

Sujet de thèse

Date de début de dépôt : **jeudi 23 avril 2025**

Date de fin de dépôt : **lundi 5 mai 2024 à minuit (Heure de Guyane)**

FICHE DE DEPOT DE PROJET DE THESE pour l'ANNEE 2025/2026

Domaine Scientifique :	<p>Domaine scientifique : Biologie, Médecine, Santé</p> <p>Indiquer le n° de la section CNU : DS5</p>
Mention du diplôme : <i>(Voir Annexe 1)</i>	Recherche clinique, innovation technologique, santé publique
Spécialité/Spécialité : <i>(Voir Annexe 1)</i>	Recherche clinique, innovation technologique, santé publique
<p>Autres : Unités de rattachement de l'Université de Guyane (UG) ou convention en cours</p> <p>CIC Inserm 1424, Institut Pasteur de Guyane (IPG)</p>	<p>Institut Pasteur de Guyane (IPG) Laboratoire de parasitologie Centre National de Référence du paludisme Centre Collaborateur OMS pour la surveillance des résistances aux antipaludiques</p>
Projet Structurant autour des thèmes de l'Ecole Doctorale (ED) 587	Diversités, Santé et Développement en Amazonie
<p>Direction de la thèse</p> <p>Grade : MCF-HDR -PU-PU-PH)</p>	<p>Nom : Musset Prénom : Lise Tél : 06 94 46 14 40 Email : lise.musset@pasteur.fr Grade : PharmD, PhD, HDR Fonction : Directrice de recherche Etablissement de rattachement : IPG</p>
<p>Co-encadrant 1 <i>(le cas échéant)</i></p> <p>Grade (Docteur, MCF)</p>	<p>Nom : Coppée Prénom : Romain Tél : 06 15 36 52 16 Email : romain.coppee@univ-rouen.fr Grade : MCF Fonction : Bioinformaticien Etablissement de rattachement : Université de Rouen Normandie</p>

Collaborations extérieures éventuelles envisagées (convention de codirection, de cotutelle ...)	<ul style="list-style-type: none"> - Université de Rouen Normandie - Convention de codirection (convention de codirection) APHP - Ministère de la santé du Guyana
Type de financement :	
Connaissances et compétences requises chez l'étudiant.	<ul style="list-style-type: none"> - Maitrise des outils bioinformatique - Rigueur - Esprit de synthèse - Esprit critique - Être force de proposition
Titre de la thèse :	PLASTICA - Plasticité génétique des plasmodies au niveau continental : spécificités et enjeux de santé publique sur le plateau des Guyanes et en Afrique
Résumé 1 (5-8 lignes, police Arial 10) : Présentation explicite du projet de thèse. Aspects scientifiques, finalité, méthodologie et problématique, intérêt scientifique, caractère innovant.	Cette thèse vise à caractériser la plasticité génétique et la diversité évolutive des parasites responsables du paludisme sur le plateau des Guyanes et en Afrique. À partir d'isolats cliniques, l'étude analysera la dynamique d'acquisition de diversité génétique au sein de foyers de transmission, au cours de la multiplication <i>in vitro</i> ou chez les patients. En mobilisant des approches de génomique comparée, ce projet innovant contribuera à mieux comprendre l'évolution des plasmodies en fonction de leur fond génétique. Il est à la croisée entre biologie évolutive, génomique fonctionnelle et parasitologie médicale.
Résumé 2 (5-8 lignes, police Arial 10) : Présentation des enjeux de la thèse Adéquation avec la politique scientifique de l'établissement et l'Intérêt de cette thèse dans le cadre du développement régional.	Cette thèse permettra d'améliorer les connaissances fondamentales tout en ayant un impact local en santé publique. Elle répond aux priorités scientifiques de l'UG, axées sur les maladies infectieuses, la génomique appliquée et la recherche translationnelle. Le projet contribuera au rayonnement scientifique de la Guyane au travers des publications de qualité attendues et permettra de tisser de nouveaux liens avec l'APHP et l'Université de Rouen.

Explicitation du Projet de thèse

1°) Présentation des aspects scientifiques du projet de thèse

(½ page à 1 page environ, police Arial (10) Finalité, méthodologie et problématique, intérêt scientifique, caractère innovant.

Le paludisme est un enjeu majeur de santé publique dans le monde. En Afrique, continent qui paie le plus touché par cette maladie, 95% des cas sont liés à *P. falciparum*. En Amazonie, circule essentiellement *Plasmodium falciparum* et *P. vivax*. En Guyane, l'élimination du paludisme est programmée d'ici à 2030. Ces parasites à multiplication asexuée rapide (un cycle en 48h pour produire 32 progénies) disposent d'une plasticité génétique leur permettant de s'adapter au milieu dans lequel ils évoluent. Ainsi, au fil de sa dispersion à travers les différents territoires depuis son origine africaine, les fonds génétiques des parasites se sont différenciés et les signatures de diversité génétique sont aujourd'hui propre à chaque zone d'endémie. Contrairement aux modèles attendus pour les zones de faible endémie, les travaux menés ces dernières années par notre équipe sur les isolats guyanais ont mis en évidence une diversité génétique marquée au sein des populations parasitaires locales (Early, 2025, Vanhove, 2024). Ceci suggère une complexité des dynamiques évolutives qui reste largement inexploquée et est fortement impactée par les pressions extérieures subit. Dans ce contexte, ce projet de thèse vise à mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent la génération, le maintien et la modulation de cette diversité génétique à différentes échelles biologiques et temporelles. L'hypothèse centrale est que les parasites disposent d'une plasticité génétique variable.

Pour l'évaluer, ce travail s'appuiera sur une stratégie intégrative combinant des approches de génomique de population, d'évolution expérimentale et d'analyse clinique. Le premier objectif sera de caractériser les modalités d'acquisition de diversité génétique au cours de la transmission naturelle. À cet effet, des foyers de transmission récents et bien documentés, tels que celui de Matoury 2023 et Favard 2024, feront l'objet d'une étude longitudinale. En comparant les génomes de parasites isolés à différents moments (correspondant à deux générations humaine-moustique-humaine), il sera possible de mesurer la dynamique des changements génétiques à très court terme, et d'évaluer si des recombinaisons, des mutations ponctuelles ou des événements d'introgression génétique contribuent à cette diversification rapide. Le second objectif consistera à explorer l'évolution génétique de parasites de différentes origines dans des conditions expérimentales standardisées. Une collection de 100 isolats de *P. falciparum* adaptés à la culture *in vitro* au Centre National de Référence (CNR, 70 isolats guyanais et 30 africains) permettra d'étudier l'évolution des génomes parasitaires sur les 30 premiers jours de multiplication *in vitro*, puis sur un pas de temps plus long, 700 jours, pour deux lignées sélectionnées. Cette partie du projet analysera l'accumulation de mutations spontanées, l'émergence de duplications ou délétions, ainsi que les effets de la pression sélective exercée par les conditions de culture. Une attention particulière sera portée aux gènes liés à la régulation du cycle de vie, à la variation antigénique (familles var, rifin, stevor) et aux fonctions de réparation de l'ADN. Un troisième axe visera à documenter l'évolution génétique des parasites *in vivo*, chez les patients. En collaboration avec nos collègues du CNR de Bichat-Claude Bernard à Paris, nos cas d'échecs au traitement seront mis en commun et étudiés afin d'identifier d'éventuelles mutations acquises entre l'inoculation par le moustique au patient, le traitement puis la recrudescence des parasites observés après traitement. Sur la base des dynamiques d'acquisition de mutations observées, le nombre d'échantillons nécessaires pour obtenir une résolution suffisante dans les études de diversité génétique sera calculé.

Enfin, une étude populationnelle sur *P. vivax* sera conduite sur des isolats prélevés dans les différents foyers guyanais dans l'objectif d'étudier la structure génétique locale et de la comparer à celle observée dans d'autres régions du plateau des Guyanes. L'ambition est de mieux comprendre la dynamique de transmission de la maladie entre nos différentes régions (réintroductions fréquentes ou non, lien entre les différents foyers...) et ainsi de guider le programme de lutte contre la maladie.

L'ensemble de ces questions sera étudié à l'aide de techniques de séquençage haut débit du génome entier des plasmodies et à haute profondeur à partir d'ADN enrichi (stratégie Illumina) pour détecter les variants minoritaires, indicateurs précoces d'adaptation. L'ensemble des analyses bioinformatiques visera à estimer la diversité intra- et inter-hôte, détecter des variants ponctuels et structuraux, inférence des relations phylogénétiques, réaliser des analyses en composantes principales, calculs d'identity-by-descent et modélisation de la structure des populations.

Ce projet se distingue par son approche comparative multi-espèces (*P. falciparum* et *P. vivax*), son articulation entre données naturelles et expérimentales, et son insertion dans un cadre de recherche translationnelle directement utile à la santé publique locale. Il apportera une contribution originale à la compréhension de la plasticité génétique des parasites du paludisme dans un contexte épidémiologique singulier et de manière plus large à sur fond génétique africains tout en générant des données fondamentales sur les mécanismes d'adaptation à court et long terme. Ce projet s'inscrit à la fois dans une dynamique de recherche internationale sur l'évolution des *Plasmodium*, et dans les efforts régionaux de lutte contre le paludisme en Guyane, où la compréhension fine des populations parasitaires est un prérequis indispensable au développement d'interventions ciblées et durables.

Early, A. M., S. Pelleau, L. Musset, and D. E. Neafsey. "Temporal Patterns of Haplotypic and Allelic Diversity Reflect the Changing Selection Landscape of the Malaria Parasite *Plasmodium Falciparum*." *Mol Biol Evol* 42, no. 4 (Apr 1 2025). <https://dx.doi.org/10.1093/molbev/msaf075>.

Vanhove, M., P. Schwabl, C. Clementson, A. M. Early, M. Laws, F. Anthony, C. Florimond, L. Mathieu, K. James, C. Knox, N. Singh, C. O. Buckee, L. Musset, H. Cox, R. Niles-Robin, and D. E. Neafsey. "Temporal and Spatial Dynamics of *Plasmodium Falciparum* Clonal Lineages in Guyana." *PLoS Pathog* 20, no. 6 (Jun 2024): e1012013. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1012013>.

Explicitation du Projet de thèse

2°) Présentation des enjeux de la thèse

½ page à 1 page environ, police Arial 10, adéquation avec la politique scientifique de l'Université de Guyane – Intérêt de la recherche dans le cadre régional.

Le paludisme demeure une problématique majeure en Guyane. Malgré des efforts soutenus, la transmission locale persiste dans un contexte marqué par la prédominance de *Plasmodium vivax* et l'existence de foyers importants de *P. falciparum* au Guyana et au Venezuela notamment. Les dynamiques de migration transfrontalières des parasites sont intenses avec le Suriname et le Brésil. La Guyane présente donc un profil épidémiologique singulier, caractérisé par une faible incidence mais une forte hétérogénéité spatiale, qui pose des défis scientifiques et opérationnels spécifiques. Par ailleurs, les cas importés à *P. falciparum* d'Afrique et la collection disponible au sein du CNR sont précieux et leur analyse permettra de mieux définir la plasticité génétique des parasites issus de ce continent à enjeux majeurs et ainsi à notre équipe de garder sa compétitivité internationale.

Dans ce contexte, la présente thèse s'inscrit pleinement dans les priorités de recherche de l'Université de Guyane, qui soutient le développement d'une recherche localisée, pertinente pour le territoire et capable de répondre aux besoins de santé publique de la population. L'un des piliers de la politique scientifique de l'établissement est aussi de construire une expertise dans les domaines de la biodiversité tropicale, de la santé et des maladies infectieuses. Le projet proposé s'aligne parfaitement avec ces orientations en abordant la diversité génétique des parasites du paludisme à travers une approche intégrée mêlant génomique, bioinformatique et parasitologie. Il participerait ainsi à la structuration d'un pôle d'excellence sur les maladies vectorielles en zone intertropicale, dans une région où les capacités de diagnostic, de surveillance et d'analyse génétique restent à consolider.

Au-delà de la logique institutionnelle, l'intérêt régional de ce travail est manifeste. Le paludisme en Guyane ne peut être compris qu'à la lumière des réalités locales : mobilité des populations (orpailleurs et bassins de vie transfrontaliers), complexité d'accès aux soins en zones isolées, et diversité écologique des foyers de transmission. La Guyane est également une des rares régions françaises soumises à une transmission autochtone régulière de parasites hautement résistants aux antipaludiques (ref LID). Dans ce contexte, la compréhension fine de la diversité génétique des *Plasmodium*, de leur potentiel évolutif, et des mécanismes de sélection opérant *in vivo* et *in vitro* constitue un enjeu de santé publique majeur. Une telle connaissance permettra de mieux anticiper les risques d'émergence de résistances, de documenter les éventuels phénomènes d'introduction de souches extérieures, de mieux comprendre la dynamique de la transmission et d'ajuster les stratégies de lutte et de surveillance. À moyen terme, les connaissances produites pourraient appuyer la mise en place de dispositifs de génomique appliquée à la surveillance, capables de détecter précocement des foyers émergents ou des parasites à haut risque évolutif, contribuant ainsi à une veille sanitaire active adaptée au contexte amazonien.

Par ailleurs, la thèse contribuera à la formation de compétences locales hautement qualifiées en bioinformatique et en génomique des parasites, un domaine en développement. Elle poursuivra le travail intégratif du laboratoire visant à toujours plus rapprocher les activités de recherche, la prise en charge au sein des hôpitaux et les autorités de santé publique (ARS Guyane, Santé publique France), tout en renforçant la collaboration avec l'université de Rouen et les acteurs hospitaliers hexagonaux.

Sur le plan international, cette recherche s'intègre dans les priorités définies par l'Organisation Mondiale de la Santé dans sa stratégie mondiale pour l'élimination du paludisme, qui encourage la compréhension des dynamiques de transmission résiduelle et la caractérisation des populations parasitaires à l'échelle locale. Elle s'articule également avec les objectifs de l'initiative E-2025, dont fait partie la Guyane depuis 2020, portée par l'Organisation Panaméricaine de la Santé, qui souligne l'importance d'une approche ciblée en phase d'élimination.

Enfin, la thèse répond aux besoins de souveraineté scientifique et sanitaire sur un territoire souvent perçu comme périphérique. Elle permettra d'illustrer la capacité de l'Université de Guyane à porter des projets de recherche ambitieux, ancrés et réalisés localement mais à résonance internationale tout en formant une nouvelle génération de chercheurs capables d'articuler expertise de terrain, rigueur analytique et engagement pour la santé des populations amazoniennes.