



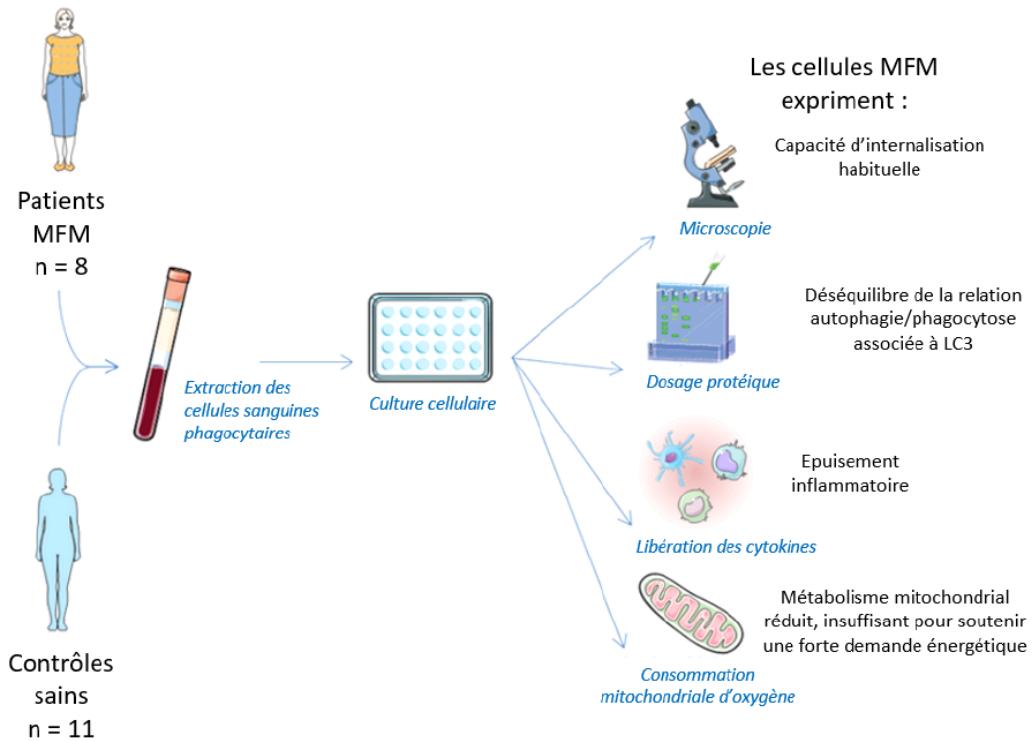
### Mise à jour des informations scientifiques

-> Les expériences évoquées par le Pr Gherardi (à 1h20') ont été menées de nouveau après la réalisation de ce documentaire afin d'évaluer la robustesse et la reproductibilité des résultats. Cependant, ces tentatives n'ont pas permis de confirmer les observations initiales, suggérant une variabilité expérimentale ou des facteurs non identifiés influençant les observations.

Néanmoins, l'hypothèse d'une susceptibilité génétique dans la myofasciite à macrophages (MFM) reste pertinente et fait toujours l'objet d'études, tout comme celle de l'implication de l'autophagie dans les effets cellulaires et systémiques des adjuvants à base d'aluminium. Ainsi, grâce au financement obtenu auprès de l'Agence Nationale pour la Recherche en 2019 (ANR 2019), notre équipe a pu démontrer que les particules d'oxyhydroxyde d'aluminium sont reconnues et internalisées par les cellules immunitaires après plusieurs heures de contact. Elles activent notamment deux mécanismes de clairance cellulaire, l'autophagie canonique et la phagocytose associée à LC3 (LAP).

Ce travail a permis d'explorer les effets potentiels d'une activation de la LAP, qui pourrait, en inhibant l'autophagie, entraîner une réduction de l'élimination intracellulaire de l'adjuvant. Cela pourrait contribuer ainsi à la persistance prolongée de l'adjuvant et à la réponse inflammatoire associée (Masson et al., 2023).

Par ailleurs, même si à ce jour la présence de polymorphismes génétiques n'a pu être mise en évidence, nous avons montré par la suite que les cellules MFM exprimaient spécifiquement Rubicon et Nox2, deux molécules caractéristiques de la LAP, voie autophagique non canonique capable d'inhiber l'autophagie canonique. La surexpression de Rubicon dans les cellules MFM pourrait ainsi entraver l'élimination autophagique des agglomérats cytoplasmiques de particules d'aluminium, abondamment observées en microscopie électronique dans les macrophages MFM. Par ailleurs, ces cellules présentaient également un profil de sécrétion inflammatoire altéré, par rapport aux cellules témoins, caractérisé par une augmentation des chimiokines CXC impliquées dans la douleur et une réduction de la production de TNF- $\alpha$  par rapport aux témoins, ce qui est cohérent avec la myalgie chronique et l'épuisement du système immunitaire précédemment observés dans le syndrome d'encéphalomyélite myalgique / fatigue chronique (ME/CFS) (Masson et al., 2024).



Résumé graphique des travaux menés (Masson et al., 2024).

Finalement, comme le souligne le Dr Crépeaux, qui continue ces recherches sur l'autophagie et les adjuvants à base d'aluminium dans deux contextes cliniques différents, étant donné l'importance de l'autophagie et des mécanismes qui lui sont associés, dans la gestion intracellulaire des xénobiotiques, dans la régulation de l'inflammation, ainsi que dans différentes étapes cruciales du neuro-développement, ces résultats non confirmés ont finalement ouvert la voie à l'exploration de mécanismes majeurs impliqués dans plusieurs troubles de l'enfant et de l'adulte, soulignant l'importance capitale des travaux futurs pour valider ces pistes et approfondir notre compréhension des effets des adjuvants aluminiques pour l'organisme (Angrand et al., 2022).

## Références

- Angrand L, Masson JD, Rubio-Casillas A, Nosten-Bertrand M, Crépeaux G. Inflammation and Autophagy: A Convergent Point between Autism Spectrum Disorder (ASD)-Related Genetic and Environmental Factors: Focus on Aluminum Adjuvants. *Toxics*. 2022 Aug 31;10(9):518. doi: 10.3390/toxics10090518. Erratum in: *Toxics*. 2023 Jan 19;11(2):95. doi: 10.3390/toxics11020095. PMID: 36136483; PMCID: PMC9502677.
- Masson JD, Badran G, Domdom MA, Gherardi RK, Mograbi B, Authier FJ, Crépeaux G. Advances on the early cellular events occurring upon exposure of human macrophages to aluminum oxyhydroxide adjuvant. *Sci Rep*. 2023 Feb 23;13(1):3198. doi: 10.1038/s41598-023-30336-1. PMID: 36823452; PMCID: PMC9950428.
- Masson JD, Badran G, Gherardi RK, Authier FJ, Crépeaux G. Widespread Myalgia and Chronic Fatigue: Phagocytes from Macrophagic Myofasciitis Patients Exposed to Aluminum Oxyhydroxide-Adjuvanted Vaccine Exhibit Specific Inflammatory, Autophagic, and Mitochondrial Responses. *Toxics*. 2024 Jul 4;12(7):491. doi: 10.3390/toxics12070491. PMID: 39058143; PMCID: PMC11281175.
- <https://anr.fr/Projet-ANR-19-CE17-0007>