

## DEMANDE de SOUTIEN SPECIFIQUE – MIVEGEC – 2019

- Nom, Prénom : AKA Kakou Ghislain

- Equipe(s) : ESV et SEE

- Nature du financement :       recherche                       formation                       valorisation

- Montant Total (5000€ max) : 5000€

### DESCRIPTIF de la demande:

Cette opportunité de financement me permettrait d'être accueilli (3 mois, juillet - octobre) dans le laboratoire du Pr B. Mordmueller à l'Université de Tübingen- Institut de Médecine Tropicale (Allemagne) afin de travailler sur des échantillons de sang prélevés lors d'un essai vaccinal antipaludique (candidat vaccin GMZ2, phase 2b) qui a eu lieu dans 5 pays d'Afrique (Sirima *et al.*, 2016). L'accès aux échantillons de sang collectés dans ce contexte est particulièrement limité et notre collaboration est une opportunité unique.

L'évolution de l'hématophagie a été accompagnée par une diversification des composants salivaires qui facilitent la prise de repas sanguin et qui permettent de contrecarrer les réponses physiologiques de l'homme mises en place en réponse à la piqûre (coagulation, inflammation et réponses immunitaires). Plusieurs études ont montré que la salive des insectes hématophages a un effet immunomodulateur au niveau local et systémique chez l'hôte vertébré pouvant influencer l'évolution de l'infection (Demarta-Gatsi *et al.*, 2018). Notre hypothèse est que les capacités immunomodulatrices de la salive des insectes hématophages peuvent également modifier les réponses immunitaires dirigées spécifiquement contre les pathogènes. Ainsi, mon projet de thèse vise à étudier les effets des piqûres de moustiques (*Aedes*, *Anopheles* et *Culex*) et plus particulièrement leurs propriétés immunomodulatrices sur les réponses anticorps spécifiques aux antigènes de *Plasmodium*. Je développe actuellement cette thématique sur l'immunité protectrice acquise au cours d'infections naturelles chez des populations humaines vivant dans des zones d'endémie en Afrique (Côte d'Ivoire).

L'**objectif** de ce projet est d'étudier les effets de l'exposition aux piqûres immunomodulatrices de moustiques *Culicidae* sur la réponse immunitaire protectrice anti-*Plasmodium* spécifiquement acquise après vaccination. Pour cela nous comparerons l'acquisition et la persistance de l'immunité spécifique de l'antigène vaccinal GMZ2 en fonction de l'exposition individuelle aux différents genres de *Culicidae*.

**Méthodologie:** Dans le cadre d'un essai clinique vaccinale de phase 2b évaluant l'efficacité de l'antigène vaccinal GMZ2, des échantillons sanguins ont été régulièrement collectés chez les enfants vaccinés ( $n = 854$ , âgés de 24 à 59 mois) avant et après immunisation. GMZ2 est une protéine de fusion recombinante des parties conservées des protéines GLURP et MSP3 de *P. falciparum*. Les réponses immunitaires (IgG, IgG3 et cellules B mémoires) spécifiques au candidat GMZ2 ont été évaluées à différents temps post- immunisation dans le cadre de l'essai vaccinal et ces données sont déjà disponibles.

Dans le cadre de la collaboration, nous proposons d'évaluer par une approche sérologique (test ELISA) l'exposition individuelle aux piqûres de chaque genre de *Culicidae* (*Anopheles*, *Aedes* et *Culex*) chez un sous-échantillon d'enfants vaccinés, avant et après vaccination (Semaine 0, S12, S32 et S52). Cela consistera à évaluer la réponse IgG à des peptides salivaires spécifiques des moustiques du genre *Anopheles* (gSG6-P1), *Aedes* (34kDa) et de *Culex* (30 kDa). Ces biomarqueurs d'exposition sérologiques permettent l'évaluation de l'hétérogénéité d'exposition au niveau individuel aux piqûres de ces moustiques (Doucoure *et al.*, 2015).

L'acquisition, la modulation et la persistance dans le temps de la réponse vaccinale anti-GMZ2 seront comparées en fonction du niveau individuel et du type d'exposition aux piqûres de moustiques et aux variables de confusion. Une analyse descriptive de la réponse anticorps et des modèles mixtes hiérarchiques (analyse univariée et multivariée) permettront de comparer les réponses immunitaires anti- GMZ2 au différents temps post-immunisation en fonction des variables individuelles: âge, sexe, intensité de l'exposition. L'effet immunomodulateur de chaque genre de moustique sera analysé individuellement ainsi que l'exposition globale aux *Culicidae*. Nous serons en mesure d'évaluer les effets de l'exposition aux moustiques:

- sur l'acquisition de l'immunité protectrice 1 / avant l'immunisation (exposition évaluée à S0) et 2 / pendant l'immunisation (exposition évaluée à S12),
- sur la persistance de l'immunité protectrice après la vaccination (exposition évaluée à S32 et à S52).

Notre sous-échantillon est composé d'enfants résidant dans 2 sites présentant des dynamiques d'exposition aux piqûres de moustiques différentes: Lambaréné au Gabon (290 enfants) où la transmission du paludisme a lieu toute l'année et à Banfora au Burkina Faso (256 enfants) où la transmission du paludisme est saisonnière.

**Résultats attendus :** Cette étude pourrait permettre de mettre en évidence un effet immunomodulateur (rôle adjuvant ou immunosuppresseur) de la salive des différents *Culicidae* 1- sur le développement et 2- sur la modulation et le maintien dans le temps de l'immunité spécifique induite par vaccination.

L'intensité de l'exposition aux piqûres de moustiques pourrait constituer un facteur environnemental à prendre en compte lors de la conception et de l'évaluation de l'efficacité d'un vaccin antipaludique, car il pourrait affecter la capacité de l'individu à répondre aux vaccins et à maintenir cette immunité plus longtemps. Les réponses immunitaires sont complexes et le développement d'un vaccin nécessite une connaissance approfondie des déterminants environnementaux qui modulent les réponses immunitaires chez les populations humaines. Dans ce cadre, toute étude visant à mieux comprendre la nature, les cibles et la modulation de la réponse immunitaire protectrice et anti-vaccinale par des facteurs épidémiologiques et environnementaux contribuera également de manière significative au développement du vaccin antipaludique.

**Participants :** Ghislain AKA, équipe ESV  
Eric Elguero, équipe SEE  
Anne Poinsignon, équipe ESV

**Budget:**

Description	Coût
Voyage A/R Montpellier - Tübingen	500
Forfait per diem 3 mois (dont logement)	2500
Réactifs ELISA (peptides salivaires, anticorps secondaires...)	2000
<b>TOTAL</b>	<b>5000</b>

J'ai également déposé une demande de financement pour ce séjour auprès de la DAAD (Office Allemand d'échanges universitaires). La réponse sera connue fin avril. En cas de double financement, je renoncerai partiellement (voyage et per diem) à celui de MIVEGEC.

**Références :**

Demarta-Gatsi C, *et al.*. Mosquito saliva, skin, allergy and the outcome of malaria infection- from mice to men. *Skin and Arthropod Vectors*. Elsevier, 2018, p83-119.

Doucoure S, *et al.*. Biomarker of Vector Bites : Arthropod Immunogenic Salivary Proteins in Vector-Borne Diseases Control. *General Methods in Biomarker Research and their Applications*, part of the series Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications. Springer, Berlin, 2015, p 1177-1205.

Sirima SB, *et al.*. A phase 2b randomized, controlled trial of the efficacy of the GMZ2 malaria vaccine in African children. *Vaccine* 2016, 34:4536-4542.