



DOSSIER

LE MUSCLE, UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE

Le muscle et ses bienfaits sont encore trop peu reconnus, pourtant cet organe est un allié majeur de notre santé. Au-delà de la mobilité, son activité a une action protectrice, voire curative, sur l'organisme, d'où l'importance de le mobiliser à tout âge, même lorsque l'on est concerné par une maladie. Mais qu'il soit sain, malade ou entraîné, il est loin d'avoir révélé tous ses secrets.

Les recherches doivent se poursuivre pour comprendre chacun de ses mécanismes, une nécessité en matière de santé publique, mise en lumière, le 1^{er} juin 2023, lors des Assises du muscle qui ont ouvert la première Semaine du muscle, organisées par l'Institut de Myologie et l'AFM-Téléthon. ▶ Françoise Dupuy-Maury

LA SCIENCE DU MUSCLE AU SERVICE DE TOUS

Parce que la recherche sur le muscle était incontournable pour comprendre les maladies neuromusculaires, l'AFM-Téléthon a impulsé le déchiffrement de ce domaine inexploré et a créé l'Institut de Myologie en 1996. En parallèle, il a été démontré que le muscle est impliqué dans de nombreux mécanismes, bien au-delà des seules maladies neuromusculaires. **Un point qui a largement été abordé lors des Assises du muscle qui se sont tenues le 1^{er} juin au Conseil économique, social et environnemental.**

« Dès son ouverture en 1996, l'Institut de Myologie a eu pour mission d'étudier le muscle et ses maladies pour mieux les comprendre et mieux les soigner, a rappelé **Laurence Tiennot-Herment**, la présidente de l'AFM-Téléthon, en introduction des Assises du muscle. Aujourd'hui, nous vivons une véritable période charnière, avec les premiers succès de traitements innovants contre des maladies du muscle particulièrement graves et une explosion du nombre d'essais cliniques. » Or, « tout le long de ces années, on s'est aperçu que, lorsqu'on s'intéresse aux maladies neuromusculaires, on travaille avec des experts de différentes spécialités : rééducateurs, cardiologues, généticiens, etc., complète **Bertrand Fontaine**,

neurologue, directeur du Centre de Recherche en Myologie, chef du service de Neuro-Myologie et directeur scientifique et médical à l'Institut de Myologie. Et puis, quand on pousse un peu les choses, on s'aperçoit, en lisant les publications scientifiques sur l'exercice physique, qu'on est dans des sujets de population générale, dans les domaines du cancer, des maladies métaboliques, de la cardiologie, etc. Avec le muscle, on devient transversal et on intéresse des spécialités à forte valeur de recherche ajoutée. » De fait, de plus en plus de travaux menés par des équipes dédiées aux maladies neuromusculaires et soutenues par l'AFM-Téléthon trouvent un écho pour d'autres pathologies plus fréquentes.

La sarcopénie à l'étude

Ainsi, environ un Européen sur cinq de plus de 55 ans souffre de sarcopénie, c'est-à-dire d'une fonte musculaire anormale liée à l'âge. En 2019, le groupe de France Piétri-Rouxel à l'Institut de Myologie a démontré que le niveau de masse musculaire, qui diminue suite à une dénutrition, est régi par la protéine CaV β 1E qui active le facteur GDF5. Chez des souris très âgées, favoriser l'expression de l'une ou de l'autre a évité la survenue de la sarcopénie. Depuis, ses investigations se sont centrées sur le GDF5. Sa structure a été optimisée pour gagner en efficacité. Des études précliniques avec ce candidat thérapeutique sont en cours, notamment pour établir la dose la plus efficace et la plus sûre.

Une évaluation précise et robuste du diaphragme

Damien Bachasson, de l'unité Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique de l'Inserm-Sorbonne Université, développe, quant à lui, des techniques d'échographie non invasives pour évaluer le diaphragme. Les prochaines étapes : déterminer des biomarqueurs de l'état et du fonctionnement de ce muscle capital pour la respiration et rendre ces mesures les moins dépendantes possible de la personne qui réalise l'examen.



À cette fin, l'Institut de Myologie promeut des études menées chez des patients qui présentent des dysfonctionnements du diaphragme, quelle qu'en soit l'origine : réanimation, maladies neuromusculaires, etc. L'intérêt à terme serait de disposer d'un outil capable d'identifier et de caractériser les atteintes du diaphragme et d'évaluer finement les traitements pour y remédier, voire pour les prévenir.

De la recherche sur les cellules musculaires à celle sur le cancer

Enfin, Stéphane Vassilopoulos, chercheur au centre de recherche de l'Institut de Myologie à Paris, a développé une technique d'imagerie qui permet d'observer, à très fort grossissement, les protéines, dans toutes sortes de cellules. Il visualise ainsi ce qu'il se passe dans la cellule musculaire, son principal objet d'étude, mais aussi dans les cellules tumorales, à la demande d'équipes des instituts Gustave Roussy, Curie et Pasteur. Ces travaux, menés en parallèle, montrent que ces cellules ont des mécanismes communs. Ainsi, la dynamine 2, une protéine dont des mutations sont à l'origine d'une myopathie centronucléaire, est aussi impliquée dans les cancers. Dans ce contexte, elle favorise la prolifération et la survie des cellules tumorales, et ses dysfonctionnements facilitent

la dissémination des cellules tumorales. Étudier la cellule musculaire éclaire donc d'un jour nouveau la cellule cancéreuse, et vice versa.



© AFM-Téléthon/Jean-Yves Seguy

Plus largement, « nous savons aujourd'hui que tout au long de la vie, nos muscles vont contribuer à booster notre système immunitaire, lutter contre les maladies cardiovasculaires, contre des maladies neurodégénératives, les récurrences de certains cancers, à prévenir l'hypertension, l'ostéoporose, l'obésité, les troubles musculosquelettiques et à entretenir notre mémoire, souligne **Laurence Tiennot-Herment**. Le muscle est donc bel et bien un enjeu de santé publique. » Une conclusion partagée par tous les participants à ces premières Assises du muscle, qui donneront lieu à la diffusion, auprès des pouvoirs publics et des décideurs, d'un manifeste mettant en avant les actions à mener pour renforcer la prévention et l'innovation.

LES ASSISES DU MUSCLE

4

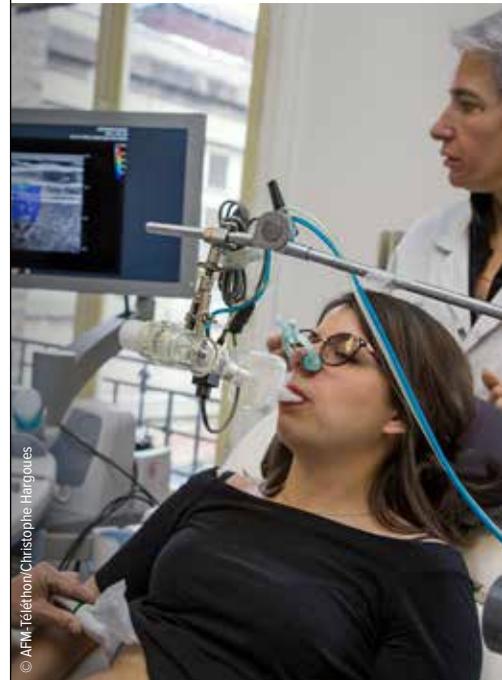
TABLES RONDES

27

INTERVENANTS

230

PARTICIPANTS



© AFM-Téléthon/Christophe Hargoues



© AFM-Téléthon/Jean-Yves Seguy

Raphaël Vialle, praticien hospitalier, chef du service de Chirurgie orthopédique et réparatrice de l'enfant, Hôpital Trousseau – AP-HP

Aujourd'hui, dans les études de santé,
l'enseignement de la myologie – l'étude des muscles – est morcelé et minimaliste :

il y en a un peu en 1^{er} et en 3^e cycles, rien au 2^e. De plus, les cardiologues apprennent le myocarde, les pneumologues, les muscles intercostaux et le diaphragme, les orthopédistes, tous les autres. Pour avoir une vision globale et transversale de la myologie, il faudrait que l'enseignement s'étale sur les trois cycles, avec au troisième sa déclinaison par sous-groupe de disciplines, mais toujours en gardant à l'esprit que l'activité physique a un intérêt quelle que soit la discipline médicale. Et puis, ce discours d'éducation de la population et de la société civile à une pratique musculaire, pour faire de la prévention et par là même des économies sans doute gigantesques, c'est de la santé publique et, à ce titre, cela doit être enseigné. Enfin, dans les facultés de médecine, il existe aussi des cursus en Santé publique dans lesquels il faudrait réinjecter des notions de myologie et d'activité musculaire.



LE MUSCLE TOUT AU LONG DE LA VIE

© AFM-Téléthon/Christophe Hargoues



© Adobe Stock/dusanpetkovic1

L'activité physique est essentielle pour préserver autant que faire se peut ses muscles et donc sa santé à tous les âges de la vie : chez les enfants, les actifs, comme chez les plus âgés. Éclairages.

Chez l'enfant : accompagner le développement

« En France, 20 à 25 % des enfants sont en surpoids ou obèses », indique **Béatrice Dubern**, pédiatre nutritionniste et gastro-entérologue à l'hôpital Trousseau à Paris. La nutrition n'est sans doute pas le seul facteur. « Une étude, menée dans le Val-de-Marne à l'issue du confinement, a montré une augmentation nette de la prévalence de l'excès de poids chez les enfants à l'entrée en maternelle, complète la pédiatre. Selon moi, c'est l'arrêt brutal de l'activité, plus qu'un déséquilibre de l'alimentation, qui est en cause. »

Au-delà des problèmes de poids, « pour que le développement d'un enfant soit harmonieux, il faut qu'il y ait des stimulations musculaires et un développement de la coordination motrice. C'est pourquoi, entre 1 et 4 ans, 3 heures d'activité physique ludique quotidiennes sont recommandées. Entre 5 et 17 ans, il faut une heure d'activité modérée à intense par jour. Enfin, pour les enfants malades et restreints dans leurs mouvements, la kinésithérapie "mime" cette activité », explique **Aude Quesnot**, cadre supérieure de rééducation à l'hôpital la Porte Verte à Versailles.

Chez l'adulte : préserver la santé et prévenir les effets du vieillissement

« Chez les adultes, obésité et surpoids touchent près d'une personne sur deux, précise **Cédric Moro**, directeur de recherche à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires à Toulouse. À cela s'ajoutent l'âge et les maladies associées comme le diabète de type 2. » Or, l'équipe toulousaine a montré que lors de certains types d'activité physique, le muscle produit des substances bénéfiques pour la prévention du diabète ou pour mobiliser les réserves de graisse.

« Rester assis trop longtemps et/ou avoir une mauvaise posture sont aussi sources de troubles musculosquelettiques (TMS), complète **Aude Quesnot**. Il en est de même avec les activités physiques répétitives qui sollicitent les membres supérieurs chez les personnes portant des charges. » De fait, « 90 % des maladies professionnelles sont liées aux TMS et 20 % des accidents au travail sont associés à des maux de dos. Mais seuls 10 % des travailleurs ayant des atteintes musculosquelettiques les déclarent aux médecins du travail, ce qui laisse penser que la partie immergée de l'iceberg est considérable. Selon moi, c'est un véritable sujet de santé publique ! », souligne **Didier Miraton**, ancien gérant du Groupe Michelin. Le tableau est sombre, mais pas rédhibitoire. « La solution est managériale. Il faut mettre

l'opérateur, l'opératrice, au centre des préoccupations, pas par philanthropie, mais plutôt dans une logique de réussite collective durable pour l'entreprise », explique l'ex-gérant. Ce n'est qu'alors que les aménagements techniques sont déployés : réflexion sur l'ergonomie, automatisation des postes les plus difficiles, polyvalence des ouvriers pour varier les tâches et même entraînement physique avant la prise de poste. « Ça demande des investissements et du temps, parfois 10 à 15 ans. Mais selon mon expérience, il est possible de passer de 40 accidents du travail par million d'heures travaillées à 15, puis 10 puis 1, assure **Didier Miraton**. Pour les activités de service, les solutions sont différentes – aménagement du temps de travail pour les activités physiques, salles de sport, réunions debout, etc. – car c'est la sédentarité qui est en cause. En revanche, à l'heure où 30 % des Européens travaillent à domicile, je crains qu'un drame soit devant nous. »

Et cela ne s'arrête pas à la retraite, car « notre santé musculaire et physique dans la deuxième partie de la vie est la résultante de notre existence passée : notre nutrition pendant l'enfance, nos activités physiques, professionnelles et même notre niveau socioprofessionnel, décrit **Claire Paquet**, cheffe du centre

de neurologie cognitive de l'hôpital Lariboisière à Paris. En effet, l'activité physique a une place très différente selon le milieu socioprofessionnel et il me faut expliquer très souvent son intérêt à des gens de 65 ans, l'âge moyen des maladies neurodégénératives dont je m'occupe et qui correspond à une fonte musculaire évaluée à 25 % environ. » Effectivement, le muscle vieillissant est exposé à de nombreux changements. Son métabolisme se ralentit, ses capacités de régénération baissent, sa composition en fibres musculaires évolue... Bilan : non seulement les personnes tendent à perdre leur autonomie motrice, mais elles sont aussi exposées à des troubles cognitifs car le muscle dialogue avec tout le corps, y compris le cerveau. Autrement dit, « l'activité physique entretient les muscles, mais aussi le cerveau », assure la neurologue. « C'est d'autant plus important qu'entre 60 et 70 ans, 25 % de la population souffrent de sarcopénie [une fonte pathologique des muscles liée à l'âge, ndlr.], complète **Aude Quesnot**. De fait, dès 50 ans, il faudrait préserver les fibres qui correspondent à la force musculaire par une activité adaptée. Or, selon moi, notre système de santé ne développe pas suffisamment cette prévention primaire alors que notre population vieillit. »



LES FRANÇAIS ET LES MUSCLES^[1]

- Seuls **4%** se sentent tout à fait bien informés sur les muscles et leurs fonctions
- Seuls **5%** estiment qu'ils ont toutes les informations pour savoir comment conserver leurs muscles en bonne santé tout au long de leur vie
- Seuls **15%** savent qu'il n'existe pas de discipline médicale consacrée aux muscles, reconnue en tant que telle
- **25%** connaissent le nombre de muscles de notre corps (600)

[1] Enquête Bona fide/Ifop pour l'AFM-Téléthon

LE MUSCLE ENTRAÎNÉ ET EN CONDITIONS EXTRÊMES

Pour les sportifs de haut niveau, les pompiers, les militaires, etc., le muscle est un outil de travail. En connaître sa biologie leur est donc indispensable... et est utile pour tout un chacun.



Depuis les années 1990, les chercheurs étudient les mécanismes moléculaires mis en œuvre lors de cette adaptation du muscle. Cela a montré que « **les divers entraînements qui visent à développer l'explosivité, la puissance musculaire, la vitesse ou l'endurance activent des voies de signalisation différentes dans la cellule musculaire** », précise **Alexandra Malgoyre** de l'Institut de recherche biomédicale des armées. Ces connaissances fondamentales servent aux sportifs de haut niveau bien sûr, mais pas uniquement. « **Elles permettent d'adapter la préparation physique du militaire qui est soumis à des conditions extrêmes et doit être capable de combiner vitesse, endurance, force, etc.** », indique la chercheuse. « **Pour les athlètes en situation de handicap, les stratégies d'entraînement sont aussi adaptées jusqu'à l'individualisation car cette population est très hétérogène,** ajoute **François Genêt**, chef de service de Médecine physique et de réadaptation au pôle Parasport santé du CHU Raymond Poincaré à Garches. **En outre, les études autour du handicap ont également permis de démontrer**

*que le muscle est au service du cerveau et qu'en cas de lésion neurologique, il faut stimuler le muscle en utilisant, pourquoi pas, des méthodes de renforcement musculaire du sportif. Et dans les maladies neuromusculaires, c'est la même chose. » Dans la même veine, « **il a été établi que des programmes d'entraînement par intervalles de haute intensité (HIIT pour High Intensity Interval Training), qui sont des séries de 15 à 20 minutes d'exercices courts et très intenses, sont plus efficaces que deux heures d'entraînement peu soutenu,** indique **Xavier Bigard**. **Or, ils sont adaptables aux patients qui récupèrent ainsi plus vite et ils peuvent répondre au manque de temps pour l'activité physique de la population générale.** »*

En résumé, « **quand on prescrit un médicament "classique", on prescrit une molécule, à une dose, pendant un temps et une fréquence donnés. Pour utiliser l'exercice comme thérapie ou en prévention, il faut la même précision et donc les mêmes fondements scientifiques. D'où la nécessité d'étudier la biologie du muscle** », conclut **Alexandra Malgoyre**.

Xavier Bigard, médecin du sport, physiologiste et directeur médical de l'Union cycliste internationale l'assure, « **les études sur le muscle entraîné et placé en conditions extrêmes a un intérêt pour la population générale, la population vieillissante et les malades** ».

Comme le décrit **Stéphane Bermon**, directeur du département Santé & Sciences de la Fédération internationale d'athlétisme, « **l'entraînement crée une rupture de l'homéostasie, c'est-à-dire de l'équilibre du muscle. Cela induit une réaction d'adaptation de ce dernier qui va s'en trouver "amélioré". Et c'est la répétition de ces "traumatismes" qui améliore la performance, sous réserve que le stimulus soit suffisamment important pour induire une réponse, qu'il soit répété, ni trop haut, ni trop bas et progressif. Il faut aussi éviter la monotonie. Enfin, la récupération fait partie intégrante de l'entraînement.** »





© Mélanie Bordes

Les atteintes du muscle sont présentes dans des pathologies rares, comme les maladies neuromusculaires, ou plus fréquentes, comme les maladies cardiaques, du métabolisme ou les cancers. Un dialogue interdisciplinaire est donc indispensable pour faire avancer la recherche.

Insuffisance cardiaque : l'importance de l'exercice physique, même limité

L'action du cœur ne peut pas être dissociée de celle des muscles périphériques des bras et des jambes. « *La greffe cardiaque nécessite une capacité physique suffisante. Et si je donne un traitement optimal à un insuffisant cardiaque, mais qu'il reste dans son fauteuil toute la journée, il s'aggravera de jour en jour. Dans l'immense majorité des cas, ce sont ses muscles périphériques qui s'aggravent et pas son cœur, explique François Carré, cardiologue et médecin du sport au CHU de Rennes. Ce message sur les effets délétères du déconditionnement [c'est-à-dire de la perte de masse et de force musculaires, ndlr.] et sur l'importance de l'exercice physique [son corollaire, ndlr.] a du mal à passer, mais cela commence à changer, y compris pour les maladies neuromusculaires, même s'il faut y aller progressivement. »*

Réanimation : des effets aussi sur les muscles

« *La réanimation, quant à elle, entraîne des atteintes musculaires sur les bras, les jambes et le diaphragme qui altèrent le pronostic des patients à la sortie, décrit Adrien Bouglé, responsable du service d'Anesthésie et réanimation à l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière à Paris. Aujourd'hui, il n'existe pas de traitement préventif de cette neuromyopathie de réanimation. Des pistes ont été envisagées – la kinésithérapie ou la stimulation électrique pour mobiliser les muscles, ou encore augmenter les apports caloriques – mais aucune n'a fait ses preuves. »*



© AFM-Téléthon/Christophe Hargoues

Des liens entre muscle et cancer

Dans le cancer aussi, le muscle peut être impacté, notamment par certains traitements. « *L'immunothérapie est une révolution médicale. Grâce aux cellules Car-T, le système immunitaire du patient détruit les cellules tumorales. Le problème est que cette hyper-stimulation du système immunitaire peut entraîner des myosites, c'est-à-dire une inflammation des muscles* », décrit **Jean-Philippe Spano**, chef du service Oncologie médicale dans le même hôpital, qui souligne qu'à l'inverse l'activité physique est bénéfique sur la tolérance aux traitements, la qualité de vie des patients, la fatigue. D'ailleurs, les recherches en cancers et muscles sont de plus en plus associées, qu'il s'agisse d'élucider les mécanismes des cancers « *ou de s'inspirer de leurs traitements, notamment pour les maladies neuromusculaires et inversement* », précise **Frédéric Revah**, directeur général de Généthon à Evry.

Maladies neuromusculaires : la dynamique des traitements est amorcée

Comme pour les cancers, les traitements innovants se multiplient pour les maladies neuromusculaires. « *C'est une véritable révolution médicale, 45 à 50 thérapies géniques et à ARN sont sur le marché et on estime qu'à partir de 2025, ce seront 20 % de tous les nouveaux médicaments enregistrés* », complète-t-il. Une révolution qui ne dispense pas d'une prise en charge adaptée. « *Pour les patients neuromusculaires, c'est de la kinésithérapie et parfois de l'orthophonie, au quotidien. Il faut qu'ils puissent accéder à des professionnels formés à la prise en charge respiratoire et cardiaque, à l'activité physique adaptée, etc. De même, la verticalisation est un élément fondamental pour quelqu'un en fauteuil roulant. Il y a un bénéfice sur la fonction cardiaque, sur les douleurs, sur les rétractions, et on va améliorer le transit intestinal et urinaire* », souligne **Guilhem Solé**.

En effet, « *l'exercice physique fait libérer dans tous les organes des molécules. Par exemple, le cœur libère des cardiokines qu'il ne libère pas autrement et qui auront un effet bénéfique sur lui* », précise **François Carré**. En outre, « *le muscle est un organe qui sécrète des molécules trophiques ["nourrissantes", ndlr.] pour d'autres organes ainsi que des molécules anti-inflammatoires, les myokines, qui peuvent contrecarrer ou balancer l'effet de certaines maladies* », complète **Fabrice Chrétien**, directeur du centre d'exploration et d'évaluation neuromusculaire de l'Institut de Myologie.

« *De façon générale, comprendre les mécanismes musculaires peut aussi s'appliquer au dialogue avec d'autres organes*, précise **Bertrand Fontaine**. *C'est pourquoi ce que nous faisons sur les maladies neuromusculaires dans notre centre de recherche peut être fait sur d'autres pathologies pour développer de nouveaux traitements.* »



Anne-Marie Armanteras, ex-conseillère santé du président de la République, présidente du conseil d'administration de l'Agence nationale de la performance sanitaire et médico-sociale (l'Anap), présidente du think tank Health&Tech, Paris

Parce qu'il est un enjeu de connaissance globale et d'espoir pour la réhabilitation de ceux qui en ont perdu l'usage, le muscle mérite une approche transversale, une approche à 360° pour comprendre et donc mieux agir et faire progresser la connaissance ; la connaissance pour l'action, pour le diagnostic et la thérapie. Et donc pour avoir cette vision à 360°, il faut sortir du champ spécifique de chacune des spécialités médicales.



VISIONNER LES REPLAYS
DES ASSISES DU MUSCLE

- Retrouvez les replays des tables rondes des Assises du muscle sur lemuscle.fr/les-replays-des-assises/



L'ACTIVITÉ PHYSIQUE ADAPTÉE EN PRATIQUE

L'activité physique adaptée (APA) est prescrite comme traitement au même titre que les molécules pharmacologiques. Bénéfice, dose, rythme, nature de l'activité, doivent donc être déterminés pour chaque pathologie, y compris neuromusculaires. D'ores et déjà, ses effets positifs dans les myosites et les myasthénies sont avérés.

Qu'est-ce que l'activité physique adaptée (APA) ?

C'est l'ensemble des activités physiques et sportives adaptées aux capacités des personnes atteintes de maladies chroniques, en situation de handicap ou vieillissantes. Il faut la distinguer de l'activité physique qui correspond à tout ce qui fait bouger les muscles : ménage, jardinage, monter des escaliers, aller faire ses courses à pied, etc. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande 30 minutes par jour d'activité physique à intensité modérée qui peuvent être fractionnées.

Quelle est la différence entre la kinésithérapie et l'APA ?

Les deux sont assez proches. Cependant, littéralement, la kinésithérapie soigne les troubles du mouvement. Elle est prescrite pour un déficit fonctionnel donné et est remboursée par la Sécurité sociale. L'APA permet de mettre en place une activité régulière afin, par exemple, de prévenir la perte d'autonomie, de soutenir la prise en charge médicale, etc. Certaines mutuelles la prennent en charge.

À quel rythme faut-il pratiquer une APA ?

Très régulièrement, mais son intensité dépend de l'état de la personne. Par exemple, en cas de crise inflammatoire, comme son nom l'indique, elle sera adaptée. L'important est de ne pas l'arrêter sous peine d'avoir du mal à la reprendre.



Peut-on changer d'APA ?

Bien sûr. L'APA s'adapte aux limites physiques de la personne, mais aussi à ses goûts. La réussite d'un programme d'APA repose en effet sur le plaisir et la motivation, sans oublier le coût financier de l'activité, car l'objectif est que la personne la poursuive sur le long terme.

Qui peut prescrire un programme d'APA ?

Tous les médecins qui suivent les patients atteints d'une affection de longue durée (ALD). Dans sa prescription, le médecin indique les orientations prioritaires – force, équilibre, assouplissement, etc. –, l'objectif médical de l'APA et les précautions à prendre.

Qui dispense l'APA ?

Les enseignants en APA, les éducateurs sportifs certifiés au sport-santé, ainsi que certains kinésithérapeutes, psychomotriciens et ergothérapeutes.

Où trouver une structure pour pratiquer une APA ?

Les maisons sport-santé proposent des programmes d'APA. Des associations sportives sont labellisées « sport-santé ». L'annuaire de la Société Française des Professionnels en Activité Physique Adaptée (SFP-APA) regroupe, en fonction des régions, des villes, les enseignants en APA en libéral et les éducateurs sportifs certifiés au sport-santé.



EN SAVOIR PLUS SUR L'APA

- Carte des maisons sport-santé : sports.gouv.fr/decouvrez-les-maisons-sport-sante-les-plus-proches-de-chez-vous-389
- Annuaire des professionnels APA (SFP-APA) : sfp-apa.fr/annuaire/

THÉRAPIE GÉNÉRIQUE : DES PISTES POUR MAÎTRISER LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

Tout malade immunisé contre les virus AAV est presque systématiquement inéligible aux thérapies géniques qui utilisent ces vecteurs. La faute au système immunitaire qui fait son « job », à savoir nous protéger des virus, même s'ils contiennent des gènes thérapeutiques. Il est donc nécessaire de contourner cet écueil pour permettre au plus grand nombre d'accéder à ces traitements innovants.

Un défi relevé notamment par Généthon. ▶ Françoise Dupuy-Maury



Le Zolgensma® pour l'amyotrophie spinale ou encore le Roctavian® et l'Hemgenix®, pour respectivement les hémophilies A et B, sont des thérapies géniques qui bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Elles sont donc potentiellement accessibles à tous les malades concernés par ces pathologies rares. Et pourtant, certains en sont exclus, notamment car ils sont immunisés contre les virus AAV (pour virus adéno-associé) que ces traitements utilisent pour transporter le gène thérapeutique au cœur des cellules. En outre, pour cette même raison, il est impossible de traiter deux fois les malades. Trouver des moyens pour contourner cette réponse immunitaire est donc un enjeu majeur pour ces traitements et ceux à venir qui s'appuient sur ces mêmes vecteurs.

Pour relever ce défi, « nous développons deux stratégies : l'une vise à diminuer l'immunisation préexistante, l'autre à limiter l'activation de la réaction immunitaire à l'encontre du traitement », décrit Giuseppe Ronzitti, responsable de l'équipe Immunologie et maladies du foie à Généthon à Évry.



Éliminer les anticorps préexistants

LA PREMIÈRE STRATÉGIE
CONSISTE DONC À S'ATTAQUER
AUX ANTICORPS ANTI-AAV
QUE LE MALADE PEUT AVOIR
AVANT LE TRAITEMENT.

En 2020, les équipes de Généthon, de Sébastien Lacroix-Desmazes de l'Inserm et de Federico Mingozzi de la société *Spark Therapeutics*, ont identifié un moyen de les neutraliser⁽¹⁾ : l'imlifidase (IdeS), une enzyme développée par la société Hansa Biopharma AB, qui « détruit » les anticorps circulant dans le sang. En traitant avec IdeS divers modèles animaux préalablement immunisés aux AAV, les chercheurs avaient pu, dans la foulée, leur injecter des vecteurs de ce type sans déclencher de réponse immunitaire (lire VLM n° 194).

REPÈRE



La thérapie génique du syndrome de Crigler-Najjar en phase pivot

La thérapie génique développée par Généthon pour le syndrome de Crigler-Najjar a montré des résultats très encourageants dans un premier essai clinique dont la phase pivot a débuté en janvier dernier. L'objectif de cette étape : confirmer l'efficacité de la dose sélectionnée chez des patients âgés de 10 ans et plus, non immunisés contre l'AAV de type 8.



© AFM-Téléthon/Jean-Yves Seguy

Depuis, l'implifidase a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle en Europe pour les malades hyperimmunisés en attente d'une greffe rénale. Au vu de cette AMM et des résultats obtenus par l'équipe d'Évry, Généthon et Hansa ont établi un partenariat afin de développer l'implifidase comme prétraitement à la thérapie génique dans le syndrome de Crigler-Najjar, une maladie rare du foie (lire le Repère). « Cette collaboration va nous permettre de définir un protocole de prétraitement spécifique aux malades atteints du syndrome de Crigler-Najjar que nous évaluerons ensuite dans un essai clinique qui combinera l'IdeS et notre thérapie génique », explique Giuseppe Ronzitti. Une même démarche a été entamée par Sarepta Therapeutics pour la thérapie génique avec la microdystrophine dans la myopathie de Duchenne et par AskBio pour la maladie de Pompe.

Toujours dans l'optique d'éliminer l'immunisation préexistante, Généthon a aussi élaboré une plasmaphérese ciblée. La plasmaphérese consiste à prélever le sang du malade, à en retirer le plasma dans lequel baignent notamment les anticorps, et à lui réinjecter le sang ainsi « nettoyé », le tout en continu. C'est une procédure courante, « néanmoins,

avec la plasmaphérese "classique", on enlève tous les anticorps, bons ou mauvais, ce qui n'est pas sans risque, indique Giuseppe Ronzitti. C'est pourquoi nous avons mis au point un système qui permet, au cours de la plasmaphérese, de n'éliminer que les anticorps anti-AAV^[2] ». Schématiquement, il s'agit de faire passer le plasma au travers d'une colonne tapissée d'enveloppes d'AAV qui « attirent » les anticorps dirigés contre elles. Les résultats obtenus avec différents plasmas et des modèles murins immunisés contre les AAV ont prouvé l'intérêt de cette procédure, qui a été brevetée.

Limiter les réactions immunitaires

LA DEUXIÈME STRATÉGIE DÉVELOPPÉE PAR GÉNÉTHON S'ATTAQUE À LA RÉACTION IMMUNITAIRE ENGENDRÉE PAR LE TRAITEMENT.

En la matière, deux approches sont étudiées en parallèle.

La première repose sur les immunosuppresseurs. Ces traitements sont couramment utilisés dans les maladies auto-immunes, les greffes, la thérapie génique. Ainsi, l'équipe d'Évry avait démontré qu'en plaçant la rapamycine

dans des nanoparticules, cet immunosuppresseur gagnait en efficacité^[3]. Depuis, « nos travaux se sont orientés vers des immunosuppresseurs innovants, indique Giuseppe Ronzitti. Mais bloquer la réponse immunitaire reste compliqué. L'idéal serait d'éviter qu'elle s'active, c'est pourquoi nous travaillons aussi sur la capsidie [l'enveloppe, ndr.] des vecteurs AAV ». En l'occurrence, l'objectif des chercheurs est d'élaborer des vecteurs AAV moins immunogènes et plus efficaces.

Les travaux menés à Généthon sont le reflet du dynamisme qui agite la communauté de la thérapie génique pour maîtriser la réponse immunitaire. L'objectif : permettre, à l'avenir, aux malades immunisés aux AAV – qu'ils le soient par exposition aux virus naturels ou parce qu'ils ont déjà reçu un traitement de ce type – d'être traités, voire traités à nouveau.

[1] C. Leborgne et al. Nat. Med., juillet 2020 ; 26 (7) : 1096-1101. Doi : 10.1038/s41591-020-0911-7

[2] B. Bertin et al. Sci. Rep., 21 janvier 2020 ; 10 (1) : 864. Doi : 10.1038/s41598-020-57893-z

[3] A. Meliani et al. Nat Commun., 5 octobre 2018 ; 9 (1) : 4098. Doi : 10.1038/s41467-018-06621-3