

Action élémentaire XX: 1.1.2.12

Porteur de l'action : Pr Lannuzel (PU-PH – Chef de Service de l'Unité de Neurologie – CHU Pointe-A-Pitre)

Partenaires :

Coordinateur scientifique des projets scientifiques CAOUA et MIPACID au CHU de Nantes

*Mr Arnaud Legrand – et du groupe OneHealth TORPP

* TORPP Group (OneHealth Consortium for Assessment of Plastic pollution Impact): Maria ElRakwe, Albert-Martinez Sylvestre, Sophie Lecomte, Edith Bigot-Corbel, Montserrat Solé, Véronique Sebillé, Thibault Deschamps, Fabien Aubret, Sébastien Breurec, Annie Lannuzel, Gaëlle Blainvilain, Samuel Bulteau, Louis Cheval, Caroline Trang, Emmanuel Montassier, Thomas Dejoie, Guillaume Chapelet, David Boels, Sarah Kohpamel, Laure Simon, Evelyne Joram, Karim Lakhal, Jérôme Dauvergne

Caractérisation et Quantification des Micro/Nanoplastiques

*Dr Sophie Lecomte (Université Bordeaux 1 · UMR CBMN - Chimie et Biologie des Membranes et des Nanoobjets) – Caractérisation et quantification des MPs

*Dr Enora Prado & Dr Maria El Rakwe (IFREMER – LDCM) – Consultants IFREMER- Caractérisation et quantification des MPs.

Métabarcoding 16S

*Dr Jean-Christophe Auguet (UMR MARBEC – Responsable Projet CAOUA <https://biodivoc.edu.umontpellier.fr/recherche/projets-pilotes/projet-caoua/>).

Dosage des B-estérases, biomarqueur d'exposition aux microplastiques

*Dr Montserrat Solé (Institut de Ciències del Mar CSIC) – Ecotoxicologie – B-esterases biomarqueurs d'exposition chronique aux MPs.

Dosage des métaux lourds/metalloïdes dans les cheveux (Université de Perth)

*Dr Fabien Aubret (CNRS SETE-Moulis – En Détachement à l'Université de PortMacquarie WA – Australia), en collaboration avec Dr David Boels (Toxicologue en Santé Environnementale – Service de Santé publique - CHU Nantes -UMR-S 1144)

Comparaisons inter-cohortes Maladie d'Alzheimer (CHU de Nantes)

*Dr Guillaume Chapelet (Géronte), Dr Claire Bouteaulo-Bretonnière (Neurologue), Pr Derkinderren (Neurologue)

Enjeux :

La pollution plastique constitue probablement l'un des plus grands défis environnemental et sanitaire de notre époque. Jambeck et al. ; 2015 (10.1126/science.1260352) a ainsi estimé que 4,8 à 12,7 millions de tonnes métriques de déchets plastiques terrestres ont été introduits dans le milieu marin rien qu'en 2010, contribuant aux 5 trillions de débris plastiques qui polluent déjà les océans du globe. De manière surprenante, chez l'Homme, la majorité des travaux se focalisent sur d'autres contaminants environnementaux, tels que les organochlorés, dioxines, Polluants Organiques Persistants (POPs), métaux lourds, Retardateurs de Flammes Bromés (RFB) (PMID 28869876-34649050-34517099-34310196-32041029-34951987-27666324-25037643-32533365). Les données de contamination sur les MPs et la mesure de leur impact sur la santé sont quasi inexistantes, à l'exception des travaux pilotes de Yan et al. 2022 qui décrivent une corrélation entre contamination Microplastique (MPs) et sévérité des MICI (7). L'axe de recherche reste donc étonnamment marginal

(<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=microplastics&cntry=&state=&city=&dist=>), et ce, malgré les alertes croissantes sur l'enjeu de Santé Publique (10.3389/fmars.2022.980705).

Les MPs cristallisent un risque cognitif très singulier, articulé sur deux mécanismes :

1) une neurotoxicité directe des MPs, qui, véhiculés par la circulation systémique, passent la barrière hémato-encéphalique et perturbent le système nerveux central (10.1186/s12989-020-00358-y, 10.1016/j.jhazmat.2021.125423) : lésions des neurones, inhibition des estérases, protéinopathies/amyliodopathies....

2) une neurotoxicité indirecte par les lésions digestives et les effets dysbiogènes, susceptibles de perturber l'axe microbiote-cerveau-intestin (mGBA). Longtemps circonscrit à un rôle nutritionnel/métabolique, le microbiote intestinal est désormais considéré comme un pivot de l'immuno-protection, mais aussi de la neurocognition, médiateur déterminant d'une communication bidirectionnelle entre le système nerveux mésentérique et le système nerveux central. L'axe cerveau-intestin (mGBA microbiota GutBrainAxis - mGBA 10.1152/physrev.00018.2018) façonne/module la cognition et les comportements de l'hôte via le microbiote intestinal (j.bbi.2016.02.020).

La Guadeloupe présente comme tout système insulaire une vulnérabilité singulière sur le plan de l'exposition et la contamination aux MPs. Surconsommation des plastiques par le transport maritime, suboptimalité des filières de recyclage, polymères plastiques exposés à des conditions climatiques extrêmes (soleil, chaleur, vent, salinité...) favorisant leur érosion ; en sus, les facteurs de risque se déclinent également en terme d'absorption : dysfonctionnement historique du réseau d'eau potable (ie. impliquant une consommation massive d'eau minérale en contenants plastiques), affinité croissante avec l'alimentation fast-food, plages et eaux de baignade contaminées etc...

Ubiquitaires, omniprésents dans de multiples matrices biologiques et dans l'ensemble des processus agro-alimentaires (tri/sélection, conditionnement, conservation,...) les MPs sont en effet consommés quotidiennement : condiments, eau minérale, fast-food, portion individuelle, emballage. Moins intuitive, la pollution et la contamination est également atmosphérique, par simple inhalation de l'air, devenant un enjeu de santé publique absolument majeur pour nos sociétés. Quelques recherches ont ainsi tenté d'estimer l'apport annuel en MPs en fonction des aliments et de l'eau de boisson. Les résultats sont édifiants : 11 000 particules dans les fruits de mer, 73 000 particules dans le sel, 11 4000 particules dans l'eau du robinet, 90 000 particules dans l'eau en bouteille (<https://doi.org/10.1021/acs.est.9b01517>). Dans ce contexte, si la morbi-mortalité de la Maladie d'Alzheimer est inférieure à la métropole, son épidémiologie (taux d'incidence, prévalence) est similaire, et l'environnement captif insulaire optimal pour analyser la possible physiopathologie écotoxicologique de cette affection mentale. En outre, le Service de Neurologie du CHU de Guadeloupe (Pr Lannuzel) défend une solide expertise en recherche clinique/translationnelle (Protéine Tau, protéinopathies...) et santé environnementale (implication dans le Consortium TORPP) avec une collaboration très singulière avec le CHU de Nantes via son CIC et le Pr Breurec (Recherche de collaboration constante avec les coordinateurs CHU de Nantes des Projets MIPACID et TORPP - <https://torpp.net> - *Pr Sauvaget - Psychiatre – Investigateur Principal Etude MIPACID- *Mr Arnaud Legrand -Ingénieur de Recherche Clinique & Translationnel – Coordinateur Scientifique MIPACID / TORPP-). Des comparaisons inter-cohortes puissantes et résolutes sur le plan écotoxicologique sont d'ailleurs s'ores et déjà envisagées sur les cohortes humaines (île/métropole).

Objectifs : Explorer l'hypothèse que la pollution microplastique est impliquée dans la physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer, via une dysbiose du microbiote intestinal et une perturbation du mGBA. Une étude clinique pilote sera ainsi réalisée au CHU de Guadeloupe par les Pr Lannuzel (Service de Neurologie) & Breurec (CIC), incluant un partage des expériences et expertises avec le projet MIPACID* et une cohorte MIPMAT métropolitaine coordonnée par le Dr Chapelet au CHU de Nantes.

* https://www.linkedin.com/feed/update/urn:li:activity:7092828565196390400?utm_source=share&utm_medium=member_desktop).

Méthodes/Protocoles :

Articulé sur un Design Cas-Témoin apparié (Sexe, Age +/-5ans-, Grade MA), l'essai visera à comparer la contamination microplastique entre des patients souffrant de MA à expression neuropsychiatrique faible à modérée (Terciles 1 & 2 du score NPI) versus des patients souffrant de MA avec un tableau neuropsychiatrique sévère (Tercile 3 du score NPI). Ces 2 cohortes seront secondairement comparées à des patients sains appariés sur le sexe et l'âge. De qualification RIRCM, le recrutement de 31 patients par groupe* est visé sur 3ans d'étude.

* Zhang et al. 2021, fait état d'une concentration moyenne en MPs de 9 +/- 8.74 particules /g de selle au sein d'une cohorte urbaine saine chinoise (Pékin) contemporaine, toutes typologies de polymères plastiques confondues (PP, PS, PE, PET, PU). Nous inférons que cette contamination est au moins doublée chez des patients seniors souffrant de la Maladie d'Alzheimer (18) et triplée chez les patients à forte expression neuropsychiatrique (3ème Tercile du NPI). En visant un appariement ratio 1/1 une corrélation Rho à 0.3, alpha à 2.5% et une puissance cible à 99%, 31 patients appariés par groupes sont requis pour notre évaluation.

Zhang et al. 2021. *You are what you eat: Microplastics in the feces of young men living in Beijing. Sci Total Environ.*

Cummings J. 2020. *The Neuropsychiatric Inventory: Development and Applications. J Geriatr Psychiatry Neurol.*

Moyens humains :

! Mutualisation avec Action élémentaire 1.1.2.13 !

1 étudiant Master2

1 Coordinateur Medico-Scientifique MIPMAT (20%ETP sur 4ans).

1 TEC Service de Neurologie/ CIC Volontaires Sains (20%ETP_18mois).

Budget Gestion des Biocollection MIPMAT entre CBMN/IFREMER/MARBEC (Envoi TSE Medical..).

Moyens matériels :

Matériel MIPMAT (tubes sec/Hep/EDTA, swabs, pots coprocultures, pots verre).

Missions :

Missions longues (3mois/an) de coordination scientifique par Mr Arnaud Legrand à l'activation des actions élémentaires 1.1.2.12 et 1.1.2.13

Livrables :

Conception/Rédaction du projet de recherche clinique RIRCM MIPMAT (06/2024 au 09/2024)

Soumission au CPP et activation de l'étude (09/2024 au 12/2024).

1 publication recherche biomédicale sur la cohorte MIPMAT

1 publication comparative avec le CHU de Nantes

1 publication OneHealth en lien avec Action élémentaire 1.1.2.13

Action élémentaire XX: 1.1.2.13

Porteur de l'action : Pr Breurec (PU-PH – Chef de Service de Bactériologie – Responsable du Centre d'Investigation Clinique – CHU Pointe-A-Pitre)

Partenaires :

Coordinateur scientifique des projets scientifiques CAOUA et MIPACID au CHU de Nantes

*Mr Arnaud Legrand – et du groupe OneHealth TORPP

* TORPP Group (OneHealth Consortium for Assessment of Plastic pollution Impact): Maria ElRakwe, Albert-Martinez Sylvestre, Sophie Lecomte, Edith Bigot-Corbel, Montserrat Solé, Véronique Sebillé, Thibault Deschamps, Fabien Aubret, Sébastien Breurec, Annie Lannuzel, Gaëlle Blainvilain, Samuel Bulteau, Louis Cheval, Caroline Trang, Emmanuel Montassier, Thomas Dejoie, Guillaume Chapelet, David Boels, Sarah Kohpamel, Laure Simon, Evelyne Joram, Karim Lakhali, Jérôme Dauvergne

Partenaire Scientifique CAOUA/MIPACID/TORPP - Réseau Européen INDICIT

* Dr Claude Miaud (CNRS CEFE - Responsable Européen Réseau INDICIT (<https://indicit.cefe.cnrs.fr/>)).

Métabarcoding 16S

*Dr Jean-Christophe Auguet (UMR MARBEC – Responsable Projet CAOUA <https://biodivoc.edu.umontpellier.fr/recherche/projets-pilotes/projet-caoua/>).

Dosage des B-estérases, biomarqueur d'exposition aux microplastiques

*Dr Montserrat Solé (Institut de Ciències del Mar CSIC) – Ecotoxicologie – B-esterases biomarqueurs d'exposition chronique aux MPs.

Dosage des métaux lourds/metalloïdes dans les cheveux (Université de Perth)

*Dr Fabien Aubret (CNRS SETE-Moulis – En Détachement à l'Université de PortMacquarie WA – Australia), en collaboration avec Dr David Boels (Toxicologue en Santé Environnementale – Service de Santé publique - CHU Nantes -UMR-S 1144)

Enjeux :

La pollution plastique constitue probablement l'un des plus grands défis environnemental et sanitaire de notre époque. Jambeck et al. ; 2015 (10.1126/science.1260352) a ainsi estimé que 4,8 à 12,7 millions de tonnes métriques de déchets plastiques terrestres ont été introduits dans le milieu marin rien qu'en 2010, contribuant aux 5 trillions de débris plastiques qui polluent déjà les océans du globe. Les microplastiques (particules entre 0,1 µm et 5 mm), proviennent soit directement de la fabrication industrielle (e.g. microbilles cosmétiques), soit de la fragmentation/dégradation de matrices plastiques (films alimentaires, revêtements, textiles...); ils sont omniprésents et persistent probablement des siècles. Malgré l'intensification des travaux, la réelle étendue de la pollution macro/micro/nano-plastique reste à ce jour largement méconnue (10.3389/fmars.2020.576170), à l'instar de sa bioaccumulation, son impact précis sur les chaînes trophiques (10.1016/j.envint.2019.05.042) et ses effets délétères sur la santé des organismes jusqu'à l'Homme. Enjeu OneHealth grandissant (<https://doi.org/10.1021/acs.est.9b01517>), les données d'impact les plus robustes dans le monde animal émanent des écosystèmes marins : modification de l'activité alimentaire (10.1021/es302763x), retard de croissance (10.1016/j.envpol.2017.10.095) ; toxicité sur la reproduction (10.1021/es504525u), l'expression génique (10.1016/j.envpol.2016.05.006) ; neurotoxicité (10.1039/C8EN00412A), réduction de la survie et de la locomotion (10.1007/s00227-016-2973-0), capacités cognitives altérées (10.1098/rsbl.2020.0030), dysbioses ... Charlton-Howard et al. ; 2023 (10.1016/j.jhazmat.2023.131090)

décrit même une nouvelle pathologie chez les oiseaux marins : la plasticose, caractérisées par de multiples fibroses digestives induites par les composés microplastiques.

Les tortues marines, par leurs traits d'histoire de vie et leur régime alimentaire (confusion alimentaire cnidaires/sacs plastiques, bioaccumulation à partir des algues, crustacés, mollusques...) sont aussi emblématiques que paradigmatiques pour étudier la morbi-mortalité associée aux MPs. Ce modèle in vivo présente des avantages indéniables. Par bioaccumulation, elles présentent les niveaux de contaminations les plus élevés de la chaîne trophique marine (et probablement la contamination la plus sévère de la biosphère), et sont donc très résolutive pour mesurer la sévérité et l'évolution de la pollution plastique au sein d'une aire géographique, mais aussi caractériser chimiquement la nature de cette pollution plastique et ses origines vraisemblables (textile, pêche..).

Le Réseau Européen INDICIT (UMR CNRS CEFE Dr Miaud - <https://indicit.cefe.cnrs.fr/>) a été précurseur à l'échelle de la Méditerranée et l'objectif de MIPMAT est d'impulser la structuration d'une telle approche via les structures associatives et étatiques pré-existantes : le RTMG (Réseau des Tortues Marines de Guadeloupe, articulé sur la Région, l'OFB, l'ONF, le CNRS notamment – Dr Chevallier-).

De plus, dans une approche de veille écotoxicologique originale, nous étudierons les niveaux de contamination en MPs et autres toxiques environnementaux (métaux lourds et 16 métalloïdes cibles) chez des tortues résidentes. La caractérisation/quantification de la contamination MPs sera réalisée via un lavement cloaco-colique standardisé (Nakaoka et al. 2009) utilisé en Néonatalogie et un suivi clinico-biologique longitudinal sur 4ans sera réalisé sur 24 individus (composition corporelle, ponction sanguine pour biochimie/hématologie, immuno-inflammation). La recherche d'anomalies cognitives en lien avec les niveaux de contamination MPs sera réalisé via des biologgers (Dr Chevallier – CNRS) et des analyses éthologiques ciblant : 1) Durée/distance activité de déplacement, 2) Cycle éveil/sommeil, 3) Motivation alimentaire (réactivité –délai-/durée alimentation...), 4) Efficacité anti-prédation (réactivité –délai- fuite antiprédateur). Une analyse de la signature de nage par le Dr Deschamps (symétrie/assiette, structure des déplacements...) via les accéléromètres complètera ces analyses absolument innovantes. Enfin, l'effort de recherche ciblera également les individus clefs de la dynamique des populations des tortues antillaises : les femelles pondeuses et les juvéniles à éclosion. Nous explorerons donc de manière originale le liquide cloacal per-ponte (MPs et métagénomie –qui seront comparés à des swabs cloacaux post-pontes et des lavements cloaco-coliques-), composition corporelle par BIA, neuroinflammation par pupillométrie, métaux lourds sur biopsie des écailles, ponction sanguine pour biochimie/hématologie, immuno-inflammation. Au niveau des sites de ponte, nous analyserons les niveaux de contamination MPs du sable des nids, les taux de fécondité et la mortalité néonatale associés au statut écotoxicologique maternel.

Objectifs : Analyser de façon translationnelle et transdisciplinaire (OneHealth), les niveaux d'exposition/contamination des écosystèmes marins et terrestres aux microplastiques, et le risque sanitaire pour la population guadeloupéenne. Emblématiques et résolutive, les tortues marines constituent un modèle biologique sentinelle extrêmement pertinent en Guadeloupe pour la mesure de la sévérité et de l'évolution du risque écotoxicologique liés aux MPs.

Méthodes/Protocoles :

A l'instar du réseau européen INDICIT (<http://www.patrinat.fr/fr/projet-international-indicator-impact-turtle-indicit-6023>), un monitoring toxicologique des tortues marines échouées sera réalisé en collaboration avec le Réseau des Tortues Marines de Guadeloupe (RTMG) : nécropsies standardisées des tortues marines pour quantification et qualification de la contamination microplastiques, suivi des pontes à terre pour échantillonnage des liquides cloacaux, du sable de ponte, écouvillonnage cloacal, et biopsies d'écailles, sous l'expertise de Mr Arnaud Legrand (Coordinateur Scientifique TORPP) et du Dr Auguet (CNRS MARBEC - Projet CAOUA - <https://biodivoc.edu.umontpellier.fr/recherche/projets-pilotes/projet-caoua/>). Sur 4 années consécutives, nous visons l'analyse de 24 tortues résidentes, 20 tortues femelles et 10 cadavres de tortues. Les niveaux de contaminations et le risque sanitaire pour la population guadeloupéenne seront eux évalués via l'étude clinique (Action élémentaire 1.1.2.12) associant : enquête alimentaire (Yan et al. 2021), mesures d'exposition (dosage dans le réseau d'eau potable, les plages –sables et eaux de baignade.. -, l'air de Pointe à Pitre -inhalation-), et niveau de contamination dans les selles. Des dosages d'autres toxiques environnementaux type métalloïdes et métaux lourds seront également explorés dans les cheveux (collaboration avec le Dr Aubret – Université de PortMacQuarie et Université de Perth) et un dosage des estérases, récemment proposés comme biomarqueurs d'expositions aux xénobiotiques en particulier les microplastiques sera également ambitionné (Dr Montserrat – ICN Barcelone).

Moyens humains :**! Mutualisation avec Action élémentaire 1.1.2.12 !**

1 étudiant Master2

1 Coordinateur Medico-Scientifique MIPMAT (20%ETP sur 4ans).

Budget RTMG.

Moyens matériels :

Matériel MIPMAT (tubes sec/Hep/EDTA, swabs, pots coprocultures, pots verre).

Missions :

Missions longues (3mois/an) de coordination scientifique par Mr Arnaud Legrand à l'activation des actions élémentaires 1.1.2.12 et 1.1.2.13

Livrables :

Conception/Rédaction du projet de recherche MIPMAT OneHealth (06/2024 au 09/2024)

Soumission Comité d'Ethique Animal et activation de l'étude avec la Région et le RTMG (09/2024 au 12/2024).

1 publication écotoxicologique sur la cohorte MIPMAT

1 publication comparative avec les résultats du Réseau INIDICT et la pollution méditerranéenne.

1 publication OneHealth en lien avec Action élémentaire 1.1.2.12