

Avancement des travaux de recherche de l'étude EIAD soutenue par iFL. Décembre 2020.

L'IFL soutient l'action de recherche de EIAD sur les altérations de prise en charge cellulaire des xénobiotiques particulières applicables à la compréhension des syndromes post-Lyme.

Les syndromes post-Lyme, et plus largement les syndromes persistants polymorphes après possible piqûre de tique (SPPT), se traduisent par des douleurs musculo-squelettiques (et/ou d'allure neuropathique et/ou céphalées), une fatigue persistante avec réduction des capacités physiques et des troubles cognitifs touchant la concentration, l'attention, et la mémoire.

Ces symptômes, également observés chez des patients exposés à d'autres types de xénobiotiques comme des particules minérales (aluminium, silicone), sont attribués à la persistance de ces particules dans les cellules du système immunitaire.

Notre hypothèse de travail est que cette persistance des particules infectieuses ou inorganiques pourrait être liée à un dysfonctionnement du processus de détoxification appelé xéno/autophagie impliqué dans les mécanismes de défense contre les *Borrelia*.

Une étroite collaboration entre l'équipe U955 E10 de Créteil subventionnée par iFL et l'équipe U 1081 de Nice spécialisée dans l'autophagie (Baharia Mograbi) a permis de mettre en place un programme multidisciplinaire de génomique, biologie cellulaire et biologie animale avec déjà plusieurs percées importantes.

1- Une étude génomique exploratoire (SequanomR) a détecté l'existence de variations génétiques touchant plusieurs gènes impliqués dans la xéno-autophagie chez les patients atteints de myalgies, fatigue chronique et troubles cognitifs de survenue post-vaccinale, associé à la biopersistance anormalement prolongée de particules d'adjuvant aluminium dans les macrophages (Gherardi, Mograbi & Authier, patente européenne FR3073861A1). Une étude confirmatoire, a déjà retrouvé 4 de ces variations - dans les gènes ULK (1), IRGM (1) et ATG10 (2)- ouvrant des perspectives innovantes pour la détection des facteurs individuels de susceptibilité à développer un syndrome de fatigue chronique.

2- Une étude de biologie cellulaire a montré que les particules sont normalement capturées et détruites par un mécanisme de phagocytose particulier impliquant des gènes autophagiques appelé LAP (LC3-associated phagocytosis). Les variations génétiques détectées chez les patients semblent altérer ce mécanisme provoquant à une faible dégradation des particules et une réponse inflammatoire accrue pouvant expliquer le syndrome de fatigue chronique (article en préparation).

3- Une étude animale a été initiée (avec retard en raison de la pandémie), utilisant des souris génétiquement déficientes pour la xéno/autophagie/LAP des macrophages et des injections I M (Intra-Musculaire) de microparticules fluorescentes de taille bactérienne afin d'établir l'impact de la déficience in vivo sur la diffusion des particules dans l'organisme et le cerveau, la réaction inflammatoire et les fonctions comportementales et neurologiques des animaux.

L'étape ultérieure consistera à examiner, à la lumière de cette première phase, la structure et la fonction des gènes de la xéno/autophagie/LAP chez les patients atteints de syndrome post-Lyme.