

Edito

L'année 2013 aura été particulièrement riche en actions pour le laboratoire dans ses différentes composantes. Le système de management de la qualité qui cadre l'ensemble de ces activités a été renouvelé, qu'il s'agisse de la certification Intertek des activités de recherche et de dissémination ou bien de l'accréditation Cofrac pour les activités d'essais. Plusieurs sessions de formation ont été assurées pour le compte de l'Union Européenne, à la fois pour la DG SANCO (programme BTSF), pour la DG EDUC (programme IPARAF) et pour la DG recherche (Projet UNIQUECHECK). S'agissant des projets de recherche, cette année a vu démarrer - entre autres - deux programmes d'envergure dans lesquels le LABERCA est fortement impliqué (EU FP7 Capacities Detech21 et IDEFI MANIMAL). Le nombre de programmes relatifs à l'étude du lien environnement et santé de l'Homme a également pris cette année une nouvelle dimension. Bonne lecture.

Prof. Bruno LE BIZEC

Métabolomique et sécurité des aliments

Une nouvelle étape vers des biomarqueurs exploitables à l'échelle industrielle



Sélectionné en réponse à l'appel à projet du programme européen "Capacities Programme / Research for SMEs / FP7-SME-2013", le projet intitulé "Developing New Technologies to meet 21st Century Demands in Animal Forensics" d'acronyme DeTECH21 débutera en octobre 2013. Le programme "Capacités" vise à optimiser l'utilisation et le développement des infrastructures de recherche, tout en renforçant les capacités d'innovation des PME et leur aptitude à tirer profit de la recherche. Ce programme intervient dans différents domaines, dont celui de la « Recherche en faveur des PME », objet du présent projet.

Coordonné par l'Irish Diagnostic Laboratory Services (Johnstown, Co. Kildare, Ireland) et impliquant trois autres PME ainsi que deux unités de recherche académiques (LABERCA-Oniris et Queen's University, Belfast, UK), DeTECH21 ambitionne le développement, la mise en œuvre et le transfert vers les PME, de méthodes ciblant des biomarqueurs issus d'étude métabolomiques pour la mise en évidence de pratiques anabolisantes en élevage.

Deux post doctorants seront recrutés au LABERCA pour une période de 24 mois afin de réaliser les travaux de recherche correspondants.

gaud.dervilly-pinel@oniris-nantes.fr

En Bref

• SARAF BTSF mars 2013
Une session de formation SARAF a été organisée du 18 au 29 mars 2013 pour le compte de la DG SANCO dans le cadre de son programme BTSF, avec vingt-trois participants originaires de pays tiers.

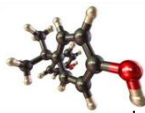
• Workshop de clôture UNIQUECHECK
Ce Workshop s'est tenu au LABERCA les 23 et 24 avril 2013 en présence de trois des quatre partenaires et de six participants extérieurs au projet, originaires de grands laboratoires européens et de la Commission Européenne DG SANCO.

• IPARAF 2013
La troisième et dernière édition du programme intensif Erasmus IPARAF (Intensive Programme for Advanced Residue Analysis in Food) s'est tenue au LABERCA du 3 au 14 juin 2013 avec 20 participants de neuf pays Européens.

florence.ramdin@oniris-nantes.fr

Le dossier BPA

Des données au service de l'évaluation du risque



Le bisphénol A (BPA) est depuis quelques années au cœur de préoccupations à la fois scientifiques, au regard de ses effets potentiels sur la santé de l'Homme, et sociétales, en raison d'une perception des consommateurs de plus en plus critique vis-à-vis de la notion de risque chimique, associé dans le cas présent aux matériaux plastiques de type contenant alimentaires, incluant des articles destinés aux nourrissons. L'intense débat entourant cette molécule particulière a de plus été alimenté par une division, au plan international, de la communauté scientifique s'agissant de la caractérisation du danger associé (études toxicologiques), mais aussi des instances en charge de la gestion du risque (recommandant ou non des mesures réglementaires d'autorisations ou d'interdictions). Au plan national, ce débat a donné lieu à un positionnement de l'autorité politique en faveur d'un principe de précaution, avant même que la démarche d'évaluation du risque n'ait été conduite par l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (ANSES). S'agissant de la caractérisation de l'exposition de la population française au BPA par voie alimentaire, l'agence a fait appel au plan d'échantillonnage réalisé dans le cadre des études d'alimentation totale (EAT2 et EAT infantile). Le LABERCA a été directement impliqué dans ces travaux, d'abord pour développer et mettre en place une stratégie analytique de mesure du BPA dans les aliments, capable d'accéder à la fraction totale et à la fraction libre. Ensuite pour produire ces données d'exposition alimentaires à partir de plusieurs centaines d'échantillons de nature variée. Les résultats ont montré qu'en moyenne, l'alimentation contribue majoritairement à l'exposition interne (84% pour la femme enceinte). Concernant les principales sources d'exposition alimentaires et celles que soient les populations concernées, l'expertise identifie trois grandes catégories : les produits conditionnés en boîtes de conserve (environ 50% de l'exposition totale), certains aliments d'origine animale (viandes, abats et charcuterie), et une contamination ubiquitaire dont l'origine n'a pas encore été identifiée (25-30% de l'exposition totale).

Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. 2013.

ISBN 978-2-11-129717-3 © Anses Éditions.

bruno.lebizec@oniris-nantes.fr

Le Lait Maternel

Une interface environnement-alimentation-santé



L'évolution de nos sociétés industrialisées depuis plus d'un demi-siècle fait qu'aujourd'hui plus qu'hier, la présence de substances chimiques biologiquement actives dans notre environnement et notre alimentation est un fait difficilement contestable. Au-delà de ce sujet général souvent matière à d'intenses débats, le besoin d'objectiver les niveaux d'exposition réels des populations est un élément faisant consensus, notamment pour les sous-populations les plus exposées et/ou vulnérables vis-à-vis du risque chimique. Le lait maternel apparaît dans ce contexte comme un milieu biologique d'intérêt tout particulier. A l'interface entre l'environnement et le milieu intérieur, sa composition est en effet pour partie directement liée à celle de facteurs externes dont l'exposome chimique au niveau individuel. Il est de plus, en partie, un indicateur de l'histoire de l'organisme et par conséquent de son exposition cumulée et chronique à diverses substances chimiques. La composition complexe et multiphasique du lait favorise enfin la présence de diverses classes de contaminants aux propriétés physico-chimiques étendues (de très polaires dans la phase aqueuse, à non polaires dans la fraction lipidique, et amphiphiles dans la fraction protéique). Le lait maternel représente donc de ce point de vue un milieu biologique de choix pour évaluer les niveaux d'exposition interne chez la femme adulte. Ces niveaux mesurés représentent ensuite une base de grand intérêt pour estimer l'exposition foetale (*in utero*) durant la période de gestation. Enfin, ces mêmes valeurs d'exposition sont également intégrables dans une évaluation de l'exposition alimentaire du nouveau-né allaité. Dans une approche de type bénéfice-risque tenant compte des nombreux paramètres associés à cette problématique (scientifiques et sociétaux), le LABERCA contribue à générer ce type de données d'exposition objectives pour ensuite caractériser le lien potentiel entre ces niveaux et certains aspects cliniques touchant les fonctions de reproduction et de développement. L'Unité a été et est toujours impliquée dans plusieurs projets de recherche sur ce thème au plan Européen (FP7 DEER, Coord. Univ Turku), National (ELFE, Coord. InVS), et Régional (LACTACOL, Coord. UMR 1280 PHAN, Collab. CHU et Lactarium de Nantes).

jean-philippe.antignac@oniris-nantes.fr

Migrants et plastifiants

La fin du BPA... et après ?

Au-delà du « cas BPA », l'étude d'autres substances déjà employées ou envisagées comme dérivés et/ou substitués apparaît comme une priorité, aux yeux de la communauté scientifique comme des agences en charge de l'évaluation du risque. Un projet coordonné par le LABERCA est consacré à ce sujet. Celui-ci (acronyme NEWPLAST) est financé dans le cadre du programme CESA 2012 de l'ANR, et conduit en partenariat avec l'UMR 1331 INRA (TOXALIM, Daniel Zalko), L'U1085 INSERM (IRSET, Bernard Jegou), l'U896 INSERM (Patrick Balaguer), et le CHU de Toulouse (Alain Berrebi). Les composés ciblés prioritairement seront le bisphénol S (BPS) et le bisphénol A diglycidyl ether (BADGE). L'ambition est de générer de nouvelles connaissances relatives à (1) la caractérisation des niveaux d'exposition interne chez la femme enceinte et du transfert au fœtus et au nouveau-né, (2) leur biotransformation et impact biologique au niveau de la fonction hépatique chez l'Homme, (3) leur biotransformation et leur impact sur la fonction de reproduction chez l'Homme, (4) leur mode d'action au niveau moléculaire via des mécanismes de liaison/transactivation aux principaux récepteurs nucléaires. Un ensemble secondaire de composés cibles (bisphénol B, C, E, F, M, AP et AF) sera également considéré pour les volets concernant l'exposition de l'Homme et l'étude des modes d'action.

jean-philippe.antignac@oniris-nantes.fr



L'Hormone de croissance

Un nouvel anticorps pour distinguer GH et rGH



Réalisé sur la période 2009-2013 et financé dans le cadre du programme « FP7-PEOPLE-IAPP (Passerelles et Partenariats Industrie-Académie) », le projet Unique-Check a permis à 4 équipes européennes (Fr, Be, UK, NI) de coopérer sur la thématique de l'hormone de croissance recombinante et en particulier la mise en évidence de son administration illégale chez les animaux de production en général, les bovins allaitants plus spécifiquement. Des stratégies analytiques innovantes associant le savoir-faire des différents partenaires permettent aujourd'hui au consortium de revendiquer une position pionnière à l'international en ce qui concerne la détection de l'hormone recombinante dans les produits laitiers. Bousculant les certitudes de la littérature, ces travaux ont notamment permis le développement d'anticorps spécifiques à la forme recombinante, qui pourtant ne se différencie de la forme native que par un seul acide aminé en position N-terminale... autorisant ainsi son analyse spécifique dans les matrices biologiques. Autour de ces questions de recherche, la mobilité des personnes entre équipes partenaires a constitué une des priorités de ce projet Marie Curie, afin d'accroître le partage de connaissances et l'expérience de chacun. Rassemblant des scientifiques européens de différents horizons (EURL, LNR, DG SANCO, ...) le workshop final a été organisé au LABERCA en avril 2013.

gaud.dervilly-pinel@oniris-nantes.fr

Le phénotypage métabolomique

L'apport d'une banque de donnée de référence « maison »

Le domaine de la métabolomique s'accompagne, comme les autres méthodologies de biologie intégrative à haut débit (génomique, protéomique), de la génération de vastes ensemble de données caractérisés par différents niveaux de complexité. Un certain nombre d'outils, procédures, et cadres normalisés existent aujourd'hui dans les domaines de la génomique et de la protéomique, qui permettent de prendre en charge ces données depuis leur génération par les systèmes analytiques jusqu'à leur annotation, i.e. l'identification des candidats biomarqueurs d'intérêt. Dans le domaine de la métabolomique en revanche, en particulier lorsque la spectrométrie de masse est l'outil utilisé pour la génération des descripteurs caractérisant les systèmes étudiés, ce volet d'annotation des données se heurte au manque d'outils consensuels et opérationnels à large échelle. Différentes stratégies sont envisageables pour accompagner ce travail d'élucidation structurale de métabolites biomarqueurs. Toutefois, le recours à une banque de données spectrales de référence reste le moyen le plus sûr pour parvenir à une identification fiable, sous condition que celle-ci soit d'une part parfaitement adaptée au système analytique utilisé et d'autre part suffisamment bordée en termes de contrôle qualité. De ces deux points de vue, les banques de données en ligne déjà existantes et les initiatives/ambitions visant à construire un référentiel à l'échelle nationale voire supra-nationale restent encore largement perfectibles. Dans ce contexte, le LABERCA a entrepris depuis 3 ans la construction d'une banque de donnée adaptée à ces thématiques de recherche et à ces équipements analytiques, accompagnée par une procédure semi-automatisée permettant d'appliquer un certain nombre de filtres et critères de vérification avant de proposer une annotation des profils métabolomiques générés par spectrométrie de masse haute résolution. Cette banque de donnée comprend aujourd'hui plus de 300 composés indexés, impliqués dans les principaux carrefours métaboliques chez l'Homme et l'animal de production. La fraction polaire du métabolome est aujourd'hui principalement représentée, mais l'extension de cette banque de données à la fraction lipidique est également en cours.



LABERCA's Metabolomics & Lipidomics DataBanks for biomarkers identification

Dernières Publications

- Kaabia Z, Dervilly-Pinel G, Popt MA, Bailly-Chouriberry L, Plou P, Bonnaire Y, Le Bizec B. Monitoring the endogenous steroid profile disruption in urine and blood upon nandrolone administration: An efficient and innovative strategy to screen for nandrolone abuse in horses. *Drug Testing and Analysis* 2013, In Press.
- Le Boucher C, Courant F, Jeanson S, Chereau S, Maillard MB, Royer AL, Thierry A, Dervilly-Pinel G, Le Bizec B, Lortal S. First mass spectrometry metabolic fingerprinting of bacterial metabolism in a model cheese. *Food Chemistry* 2013;141:1032-1040.
- Courant FC, Antignac JP, Monteau F, Le Bizec B. Metabolomics as a potential new approach for investigating human reproductive disorders. *Journal of Proteome Research* 2013;12:2914-2920.
- Antignac JP, Veyrand B, Kadar H, Marchand P, Oleko A, Le Bizec B, Vandentorren S. Occurrence of perfluorinated contaminants in breast milk of French women and relation with socio-demographical and clinical parameters: results of the elfe pilot study. *Chemosphere* 2013;91:802-808.
- Fournier A, Rychen G, Marchand P, Toussaint H, Le Bizec B, Feidt C. Polychlorinated Biphenyl (PCB) decontamination kinetics in lactating goats (*Capra hircus*) following a contaminated corn silage exposure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2013, In Press.
- Janssens G, Courtheyn D, Mangelinckx S, Prévost S, Bichon E, Monteau F, De Poorter G, De Kimpe N, Le Bizec B. Use of Isotope Ratio Mass Spectrometry to detect abuse of natural hormones in cattle: a review. *Analytica Chimica Acta* 2013;772:1-15.
- Nordström Joensen U, Veyrand V, Antignac JP, Blomberg Jensen M, Holm Petersen J, Marchand P, Skakkebæk NE, Andersson AM, Le Bizec B, Jørgensen N. PFOS (perfluorooctanesulfonate) in serum is negatively associated with testosterone levels in healthy men. *Human Reproduction* 2013;28(3):599-608.
- Deceuninck Y, Bichon E, Dervilly-Pinel G, Antignac JP, Le Bizec B. Fast and multiresidue determination of 20 glucocorticoids in bovine milk using UHPLC-MS/MS. *Journal of Chromatography A* 2013;1294:76-86.
- Kaabia Z, Dervilly-Pinel G, Hanganu F, Cesbron N, Bichon E, Popt MA, Bonnaire Y, Le Bizec B. Ultra high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry based identification of steroid esters in serum and plasma: An efficient strategy to detect natural hormone abuse in breeding and racing animals. *Journal of Chromatography A* 2013;1284:126-140.
- Bourgin M, Gervais G, Bichon E, Antignac JP, Monteau F, Leroy G, Barrिताud L, Chachignon M, Ingrand V, Roche P, Le Bizec B. Differential chemical profiling to identify ozonation by-products of estrone-sulfate and first characterization of estrogenicity in generated drinking water. *Water Research* 2013;47:3791-3802.