

## INFECTIONS DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE NON IMMUN EN MILIEU TROPICAL

### 3a. Identification des facteurs parasitaires et de l'hôte à l'origine de la neuro-inflammation et sa résolution lors du neuropaludisme (NeuroCM)

Partenariat Nord : IRD UMR216 – MERIT (N Argy, G Bertin, M Cot, J Fraering, S Guemouri, E Guillochon, S Houzé, B Techer) ; IRD UMR152 – PHARMADEV (A Aubouy, A Coste, B Pipy, J Royo); INSERM UMR1094 – NET (D Ajzenberg, F Boumédiène, JF faucher, PM Preux)

Partenariat Sud : CERPAGE Cotonou, Bénin

Financement : ANR- 17-CE17-0001

Calendrier : Octobre 2017 – Avril 2021

Dans la plupart des zones tropicales où le paludisme est endémique, les jeunes enfants sont les plus enclins à développer un paludisme grave, potentiellement mortel. Malgré une diminution récente de la mortalité palustre grâce à la généralisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide et à l'utilisation accrue des dérivés de l'artémisinine, 275 000 enfants africains meurent encore chaque année du paludisme. Le neuropaludisme est la forme la plus sévère du paludisme, une neuropathologie pouvant entraîner la mort ou des séquelles neurologiques. La physiopathologie du neuropaludisme est complexe et multifactorielle. Les érythrocytes infectés par *Plasmodium falciparum* adhèrent à l'endothélium vasculaire, ainsi qu'aux érythrocytes sains dans le cerveau. Ce mécanisme conduit à une obstruction du flux sanguin, une inflammation locale, une altération de la barrière hémato-encéphalique et à un éventail de réponses cellulaires immunitaires visant à résoudre ce processus de neuroinflammation. Ainsi, un traitement efficace du neuropaludisme doit permettre à la fois la neutralisation des parasites et la résolution de l'inflammation cérébrale. Le projet NEUROCM étudiera ces deux aspects. La communauté scientifique s'accorde sur le fait que le neuropaludisme est dû à des variants parasitaires qui se localisent spécifiquement dans le cerveau, du fait de l'interaction entre ses protéines exprimées à la surface des globules rouges infectés et l'endothélium cérébral. Le projet NEUROCM vise à identifier ces protéines parasitaires. Pour ce faire, les variants parasitaires provenant de deux groupes cliniques de malades (paludisme simple et neuropaludisme) seront comparés à l'aide d'une approche protéogénomique. Les protéines identifiées seront caractérisées au niveau fonctionnel par une approche de biologie cellulaire et moléculaire. L'obstruction de la circulation sanguine du cerveau due à l'accumulation de globules parasités conduit à une hypoxie et à un état inflammatoire local. Cette importante dysrégulation déclenche deux mécanismes essentiels : l'activation de la microglie (les macrophages résidant au cerveau) et l'afflux de cellules immunitaires myéloïdes vers le cerveau. NEUROCM étudiera ces deux mécanismes afin d'identifier des cibles moléculaires et cellulaires impliquées dans la résolution de la neuroinflammation. Afin d'atteindre cet objectif, notre projet débutera par un travail expérimental chez la souris, avant validation chez l'homme. L'étude chez les patients comprendra les deux groupes de patients présentant un paludisme (paludisme simple et neuropaludisme) et un groupe supplémentaire de comas non palustres. Nos modèles murins expérimentaux permettront de formuler de nouvelles hypothèses scientifiques, tandis que la preuve du concept sera validée par la corrélation de nos cibles avec les paramètres de morbidité et de mortalité des patients. En outre, le diagnostic de neuropaludisme est délicat. Un coma associé à la présence de parasites sanguins est considéré la plupart du temps comme un neuropaludisme dans les pays d'endémie. NEUROCM permettra de différencier les différentes étiologies possibles par des analyses sanguines biochimiques détaillées et un diagnostic moléculaire des infections microbiennes dans le liquide céphalo-rachidien. Ainsi, NEUROCM fournira pour la première fois un diagnostic différentiel précis du neuropaludisme, ainsi que l'identification des causes de coma chez l'enfant africain. Les produits finaux de NEUROCM viendront alimenter le pipeline des nouvelles stratégies thérapeutiques (immunitaires) et préventives (vaccins) qui permettront d'améliorer la prise en charge du neuropaludisme, ainsi que d'autres maladies impliquant une neuroinflammation.