

titre de la conférence
[L'INTERSTITIUM]

le conférencier
NEIL THEISE,
physio-pathologiste, spécialiste
du foie et chercheur spécia-
liste des cellules souches chez
l'adulte. Il est professeur de
pathologie à la NYU School of
Medicine

[5th FASCIA RESEARCH CONGRESS]
BERLIN - 14 & 15 novembre 2018

[auteur] Cyril Dupuis,
masseur kinésithérapeute, master 2
et formateur à TMG concept

L'INTERSTITIUM IMAGES INÉDITES ET FIN D'UNE POLÉMIQUE

En 2018, un article de Neil Theise était publié dans Scientific Reports [1] annonçant la découverte d'un nouveau tissu : l'interstitium. Le monde du fascia avait réagi vigoureusement car celui-ci avait été décrit depuis longtemps par des chercheurs spécialistes du fascia comme le docteur Jean-Claude Guimberteau. Quelles sont les réponses Neil Theise à ces réactions ?

Passée ces réactions, les organisateurs du Fascia Research Congress congrès avaient pris contact avec Neil Theise pour l'inviter à présenter ses travaux. C'était également l'occasion de lui faire prendre connaissance de l'étendue des recherches sur le fascia. Son intervention a été très appréciée et il a semblé à la fois impressionné et honoré par le public du congrès.

En introduction, Neil Theise a brièvement retracé l'histoire de la connaissance du corps humain. Il a rappelé que l'un des grands débats de l'antiquité grecque était de savoir si le corps était constitué d'un continuum fluide et divisible à l'infini ou au contraire d'éléments indivisibles (a-tomes, qu'on ne peut diviser).

Ainsi, lorsque les premiers microscopes ont été utilisés et que sont apparus les contours des cellules sans que leur contenu ne puisse être vu, on a commencé à envisager le corps comme constitué d'éléments basiques indivisibles. Le fait qu'ils apparaissent vides a d'ailleurs donné le nom de cellule, pièce vide, en référence aux cellules monacales ou carcérales.

Le corps est-il constitué d'un continuum fluide ou d'éléments indivisibles ?

Ce n'est que plus tard, avec l'utilisation des colorants, qu'il a été possible de faire apparaître le contenu des cellules (noyaux, mitochondries, etc.).

Mais les bases conceptuelles de la médecine allopathique étaient déjà en place.

« L'un des grands débats de l'antiquité grecque était de savoir si le corps était constitué d'un continuum fluide et divisible à l'infini ou au contraire d'éléments indivisibles (a-tomes, qu'on ne peut diviser). »

« La médecine envisage encore le corps comme constitué de cellules accolées les unes aux autres. Ainsi, dans tous les livres d'anatomie, de biologie ou de physiologie, les tissus sont représentés par un ensemble de cellules, collées les unes aux autres »

Aujourd'hui encore, la médecine envisage le corps comme constitué de cellules accolées les unes aux autres. Ainsi, dans tous les livres d'anatomie, de biologie ou de physiologie, les tissus sont représentés par un ensemble de cellules, collées les unes aux autres.

Le docteur Theise a ensuite présenté un nouvel outil permettant de faire de la microscopie *in vivo* ou des « biopsies optiques ». Il s'agit d'un microscope laser embarqué sur un endoscope qui permet d'observer les tissus jusqu'à environ 70 microns de profondeur.

Cette technologie s'affranchit des prélèvements de tissu lorsque l'on souhaite étudier les premières couches de cellules muqueuses ou sous-muqueuses (lors de suspicion de cancer par exemple).

Des images surprenantes à analyser

Ce nouvel instrument a permis d'observer différents organes *in situ* (estomac, intestins, etc.) et des images surprenantes ont été obtenues. Notamment dans le canal pancréatique. Elles montraient un motif de type réticulaire, avec des espaces clairs entourés de structures plus sombres. Les manipulateurs d'endoscope se sont alors tournés vers les biologistes d'anatomopathologie pour tenter de comprendre ces images. C'est ainsi que Neil Theise a été contacté et qu'il s'est penché sur cette nouvelle donnée. La revue de littérature n'a rien donné. Aucun texte ne faisait état d'une telle structure et aucune coupe, quel que soit le produit de contraste utilisé, ne se rapprochait de ces images.

Plusieurs expérimentations ont donc été menées. Dans la première, des images ont été acquises *in vivo*. Les tissus ont ensuite été immédiatement prélevés et congelés. Des coupes de 4 microns ont été effectuées sur ces prélèvements puis étudiées. En microscopie classique, rien de nouveau n'est apparu. Mais en microscopie fluorescente, des espaces vides ont été retrouvés. En colorant les échantillons, il s'est avéré que les structures étaient formées de collagène qui délimitait des espaces remplis de fluide. À nouveau, ceci était totalement différent des images connues jusqu'alors qui montraient bien du collagène mais sans aucun espace dans le tissu. Ces images de collagène dense s'expliquent par la déshydratation des tissus entre le prélèvement et l'observation. La congélation rapide des prélèvements de cette étude a permis d'empêcher la perte hydrique.

Des espaces interstitiels remplis de liquide dans les tissus sous-muqueux

Jusqu'alors, quand des espaces apparaissaient sur des coupes de tissu, on pensait qu'il s'agissait d'artefacts dus aux forces exercées pour couper le tissu. Il apparaît avec cette étude, que les tissus sous-muqueux possèdent des espaces interstitiels remplis de liquide, et que c'est l'absence de ces espaces qui constitue un artefact. En ce qui concerne la dissémination des cellules cancéreuses, personne ne s'était posé la question de savoir comment les cellules cancéreuses pouvaient traverser cette supposée couche de collagène dense pour métastaser dans la couche sous-muqueuse. Avec cette nouvelle donnée, cela devient beaucoup plus simple à envisager.

« Des fibroblastes d'un type nouveau ont ensuite été visualisés. Ces cellules pourraient être à l'origine des capsules fibroblastiques enveloppant les tumeurs cancéreuses. Il pourrait s'agir d'une réponse des fibroblastes pour tenter de lutter contre la " blessure " engendrée par la tumeur. Le cancer était parfois nommé " la blessure qui ne peut guérir " »

Dans une autre phase, différentes colorations ont été effectuées pour essayer de définir la constitution des échantillons.

Une découverte surprenante

Première découverte surprenante : contrairement aux enseignements classiques, il n'y avait pas de couche cellulaire formant une membrane basale entre la matrice extracellulaire et les espaces remplis de liquide. Une autre coloration a mis en évidence la présence d'élastine dans la couche sous-muqueuse. Des fibroblastes d'un type nouveau ont été ensuite visualisés. Ces cellules pourraient être à l'origine

des capsules fibroblastiques enveloppant les tumeurs cancéreuses. Il pourrait s'agir d'une réponse des fibroblastes pour tenter de lutter contre la « blessure » engendrée par la tumeur (le cancer ayant parfois été nommé « la blessure qui ne peut guérir »). Une recherche en cours de publication porte sur l'étude de la microanatomie des voies biliaires et montre des images en tout point similaires. Les voies biliaires sont très minces à la naissance et s'épaississent progressivement jusqu'à l'âge adulte. À la naissance, il n'y a pas de collagène dans la paroi, et il faut attendre le 7^e jour pour que celui-ci apparaisse. À l'âge adulte, il est présent de manière significative. L'apparition du collagène lors de la croissance semble se faire de la périphérie vers la lumière. À l'inverse, on trouve beaucoup d'acide hyaluronique à la naissance. Celui-ci diminue rapidement dans les premiers jours.

L'étude de l'apparition du

collagène dans les voies biliaires

À la naissance, on retrouve peu de cellules, mais elles sont nombreuses dès le 2^e jour. Elles sont arrondies, possèdent un grand nombre d'appareils de Golgi et produisent beaucoup de collagène de type I. À l'âge adulte, ces cellules sont plutôt fusiformes et inactives et il n'y a presque pas de renouvellement du collagène. La production de collagène est ainsi très importante chez l'enfant, mais pratiquement inexistante chez l'adulte sain (elle n'est activée qu'en cas de lésion des tissus).

Ceci a permis d'élaborer la représentation de la figure 2, qui a beaucoup été reprise dans les suites de la publication de l'article. En observant les tissus avec les mêmes techniques, il a pu être observé que la sous-muqueuse du tube digestif possède la même structure, avec les mêmes cellules, et les mêmes espaces remplis de fluide. Ceci implique que le péristaltisme fait avancer les aliments, qu'il draine aussi très

L'ESSENTIEL à retenir

1. Un nouvel instrument d'endoscopie donne des images inédites jusqu'à présent. Ceci permet de reconsidérer la microanatomie de la couche sous-muqueuse de la plupart des organes.
2. La sous-muqueuse n'est pas constituée de fibres de collagènes étroitement entrelacées, mais d'une architecture collagénique structurant des espaces interstitiels remplis de liquide.
3. À la naissance, cette couche est majoritairement constituée d'acide hyaluronique, et c'est dans les premiers jours de vie qu'apparaît le collagène. Il

semble que cette structure perdure tout au long de la vie, sans que le collagène ne soit renouvelé.

4. Le drainage « prélymphatique » de cette couche pourrait participer à l'évacuation des cellules tumorales et ainsi éviter la métastase dans le tissu sous-muqueux.

5. Ces découvertes viennent soutenir la conception qu'ont certains ostéopathes de la structure du corps humain. Une illustration du livre Gray's anatomy montrait une telle organisation, mais elle a disparue dans les éditions récentes.

probablement les tissus de la paroi du tube digestif par la même occasion (ce qui n'a jamais été envisagé ou étudié). Cette organisation a également été retrouvée dans le derme, la vessie, les tissus périvasculaires, ainsi que dans de nombreux autres tissus à travers le corps.

Un liquide de type prélymphatique

D'autres études ont également permis de confirmer que le liquide présent dans les espaces délimités par les fibres de collagène

était de type prélymphatique (similaire à la substance de base et communicant avec le réseau lymphatique).

Après la publication de cet article [1], l'auteur a été contacté par des ostéopathes qui lui ont indiqué qu'ils étaient heureux de trouver des images modernes de ce qui avait été décrit et illustré dans l'ouvrage Gray's anatomy. Ces illustrations ont cependant disparu dans les éditions postérieures à 1994. Un dialogue s'est ainsi instauré entre les praticiens de terrain et la recherche de laboratoire médical.

[1] Structure and Distribution of an Unrecognized Interstitium in Human Tissues, Petros C. Benias, Rebecca G. Wells, Bridget Sackey-Aboagye, Heather Klavan, Jason Reidy, Darren Buonocore, Markus Miranda, Susan Kornacki, Michael Wayne, David L. Carr-Locke & Neil D. Theise *Scientific Reports*, volume 8, Article number: 4947 (2018) | DOI:10.1038/s41598-018-23062-6

À propos de Neil Theise

Neil Theise est l'auteur principal de l'article intitulé *Structure et répartition d'un interstitium non reconnu dans les tissus humains* récemment publié dans la revue *Scientific Reports*. Il est physio-pathologiste, spécialiste du foie et chercheur spécialiste des cellules souches chez l'adulte. Il exerce à New York, où il est professeur de pathologie à la NYU School of Medicine. Ses recherches ont permis de réviser la compréhension de la microanatomie du foie chez l'homme, ce qui a directement conduit à l'identification de niches de cellules souches du foie et de la voie de régénération de la moelle vers le foie. Il est considéré comme un pionnier de la plasticité des cellules souches dans les organes adultes et a publié des articles sur ce sujet dans *Science*, *Nature* et *Cell*.

