



Edito

Ce 6^{ème} numéro de notre « actualité recherche » traite de certains des projets terminés en cette fin d'année mais également les suites à donner sur ces mêmes thématiques qui seront abordées en 2008.

Nos objectifs restent les mêmes et se prêtent parfaitement à de nouvelles collaborations et à l'intégration de notre équipe dans le 7^{ème} PCRD.

Bonne lecture et bonnes fêtes de fin d'année.

Bruno LE BIZEC

Formation SARAF et la Commission Européenne

En 2006, le LABERCA a répondu à un appel d'offre de la Commission Européenne visant à organiser des cycles de formation d'ingénierie à distance dans huit pays (Ghana, Philippines, Vietnam, Costa Rica, Papouasie Nouvelle-Guinée, Thaïlande, Honduras et Gambie). Le LABERCA a remporté cet appel d'offre et à la demande de la Commission a contacté les délégations européennes des six pays concernés afin de définir un programme de formation précisant leurs besoins.

Ce programme est en cours d'élaboration et une dizaine d'experts en analyse des résidus et contaminants dans les aliments seront mandatés dans ce cadre en 2008.

En 2007, le LABERCA a remporté l'appel d'offre de la Commission Européenne pour l'organisation et la réalisation d'un programme de formation à l'analyse des résidus et contaminants dans les aliments, destiné aux laboratoires de référence d'une vingtaine de pays tiers sélectionnés par la DG TRADE.

Dans ce cadre, une nouvelle session SARAF sera organisée en juin 2008 à l'École Nationale Vétérinaire de Nantes.

En Bref

▪ Départ en retraite

Monsieur Daniel Maume prendra une retraite bien méritée à compter du 31 décembre 2007 après 17 ans de bons et loyaux services au sein du LABERCA.

Nous lui souhaitons une bonne, heureuse et longue retraite dans la pratique de ses passe-temps favoris.

Caractérisation de l'exposition de l'enfant prépubère aux hormones stéroïdes gonadiques (thèse soutenue le 22/10/07 par Frédérique COURANT)

Une problématique a été soulevée ces dernières années quant aux effets néfastes potentiels pouvant résulter de l'exposition à des substances chimiques ayant la capacité d'interférer avec le système endocrinien. Cette étude consistait à étudier dans quelle mesure l'ingestion d'hormones stéroïdes via l'alimentation peut représenter un risque pour l'enfant prépubère. Dans un premier temps, une nouvelle stratégie analytique pour la mesure d'hormones stéroïdes à l'état d'ultra-traces (ng.L⁻¹) dans les aliments et dans des matrices biologiques complexes tel que le sérum a été développée. Dans un second temps, l'application de la méthode développée à des aliments (lait, œuf, viande) a permis de caractériser l'apport alimentaire en hormones stéroïdes de cette population. Enfin, la quantification des androgènes et estrogènes dans plus de 120 échantillons de sérum d'enfants âgés de 6 à 16 ans a donné accès aux concentrations plasmatiques circulantes en hormones stéroïdes, et donc à la production endogène de cette population. Finalement, une première interprétation de ces données, dans un cadre général d'appréciation du risque lié à ces composés est présentée, en lien avec les différentes recommandations du *Codex Alimentarius* et de la FDA.

Contact : antignac@vet-nantes.fr

DEER ou les risques de perturbation endocrinienne induite par certains résidus et contaminants chez l'homme

Le LABERCA va intégrer dès 2008 un projet de recherche européen du 7^{ème} PCRD intitulé « Developmental effects of environment on reproductive health » (DEER). Ce projet, coordonné par l'Université de Turku (Pf. J. Topari) associe 9 partenaires comptant parmi les équipes de premier plan sur cette thématique (Pf. N. Skakkebaeck, Pf. R. Sharpe, Pf. S. Swan, Pf. B. Jegou, ...). Son objectif général est d'étudier les liens potentiels entre une exposition chimique intervenant à différents stades précoces du développement (puberté précoce, infertilité, « testicular dysgenesis syndrome », ...). Le LABERCA sera responsable d'un workpackage visant à développer et appliquer des approches de type métabolomiques afin de caractériser de façon globale des échantillons biologiques prélevés chez les différents groupes de populations concernées, puis d'identifier plusieurs biomarqueurs pertinents des pathologies étudiées. Le LABERCA interviendra également pour caractériser les teneurs en différents résidus et contaminants chimiques présents dans les fluides biologiques de ces populations.

Contact : antignac@vet-nantes.fr

Détection de l'administration de l'hormone de croissance équine recombinante : Application au contrôle antidopage dans les courses hippiques

(thèse soutenue le 23 novembre 2007 par Ludovic BAILLY-CHOURIBERRY)

L'hormone de croissance est une hormone protéique à activité anabolisante dont les propriétés peuvent être mises à profit pour améliorer les performances sportives des chevaux de courses et accroître la rentabilité de production des animaux d'élevage. Interdite d'utilisation par le code des courses et les directives européennes en vigueur, le contrôle de son utilisation potentielle est un défi analytique que de nombreux laboratoires ont tenté de relever. La difficulté d'analyse réside principalement dans le fait que l'hormone d'intérêt est présente à l'état de trace ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}, \text{fmol}\cdot\text{L}^{-1}$) dans des matrices bio-complexes tel le sang et dont la demie vie est courte et estimée à 99 heures. Dans ce contexte, les travaux menés dans le cadre de cette thèse CIFRE ont permis d'aboutir à la mise au point de deux méthodes innovantes, l'une directe et l'autre indirecte, de détection de l'administration frauduleuse d'hormone de croissance équine recombinante (reGH) à des chevaux. Un protocole d'extraction/purification de l'hormone dans le plasma conduisant à une digestion enzymatique et la détection par LC-MS/MS d'un peptide caractérisé a permis pour la première fois de mettre en évidence l'hormone de croissance dans des échantillons prélevés sur animaux ayant reçu une préparation d'hormone et d'en établir une cinétique d'élimination sur 48 heures.

La méthode de détection indirecte a quant à elle été développée par ELISA afin de mettre en évidence la production d'anticorps anti-reGH consécutive à un traitement par le reGH pendant plus de 5 mois après traitement. Cette méthode permet ainsi d'envisager des applications immédiates dans la lutte contre le dopage chez les chevaux de course et plus généralement chez les animaux de production.

Contact : pinel@vet-nantes.fr

Hormone de croissance et sécrétagogues : La suite

Les dispositions réglementaires stipulant l'interdiction de cette molécule dans le milieu des courses hippiques sont désormais depuis peu relayées par des méthodes analytiques de dépistage et de confirmation sensibles et spécifiques. Néanmoins, les performances de la méthode se heurtent à la courte demi-vie de ce type de substance protéique, ce qui ne permet pas un contrôle le plus efficace possible dans le temps de l'utilisation frauduleuse de ces molécules. Il semble désormais évident qu'une approche plus globale doit être mise en place. Confrontés à ces mêmes difficultés et déjà partenaires sur le sujet depuis quelques années, le Laboratoire des Courses Hippiques (LCH) et le LABERCA ont envisagé dans cet esprit, une nouvelle collaboration au travers une thèse CIFRE. Cette stratégie innovante permettra d'établir et comparer les empreintes biologiques urinaires et sanguines de deux groupes d'animaux, l'un traité par de l'hormone de croissance équine recombinante, l'autre étant composé d'animaux témoins. La mise en place d'une telle étude requiert l'utilisation d'équipements spécifiques et appropriés tels le couplage chromatographie liquide haute performance – spectrométrie de masse haute résolution sur un instrument hybride de toute nouvelle générale (LTQ-Orbitrap).

Contact : pinel@vet-nantes.fr

NUPEM

Le LABERCA va participer dès 2008 à un projet de recherche régional, coordonné par le Centre Régional en Nutrition Humaine (CRNH), portant sur la nutrition périnatale et la notion d'empreinte métabolique. Le laboratoire sera plus particulièrement impliqué dans le développement et l'application d'approches globale de type métabolomique en vue de la caractérisation de l'impact éventuel de certains constituants des aliments (acides gras polyinsaturés, oligosaccharides, protéines et polluants chimiques) sur le nourrisson.

Contact : antignac@vet-nantes.fr

Dernières Publications

- G. PINEL, L. RAMBAUD, G. CACCIATORE, A. BERGWEFF, C. ELLIOTT, M. NIELEN and B. LE BIZEC. Elimination kinetic of 17β -estradiol 3-benzoate and 17β -nandrolone laureate esters metabolites in calves urine. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2008. Sous presse.
- E. BICHON, F. KIEKEN, N. CESBRON, F. MONTEAU, S. PREVOST, F. ANDRE and B. LE BIZEC. Development and application of stable carbon isotope analysis to the detection of cortisol administration in cattle. *Rapid communications in Mass Spectrometry* 2007;21:2613-2620.
- J.P. ANTIGNAC, R. CARIOU, D. MAUME, P. MARCHAND, F. MONTEAU, D. ZALCO, A. BERREBI, J.P. CRAVEDI, F. ANDRE and B. LE BIZEC. Exposure assessment of foetus and newborn to brominated flame retardants in France: preliminary data. *Molecular Nutrition and Food Research* 2008. Sous presse.
- L. BAILLY-CHOURIBERRY, E. CHU-VAN, G. PINEL, P. GARCIA, M.A. POPOT, G. ANDRE-FONTAINE, Y. BONNAIRE and B. LE BIZEC. Detection of a secondary biomarker of met-eGH as a strategy to screen for somatotropin misuse in horseracing. *The Analyst* 2007. Sous presse.
- H. NOPPE, B., B. LE BIZEC, K. VERHEYDEN and H. DE BRABANDER. Review: novel analytical methods for the determination of steroid hormones in edible matrices. *Journal of Mass Spectrometry*, 2008. Sous presse.

Soutenance HDR

Jean-Philippe ANTIGNAC a soutenu son Habilitation à Diriger des Recherches le 5 octobre 2007. Œuvrant depuis 1998 au sein du LABERCA, ses activités de recherche ont pour cadre général la sécurité chimique des aliments. Depuis 2003, l'ensemble de ses acquis a été orienté vers une thématique de recherche visant à étudier certains polluants chimiques particuliers (perturbateurs endocriniens), sur le plan de leurs effets potentiellement néfastes sur la santé de l'homme et de sa descendance, et notamment en développant de nouvelles approches de caractérisation globale de type métabolomique.