

## **Etude BMAALS : étude du lien entre la cyanotoxine L-BMAA et la SLA**

Il s'agit d'un projet, financé par l'Agence Nationale de la Recherche, coordonné par le Pr Philippe Couratier (UMR Inserm 1094, Limoges) dont l'objectif principal est d'améliorer significativement les connaissances scientifiques sur le lien possible entre la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) et la cyanotoxine L-BMAA. L'hypothèse de l'implication de la L-BMAA dans la survenue de la SLA est issue des travaux réalisés depuis 1950 dans l'île de Guam et des travaux réalisés jusqu'à ce jour par PA Cox et SA Banach. Notre projet se propose de tester cette hypothèse dans un autre territoire du globe (10 départements Français).

Ce programme est conduit par différents équipes de Recherche dont l'expertise est internationalement reconnue: NET (UMR Inserm 1094, Limoges); GEOLAB (UMR CNRS 6042, Limoges et UMR CNRS 6553 ECOBIO, Rennes); l'ENSCP (UMR CNRS 7223, Paris) ; l'ESPCI (UMR CNRS 7195, Paris); l'EPSP (UMR 5525, CHU de Grenoble) ; l'IFREMER (UMR CNRS 5119, Montpellier) et les centres SLA de Grenoble, Limoges et Montpellier.

Les membres du consortium proposant ce projet, émanent d'un réseau soutenu par l'Inserm pour une méthodologie d'investigation des clusters de SLA (zones sur-incidentes). Le projet vise dans un premier temps à identifier les zones de sur et sous-incidence de SLA dans 10 départements Français. Ces territoires de vie témoignent d'une incidence significativement différente des taux observés à l'échelle macro régionale et seront identifiés par une analyse géo-épidémiologique conduite à partir des cas incidents enregistrés entre 2003 et 2010.

L'élaboration de la liste exhaustive des cas repose sur des sources d'identification multiples, avec la mise en place d'un registre des cas de SLA. Des prélèvements environnementaux, dont l'échantillonnage terrain est raisonné sur la base des résultats des analyses géoépidémiologiques, rechercheront la présence de cyanobactéries et de cyanotoxines dans les zones sur-incidentes (lieux de vie collectifs et individuels). Ces résultats seront confrontés à ceux des zones sous-incidentes. Des entretiens semi-dirigés réalisés chez des patients SLA et chez des témoins sains appariés (sur l'âge, le sexe et la zone agrégative) visent à identifier des pratiques, comportements et usages différentiels. Des échantillons biologiques humains permettront de rechercher la présence la toxine dans l'organisme de patients atteints de SLA.

L'implication des équipes de chimie analytique et de microbiologie, permettra d'améliorer les connaissances sur la production de BMAA par les cyanobactéries et de développer et mettre 2/3 au point des méthodes d'identification de la présence et de quantification de L-BMAA au sein de différentes matrices (environnementales : sols, eaux, chair de crustacés, fruits, légumes et humaines : (cerveau de patients atteints de SLA).

Les résultats du projet constitueront ainsi un faisceau d'argument considérant les questions de (i) la présence de L-BMAA dans l'environnement, (ii) sa biosynthèse, (iii) les modalités d'exposition humaine, collective et individuelle, (iv) les comportements à risque et (v) la présence de toxine dans l'organisme des sujets malade.

Ainsi ce projet suivra plusieurs approches :

- **Une approche épidémiologique et neurologique** dont l'objectif principal sera de constituer une base de données exhaustive des cas incidents de SLA dans les 10 départements considérés pour la période 2003 - 2010. Les données issues de plusieurs sources d'identification des cas (centres SLA implantés dans les départements étudiés, autres centres SLA Français, données PMSI des établissements de santé privés et publics des départements considérés, données d'assurance maladie) permettront de déterminer l'exhaustivité de la base de données, de produire les données d'incidence observée et de redressée par capture recapture. Les objectifs secondaires seront de mettre à disposition des partenaires spécialisés en chimie analytique des prélèvements biologiques humains (cerveaux de patients atteints de SLA) pour le dosage de L-BMAA et d'investiguer les modalités d'exposition environnementales à la L-BMAA des patients SLA au travers d'entretien semi-structurés des patients vivants ou ayants droits (si le patient est décédé).
- **Une approche géoépidémiologique** permettant une analyse spatiale à différentes échelles des cas incidents de SLA afin de déterminer des zones de sur et de sous-incidence et d'identifier des interactions spatiales avec des objets environnementaux ou industriels favorables à la prolifération cyanobactérienne. Cette approche permet ainsi d'investir des territoires où la maladie est plus sur-incidente et d'aiguiller les prélèvements environnementaux et la passation des entretiens semi-dirigés auprès des patients atteints de SLA et des témoins sains appariés (sur l'âge, le sexe et la zone agrégative).
- **Une approche analytique** dont l'objectif sera de développer une méthode fiable et sensible d'analyse par LC/MS de la BMAA et du DAB sans étape préalable de dérivation. L'optimisation de la procédure d'analyse permettra de doser la BMAA et le DAB sans ambiguïté au sein d'échantillons simples (cultures pures de cyanobactéries) aux plus complexes (échantillons naturels de cyanobactéries, huitres, légumes, cerveaux, etc...).

- **Une approche microbiologique** qui aura pour objectif d'obtenir un panorama actualisé de la capacité de souches références de cyanobactéries à produire de la BMAA au travers des différents genres connus et permettre ainsi d'identifier des souches productrices de BMAA. Cette approche permettra également d'apporter des éléments à la compréhension du processus de transfert de la BMAA dans l'environnement.

*Résumé de l'étude BMAALS rédigé par le Dr Philippe Couratier, UMR Inserm 1094 ; Centre SLA, CHU de Limoges. L'article complet est accessible sur le site BMJ Open au lien suivant :*  
<http://bmjopen.bmj.com/content/4/8/e005528.full?sid=66e08bba-de06-4324-b7dc-230127a7a6d0>