

**Projet financé par l'ANSM dans le cadre de la procédure de financement Hors Appels à projet**

<b>Titre du projet</b>
Biopersistance et neuromigration des adjuvants aluminiques : facteurs de risques génétiques et neurotoxicité expérimentale
<b>Coordonnateur du projet</b>
GHERARDI Romain – Hôpital Henri Mondor (Créteil)
<b>Contexte du projet</b>
<p>L'oxyhydroxide d'aluminium (alum) est un composé cristallin largement utilisé comme adjuvant immunologique des vaccins. La question de la sécurité à long terme de cet adjuvant a émergé après la reconnaissance de son rôle causal dans la lésion de myofasciite à macrophages (MFM) détectée chez des patients atteints de syndrome de fatigue chronique / encéphalo-myélite myalgique (SFC/EM). La MFM témoigne d'une biopersistance extrêmement longue de l'alum dans le cytoplasme des cellules immunitaires chez certains patients probablement prédisposés, pointant le caractère erroné des conceptions antérieures sur la biodisposition de l'adjuvant. Nous avons montré expérimentalement que des particules fluorescentes recouvertes d'hydroxyde d'aluminium injectées dans le muscle sont promptement phagocytées sur place ou dans les ganglions lymphatiques de drainage et peuvent ensuite être disséminées dans l'organisme par les cellules d'origine monocytaire et s'accumuler lentement dans le cerveau. Ceci suggère que la biopersistance de l'adjuvant dans les cellules immunitaires est un prérequis pour sa neuromigration et sa neurotoxicité à long-terme.</p>
<b>Objectifs principaux du projet</b>
<p>Le premier objectif consiste à rechercher des <b>facteurs de susceptibilité individuelle de nature génétique</b> chez les patients porteurs de MFM chronique, dans deux directions :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) <u>facteurs de bio-persistance</u> : recherche de polymorphismes hypomorphes dans les gènes de la machinerie de la xeno/autophagie responsable de l'élimination des particules par les macrophages ;</li> <li>(ii) <u>facteurs de neuromigration</u> : recherche de polymorphismes gain-de-fonction dans le promoteur du gène CCL2, la chimiokine gouvernant la distribution systémique et l'incorporation cérébrale des monocytes chargés de particules.</li> </ul> <p>Le second objectif vise à confirmer et approfondir l'existence <b>d'altérations des fonctions comportementales et neurologiques induites à long terme par alum chez la souris</b>. Les animaux seront testés jusqu'à 180j après 3 injections i.m. d'Engerix B®, Alhydrogel®, ou PBS pour les fonctions typiquement altérées chez les patients porteurs de MFM chronique : activité locomotrice (« open-field »), anxiété (« elevated-plus maze »), mémoire de travail (« novel object recognition »), coordination (« rotarod »), seuil de perception douloureuse (« hot plates test »), force musculaire = (« grip force »), fatiguabilité (« grip suspension test»), dépression/résignation («suspension»).</p>
<b>Résultats attendus</b>
<p>Délivrables (janvier 2016).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Séquençage du gène CCL2 gene et régions régulatrices chez les patients MFM</li> <li>- Screening des principaux SNPs dans les gènes de l'autophagie chez les MFM</li> <li>- Premières études fonctionnelles relatives aux SNPs détectés (le cas échéant)</li> <li>- Etude neurotoxicologique dose-réponse expérimentale pour l'Alhydrogel®</li> <li>- Résultats des tests neuro-comportementaux murins j45, 90, 135, et 180 pour Alhydrogel® et Engerix B®.</li> </ul>