire. Les macrophages anti-inflammatoires ont également un effet différent sur les cellules myogéniques. Ils répriment la prolifération des myoblastes et stimulent leur différenciation et leur fusion en myotubes *via* la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-4 (Figure 2). La sécrétion du facteur de croissance IGF-1 (*insulin growth factor-1*) par les macrophages anti-inflammatoires permet également de stimuler la croissance des fibres musculaires en activant la voie de signalisation Akt-1 (protéine kinase B ou PKB) qui promeut la synthèse protéique et diminue la dégradation des protéines [22]. *In vivo*, un modèle de souris transgéniques, déficientes pour l'activation du facteur de transcription C/EBP β (*CCAAT-enhancer-binding protein*) chez lesquelles la transition des macrophages vers le phénotype anti-inflammatoire est inhibée, a montré que le nettoyage des débris tissulaires n'est pas affecté en l'absence des macrophages anti-inflammatoires, mais que la différenciation des myoblastes et la croissance des fibres musculaires étaient déficientes [23].

Il est important de noter que les phases pro- et anti-inflammatoires peuvent se chevaucher, les différentes sous-populations de macrophages se retrouvant alors au même instant au niveau de la même zone régénérative [24, 25]. Chez l'homme, il a été observé que les zones régénératives d'un muscle contenant des myoblastes prolifératifs, présentent préférentiellement des macrophages pro-inflammatoires. À l'inverse, les zones régénératives du même muscle qui contiennent

des myocytes différenciés, renferment quant à elles, majoritairement des macrophages anti-inflammatoires [25]. Cette proximité des deux types cellulaires renforce l'hypothèse selon laquelle les macrophages exercent un effet paracrine sur les cellules myogéniques. Il a de plus été montré que le contact physique direct entre macrophages et cellules myogéniques *via* certaines molécules d'adhésion favorisait la survie des myoblastes et des myotubes [26].

En parallèle à la réaction impliquant les cellules de l'immunité innée, les cellules de l'immunité adaptative pourraient également participer au processus de régénération musculaire. Bien qu'ils soient classiquement associés à l'immuno-surveillance, des lymphocytes et des cellules dendritiques ont été observés au niveau de muscles blessés en condition stérile [5]. Les lymphocytes pourraient influencer soit directement, soit indirectement, la régénération musculaire stérile. Ainsi, des souris déficientes en lymphocytes T régulateurs (Treg) présentent des concentrations élevées d'interféron-gamma (IFN- γ), ce qui concourt au maintien du phénotype pro-inflammatoire des macrophages [27]. De même, *in vitro*, les lymphocytes sécrètent des cytokines susceptibles de favoriser directement la myogenèse [28]. Différentes études ont montré que les lymphocytes Treg favorisent la conversion des macrophages vers le phénotype anti-inflammatoire, qu'ils stimulent la prolifération des cellules satellites à la suite d'une blessure stérile et promeuvent la régénération musculaire (Figure 2) [29, 30]. Cependant, d'autres études sont nécessaires afin de comprendre le rôle exact et les mécanismes d'action des différents types de lymphocytes dans la régénération musculaire stérile.

Inflammation et conditions pathologiques ou chroniques

Dystrophie musculaire

Les évidences scientifiques démontrent clairement les effets positifs des différents leucocytes sur la régénération musculaire dans des modèles de blessures musculaires aiguës et stériles. Cependant, une infiltration chronique, ou mal coordonnée, de ces divers types cellulaires peut nuire à la régénération musculaire. Ainsi, des blessures musculaires successives induites par deux injections de notexine² séparées de quelques jours, provoquent une régénération musculaire asynchrone, un recrutement leucocytaire chronique et augmentent la fibrose tissulaire [31]. Plusieurs conditions

² La notexine est une toxine de la famille des phospholipases A2 extraite du venin de *Notechis scutatus scutatus*, serpent tigre australien.

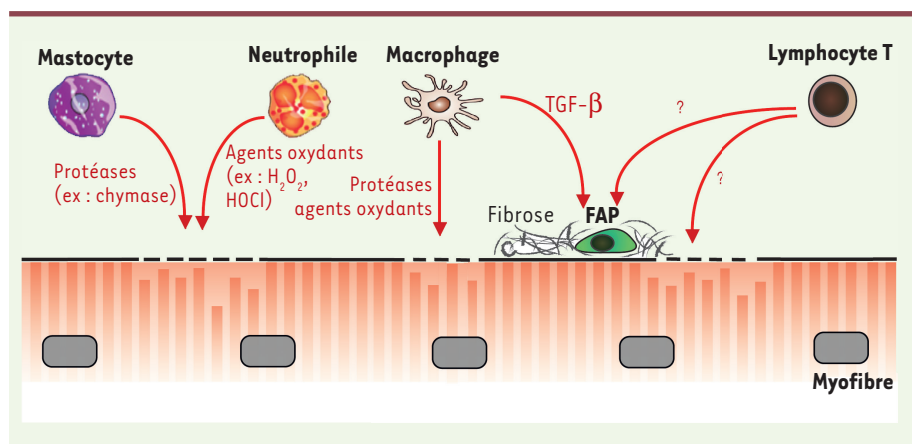


Figure 3. Leucocytes dans une condition musculaire dégénérative chronique.

Dans un modèle de blessure musculaire chronique, comme la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), l'activité des différents leucocytes est mal régulée. Les mastocytes, neutrophiles et macrophages libèrent de façon non contrôlée des protéases et des agents oxydants qui entraînent des dommages musculaires. Les macrophages et les lymphocytes libèrent également des facteurs comme le TGF- β (*tumor growth factor-beta*) qui stimulent l'activité des FAP (progéniteurs fibro-adipogéniques) et augmentent la fibrose musculaire. H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène ; HOCl : acide hypochloreux.

tor-beta) qui stimulent l'activité des FAP (progéniteurs fibro-adipogéniques) et augmentent la fibrose musculaire. H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène ; HOCl : acide hypochloreux.

dégénératives ou pathologiques entraînent de façon similaire, une dérégulation du recrutement leucocytaire. Ainsi, la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD), une maladie génétique induite par l'absence d'une protéine structurale indispensable au maintien de l'architecture cellulaire, la dystrophine, est caractérisée par des cycles de dégénération et de régénération provoquant nécrose tissulaire, fibrose et infiltration inflammatoire chronique [32]. Bien que la structure primaire des muscles dystrophiques soit altérée, une partie importante des dommages observés est tributaire des événements secondaires dont, entre autres, l'état inflammatoire chronique. Les neutrophiles et les mastocytes jouent un rôle néfaste dans les muscles de souris dystrophiques (souris *mdx*, homologue à la DMD humaine) et la déplétion de ces cellules diminue la nécrose cellulaire (Figure 3) [33, 34]. Les mastocytes et les neutrophiles représentent une source importante d'enzymes protéolytiques (par exemple de sérine protéases, chymase, élastase, cathepsine G) et d'agents oxydants tels que le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et l'acide hypochloreux (HOCl) qui peuvent induire des effets myotoxiques lorsqu'ils sont présents en concentration importante. Les macrophages, bien qu'essentiels à la réparation tissulaire lors d'une blessure aiguë, sont « désorganisés » dans ce type de blessure chronique. En effet, les macrophages pro-inflammatoires qui demeurent normalement actifs quelques jours à la suite d'une blessure aiguë, sont présents de façon chronique dans les muscles dystrophiques ce qui limite leur changement de phénotype vers un profil anti-inflammatoire qui est l'acteur de la réparation musculaire [24]. Cette présence prolongée des macrophages pro-inflammatoires est à l'origine des effets myotoxiques [24]. De plus, dans les muscles de souris dystrophiques *mdx*, les macrophages présentent un phénotype hybride et sécrètent du TGF- β qui agit sur les progéniteurs fibro-adipogéniques (FAP) et stimule la fibrose (Figure 3) [35]. Les lymphocytes sont eux aussi impliqués dans la dégénérescence des muscles dystrophiques [30]. Ainsi, dans les souris dystrophiques *mdx*, la déplétion des lymphocytes B et T diminue grandement la fibrose dans le diaphragme et les muscles de la cuisse (Figure 3) [36]. Néanmoins, l'ablation du thymus, siège des lymphocytes T, augmente,

à long terme, la dysfonction musculaire des souris dystrophiques. Ceci pourrait provenir de l'élimination des lymphocytes Treg [37]. En effet, ces lymphocytes jouent un rôle dans les sites nécrosés des souris *mdx* où ils augmentent l'expression d'IL-10 favorisant ainsi l'activité des macrophages anti-inflammatoires [27]. La dégénérescence chronique observée dans les muscles dystrophiques affecte donc le recrutement et l'activité des leucocytes qui, à leur tour, perturbent l'activité des cellules myogéniques.

Vieillesse

Bien que non pathologique, le vieillissement est associé à une détérioration chronique du tissu musculaire et une diminution de sa capacité de régénération. Des études récentes ont montré l'apparition de déficits intrinsèques dans les cellules satellites provenant de muscles âgés [38]. De plus, les facteurs extrinsèques, tels que le vieillissement du système immunitaire, les changements hormonaux, ou la dénutrition, peuvent affecter de façon importante la capacité régénérative des muscles âgés. Plus spécifiquement, le vieillissement du système immunitaire se traduit par un déficit d'activation des macrophages [39]. En effet, bien que l'infiltration des macrophages soit similaire dans un muscle jeune ou âgé, il existe dans les macrophages présents dans les muscles âgés, une déficience de polarisation vers les phénotypes pro- ou anti-inflammatoires [39, 40]. Cette absence de conversion phénotypique des macrophages se traduit par une diminution de la sécrétion de plusieurs cytokines ayant un potentiel myogénique. *In vitro*, des expériences de coculture de myoblastes âgés avec des macrophages provenant de donneurs jeunes ou âgés, ont montré une augmentation significative de la prolifération des myoblastes

en présence de macrophages de sujets jeunes [41]. Les perturbations dans le recrutement et l'activité des leucocytes peuvent donc nuire à la régénération des muscles vieillissants [42].

Perspectives

Les modalités anti-inflammatoires sont couramment utilisées pour le traitement des blessures musculo-squelettiques. Ces thérapies présentent un potentiel thérapeutique pour de nombreuses conditions pathologiques chroniques [43]. Les anti-inflammatoires corticostéroïdiens demeurent l'un des seuls traitements efficaces pour préserver, partiellement et temporairement, la fonction musculaire chez les patients atteints de DMD [43]. Cependant, ils agissent à différents niveaux et génèrent de nombreux effets secondaires. L'ensemble des résultats présentés dans cette revue montre que l'activation et l'accumulation coordonnée et contrôlée des différents types de leucocytes sont essentielles afin de guider de façon optimale le comportement des cellules myogéniques [44] (→).

L'efficacité des thérapies anti-inflammatoires sur la régénération du tissu musculosquelettique lors d'une blessure aiguë et stérile est controversée [45] (→).

L'amélioration de notre compréhension des mécanismes inflammatoires a permis d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques comme le développement d'inhibiteurs spécifiques de cytokines inflammatoires, d'agents anaboliques, ou d'agents anti-fibrotiques [46]. L'avantage principal de ces nouvelles thérapies est leur spécificité qui permet de cibler directement les effets néfastes de l'inflammation chronique sans pour autant supprimer les effets positifs des différents acteurs inflammatoires. Ces nouvelles molécules spécifiques pourraient potentiellement diminuer les effets secondaires comparativement aux traitements conventionnels. Bien que ne s'attaquant pas directement à la cause primaire des pathologies, ces traitements présentent néanmoins un potentiel thérapeutique important et pourraient aider à préserver la fonction musculaire et la qualité de vie des patients atteints de dysfonctions musculaires. ♦

SUMMARY

Inflammation and muscle regeneration, a double-edged sword

Muscle injuries are very frequent and are associated with an inflammatory reaction that varies in intensity. Classically the inflammatory process was considered harmful for muscle regeneration and anti-inflammatory agents are still part of a conventional therapy. Over the last decades, it has been demonstrated under some conditions that the inflammatory response could be detrimental for the musculoskeletal tissue. However, accumulating evidence indicate that controlled and efficient inflammatory response is necessary for an optimal muscle recovery. Among the resident and infiltrating leukocytes that participate into the inflammatory process, macrophages play a critical role in muscle regeneration due to their ability to switch from pro-inflammatory to anti-inflammatory phenotypes depending on their microenvironment. The present review synthesizes the recent advances

regarding the interactions of the different infiltrating and resident leukocytes on myogenic cell function and muscle regeneration. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

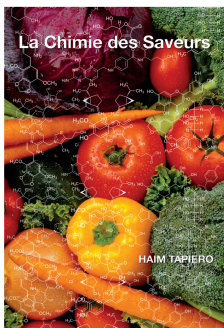
1. Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes MC, Rudnicki MA. Satellite cells and skeletal muscle regeneration. *Compr Physiol* 2015 ; 5 : 1027-59.
2. Bentzinger CF, Wang YX, Dumont NA, Rudnicki MA. Cellular dynamics in the muscle satellite cell niche. *EMBO Rep* 2013 ; 14 : 1062-72.
3. Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014 ; 14 : 392-404.
4. Davies LC, Jenkins SJ, Allen JE, Taylor PR. Tissue-resident macrophages. *Nat Immunol* 2013 ; 14 : 986-95.
5. Brigitte M, Schilte C, Plonquet A, et al. Muscle resident macrophages control the immune cell reaction in a mouse model of notexin-induced myoinjury. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 268-79.
6. Soehnlein O, Lindbom L. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2010 ; 10 : 427-39.
7. Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nat Immunol* 2005 ; 6 : 135-42.
8. Duchesne E, Tremblay M-H, Côté CH. Mast cell tryptase stimulates myoblast proliferation; a mechanism relying on protease-activated receptor-2 and cyclooxygenase-2. *BMC Musculoskelet Disord* 2011 ; 12 : 235.
9. Duchesne E, Bouchard P, Roussel MP, Côté CH. Mast cells can regulate skeletal muscle cell proliferation by multiple mechanisms. *Muscle Nerve* 2013 ; 48 : 403-14.
10. Dumont N, Lepage K, Côté CH, Frenette J. Mast cells can modulate leukocyte accumulation and skeletal muscle function following hindlimb unloading. *J Appl Physiol (Bethesda Md 1985)* 2007 ; 103 : 97-104.
11. Dumas A, Pouliot M. Le neutrophile : ennemi ou ami ? *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 699-704.
12. Teixeira CFP, Zamuner SR, Zuliani JP, et al. Neutrophils do not contribute to local tissue damage, but play a key role in skeletal muscle regeneration, in mice injected with Bothrops asper snake venom. *Muscle Nerve* 2003 ; 28 : 449-59.
13. Iwahori Y, Ishiguro N, Shimizu T, et al. Selective neutrophil depletion with monoclonal antibodies attenuates ischemia/reperfusion injury in skeletal muscle. *J Reconstr Microsurg* 1998 ; 14 : 109-16.
14. Dumont N, Bouchard P, Frenette J. Neutrophil-induced skeletal muscle damage: a calculated and controlled response following hindlimb unloading and reloading. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008 ; 295 : R1831-8.
15. Heredia JE, Mukundan L, Chen FM, et al. Type 2 innate signals stimulate fibro/adipogenic progenitors to facilitate muscle regeneration. *Cell* 2013 ; 153 : 376-88.
16. Scapini P, Lapinet-Vera JA, Gasperini S, et al. The neutrophil as a cellular source of chemokines. *Immunol Rev* 2000 ; 177 : 195-203.
17. Geissmann F, Jung S, Littman DR. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity* 2003 ; 19 : 71-82.
18. Arnold L, Henry A, Poron F, et al. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 1057-69.
19. Auffray C, Fogg D, Garfa M, et al. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior. *Science* 2007 ; 317 : 666-70.
20. Côté CH, Bouchard P, Rooijen N van, et al. Monocyte depletion increases local proliferation of macrophage subsets after skeletal muscle injury. *BMC Musculoskelet Disord* 2013 ; 14 : 359.
21. Segawa M, Fukada S, Yamamoto Y, et al. Suppression of macrophage functions impairs skeletal muscle regeneration with severe fibrosis. *Exp Cell Res* 2008 ; 314 : 3232-3244.
22. Dumont N, Frenette J. Macrophages protect against muscle atrophy and promote muscle recovery *in vivo* and *in vitro*: a mechanism partly dependent on the insulin-like growth factor-1 signaling molecule. *Am J Pathol* 2010 ; 176 : 2228-35.

RÉFÉRENCES

23. Ruffell D, Mourikioti F, Gambardella A, et al. A CREB-C/EBPbeta cascade induces M2 macrophage-specific gene expression and promotes muscle injury repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 17475-80.
24. Villalta SA, Nguyen HX, Deng B, et al. Shifts in macrophage phenotypes and macrophage competition for arginine metabolism affect the severity of muscle pathology in muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 2009 ; 18 : 482-96.
25. Saclier M, Yacoub-Youssef H, Mackey AL, et al. Differentially activated macrophages orchestrate myogenic precursor cell fate during human skeletal muscle regeneration. *Stem Cells* 2013 ; 31 : 384-96.
26. Sonnet C, Lafuste P, Arnold L, et al. Human macrophages rescue myoblasts and myotubes from apoptosis through a set of adhesion molecular systems. *J Cell Sci* 2006 ; 119 : 2497-507.
27. Villalta SA, Rosenthal W, Martinez L, et al. Regulatory T cells suppress inflammation and injury in muscular dystrophy. *Sci Transl Med* 2014 ; 6 : 258ra142.
28. Al-Shanti N, Durcan P, Al-Dabbagh S, et al. Activated lymphocytes secretome inhibits differentiation and induces proliferation of C2C12 myoblasts. *Cell Physiol Biochem* 2014 ; 33 : 117-28.
29. Castiglioni A, Corna G, Rigamonti E, et al. FOXP3⁺ T Cells recruited to sites of sterile skeletal muscle injury regulate the fate of satellite cells and guide effective tissue regeneration. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0128094.
30. Burzyn D, Kuswanto W, Kolodin D, et al. A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair. *Cell* 2013 ; 155 : 1282-95.
31. Dadgar S, Wang Z, Johnston H, et al. Asynchronous remodeling is a driver of failed regeneration in Duchenne muscular dystrophy. *J Cell Biol* 2014 ; 207 : 139-58.
32. Dumont NA, Bentzinger CF, Sincennes MC, Rudnicki MA. Satellite cells and skeletal muscle regeneration. *Compr Physiol* 2015 ; 5 : 1027-59.
33. Hodgetts S, Radley H, Davies M, Grounds MD. Reduced necrosis of dystrophic muscle by depletion of host neutrophils, or blocking TNFalpha function with Etanercept in mdx mice. *Neuromuscul Disord* 2006 ; 16 : 591-602.
34. Radley HG, Grounds MD. Cromolyn administration (to block mast cell degranulation) reduces necrosis of dystrophic muscle in mdx mice. *Neurobiol Dis* 2006 ; 23 : 387-97.
35. Lemos DR, Babaeijandaghi F, Low M, et al. Nilotinib reduces muscle fibrosis in chronic muscle injury by promoting TNF-mediated apoptosis of fibro/adipogenic progenitors. *Nat Med* 2015 ; 21 : 786-94.
36. Farini A, Meregalli M, Belicchi M, et al. T and B lymphocyte depletion has a marked effect on the fibrosis of dystrophic skeletal muscles in the scid/mdx mouse. *J Pathol* 2007 ; 213 : 229-38.
37. Kharraz Y, Guerra J, Mann CJ, et al. Macrophage plasticity and the role of inflammation in skeletal muscle repair. *Mediators Inflamm* 2013 ; 2013 : 491497.
38. Dumont NA, Wang YX, Rudnicki MA. Intrinsic and extrinsic mechanisms regulating satellite cell function. *Dev Camb Engl* 2015 ; 142 : 1572-81.
39. Przybyla B, Gurley C, Harvey JF, et al. Aging alters macrophage properties in human skeletal muscle both at rest and in response to acute resistance exercise. *Exp Gerontol* 2006 ; 41 : 320-7.
40. Mahbub S, Deburghgraeve CR, Kovacs EJ. Advanced age impairs macrophage polarization. *J Interferon Cytokine Res* 2012 ; 32 : 18-26.
41. Paliwal P, Pisheshia N, Wijaya D, Conboy IM. Age dependent increase in the levels of osteopontin inhibits skeletal muscle regeneration. *Aging* 2012 ; 4 : 553-66.
42. Peake J, Gatta PD, Cameron-Smith D. Aging and its effects on inflammation in skeletal muscle at rest and following exercise-induced muscle injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010 ; 298 : R1485-95.
43. Villalta SA, Rosenberg AS, Bluestone JA. The immune system in Duchenne muscular dystrophy: Friend or foe. *Rare Dis* 2015 ; 3 : e1010966.
44. Chazaud B, Chrétien F, Gherardi RK. Les macrophages régulent les différentes phases de la régénération musculaire. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 794-5.
45. Marsolais D, Frenette J. Inflammation et réparation tendineuse. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 181-6.
46. De Luca A. Pre-clinical drug tests in the mdx mouse as a model of dystrophinopathies: an overview. *Acta Myol* 2012 ; 31 : 40-7.

TIRÉS À PART

N. Dumont



ISBN : 978-2-7598-1137-3 180 pages

La cuisine est une science. Il existe une relation étroite entre élaborer une recette et entreprendre une recherche scientifique. Quelle que soit l'origine d'une recette, d'un livre ou inventée, il faudra faire le choix des ingrédients, les mélanger et les cuire de manière appropriée afin de ne pas altérer les substances actives qui composent les ingrédients.

Une fois la cuisson terminée, il faudra analyser le goût et si nécessaire prévoir son amélioration. Améliorer une recette nécessite de connaître le ou les processus qui interviennent dans le développement des arômes, des saveurs et de la texture. Cette approche est similaire à celle développée par le scientifique.

La relation entre l'élaboration des recettes, les substances nutritives qui composent les ingrédients et la santé de l'homme est issue de plusieurs disciplines de la recherche fondamentale et clinique. Au cours des dernières années, de nombreux travaux scientifiques ont été publiés sur le rôle de la nutrition et la réduction des risques dans les pathologies comme les maladies cardio-vasculaires ou les cancers.

Le but principal de cet ouvrage a été d'identifier la structure chimique des composants actifs des ingrédients utilisés en cuisine (légumes, herbes aromatiques, épices) et qui entrent dans la préparation des recettes pour « végétariens » et « omnivores ».

BON DE COMMANDE

À retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand, 92541 Montrouge Cedex - Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **La chimie des Saveurs** : 20 € + 3 € de port = **23 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

☐ Par chèque, à l'ordre de **EDK**

☐ Par carte bancaire : ☐ Visa ☐ Eurocard/Mastercard

Carte n°

Date d'expiration :

N° de contrôle au dos de la carte :

Signature :