

Edito

Chers lecteurs,

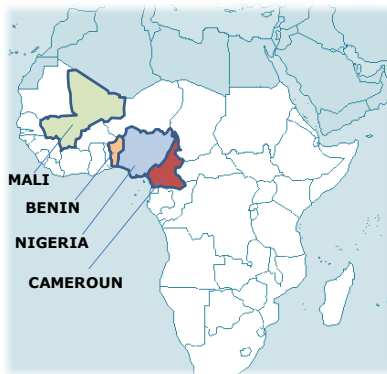
Ce début d'année est marqué par la fin d'une période quinquennale très riche en projets de Recherche, particulièrement vaste en termes de partenariats nationaux et internationaux et avec à la clef une production scientifique très conséquente tant au niveau de la qualité des papiers produits que du volume de publication. Il s'agit aussi d'un moment particulier où l'heure des comptes sonne et où le bilan des cinq années passées doit être établi et analysé pour être *in fine* offert à l'évaluation par nos pairs pour en apprécier la pertinence. Cette étape d'évaluation par le Haut Conseil de l'Enseignement Supérieur (HCERES) nous amènera aussi à nous projeter en termes de stratégies pour la période 2016-2020. Ce début d'année est aussi une période qui sera exploitée pour revoir la disposition de nos infrastructures immobilières en tenant compte de l'évolution de nos effectifs, de nos activités et de notre parc analytique en envisageant vraisemblablement une extension de l'existant.

Prof. Bruno LE BIZEC

Une Etude de l'Alimentation Totale en Afrique Subsaharienne

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'Agence des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO), le Centre Pasteur du Cameroun (CPC) rejoint par le LABERCA (Oniris) collaborent pour un projet de Recherche consistant en l'Étude de l'Alimentation Totale (EAT) en Afrique subsaharienne pour une durée de 3 ans. Cette étude très originale visera à déterminer l'exposition aux contaminants chimiques des consommateurs Camerounais, Béninois, Maliens et Nigériens. Elle couvrira 90% des diètes moyennes et consistera en la caractérisation des aliments tels que consommés en intégrant leur préparation, cette dernière étant susceptible de modifier les niveaux de contamination et *in fine* d'exposition.

Le projet a été officiellement inauguré le 22 Octobre 2014 au cours d'un atelier régional à Yaoundé réunissant les acteurs des 4 pays de l'étude. Cette EAT sera le support d'une thèse d'Université (Mr Luc INGENBLEEK, École Doctorale Biologie-Santé) encadrée par le LABERCA (Prof Bruno LE BIZEC), l'OMS (Dr Philippe VERGER) et le centre Pasteur de Yaoundé.



bruno.lebizec@oniris-nantes.fr

En Bref

- **Ma thèse en 180s**
 Pour la seconde année consécutive, deux doctorants du LABERCA participent au concours « *Ma thèse en 180 secondes* ». Il s'agit de réaliser, en trois minutes, un exposé clair, concis et néanmoins convaincant sur son projet de recherche. Le tout avec l'appui d'une seule diapositive. Nora Cesbron s'est qualifiée pour la finale régionale le 7 avril 2015.

- **Prix de thèse Oniris**
 Zied Kaabia a reçu le prix de thèse Oniris 2014 pour ses travaux réalisés dans le cadre d'une thèse Cifre entre le Laboratoire des Courses Hippiques (Verrières le Buisson) et le LABERCA et portant sur la « Recherche de critères permettant de statuer quant au caractère endogène ou exogène de certains résidus d'hormones stéroïdiennes chez les équins et les bovins ».

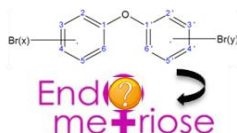
gaud.dervilly@oniris-nantes.fr

Exposition chimique et endométriose

Une nouvelle thèse de doctorat

L'endométriose est une maladie dont le développement est hormono-dépendant et dont l'incidence augmente significativement depuis plusieurs années. Il a été montré que certains contaminants organiques (perturbateurs endocriniens) peuvent contribuer à certains déséquilibres de l'homéostasie hormonale, et être un des facteurs impliqués dans le développement de telles pathologies. Certaines études suggèrent notamment que les dioxines ou les polychlorobiphényles (PCB) peuvent jouer un rôle dans l'altération des fonctions de l'immunité et de reproduction, et dans l'endométriose. D'autres contaminants chimiques plus émergents, tels que les retardateurs de flammes polybromés (RFB) restent moins étudiés, en dépit de propriétés physico-chimiques et de préoccupations toxicologiques assez similaires. Dans ce contexte, ce travail de thèse, conduit par Mr. Stéphane Ploteau (MCU-PH) et dirigé par le LABERCA, consistera à caractériser un ensemble de prélèvements biologiques (tissus adipeux épiploïque et pariétal, sérum) collectés chez des femmes présentant ou non une endométriose de différents sous-type/grade, du point de vue des niveaux et profils en RFB, dioxines, PCB et pesticides organochlorés. Les cas seront sélectionnés au sein d'une population de femmes opérées d'endométriose sévère dans le service de gynécologie du CHU de Nantes dont le diagnostic aura été porté par la clinique et l'imagerie (IRM, coloscanner). Les témoins seront sélectionnés au sein d'une population de femmes opérées dans le même service ou dans le service de chirurgie digestive pour une autre raison et dont le diagnostic d'endométriose ne peut pas être évoqué à l'interrogatoire et sur l'examen clinique. L'appariement se fera sur l'âge, le BMI et l'expérience d'allaitement antérieure, trois facteurs majeurs reconnus comme influents sur les niveaux d'exposition interne en polluants lipophiles. A ce stade, le dossier clinique a été finalisé et a reçu les autorisations légales nécessaires, et une quarantaine de sujets ont déjà été inclus dans l'étude. Les prélèvements biologiques correspondants sont en cours de caractérisation.

jean-philippe.antignac@oniris-nantes.fr



Hormones naturelles en élevage

Comment relever le défi de la détection des pratiques associées ?

Afin de garantir au consommateur des denrées exemptes de résidus chimiques, en particulier hormonaux, l'utilisation de promoteurs de croissance en élevage est prohibée au sein de l'UE depuis la fin du siècle dernier. Si un contrôle performant de l'usage des hormones stéroïdes synthétiques est aujourd'hui assuré par les laboratoires européens, la mise en évidence du recours à des promoteurs de croissance dits naturels (estradiol, testostérone et hormone de croissance notamment) demeure toutefois un défi pour les scientifiques et une problématique toujours actuelle puisque de telles pratiques sont au premier rang des suspicions d'usage pour les composés interdits au regard des statistiques européennes. Dans ce contexte, des approches intégratives à l'interface des domaines de la chimie analytique de pointe et du retraitement avancé des données par techniques statistiques multivariées ont été évaluées dans le cadre d'une thèse de doctorat réalisée par M. Mickael Doué, et financée par la Région Pays de la Loire et le CPER. Ces stratégies s'appuient notamment sur la caractérisation de certains profils métaboliques (paramètres biochimiques sanguins et stéroïdome) perturbés par l'administration d'hormones anabolisantes. Ces approches innovantes ont permis d'établir des modèles statistiques de dépistage discriminant les échantillons provenant d'animaux traités et non-traités et d'identifier de nouveaux biomarqueurs.

Parallèlement, de nouvelles méthodologies ont été évaluées afin d'améliorer l'efficacité de la détection de telles pratiques. Ainsi, plusieurs technologies de préparations d'échantillons et d'analyses comme les polymères à empreintes moléculaires (MIP), la chromatographie en phase supercritique (SFC) et la spectrométrie de masse ambiante (ASAP et DART) ont été développées et optimisées ; ces dernières permettent notamment une caractérisation ultra-rapide de préparations saisies en élevage.



gaud.dervilly@oniris-nantes.fr

Exposition chimique et cancer du sein

La fin d'un projet étudiant le modèle canin

Ce projet, financé par la région des Pays de la Loire au titre de pari scientifique (CANEM, 2011 - 2013) a été conduit en collaboration

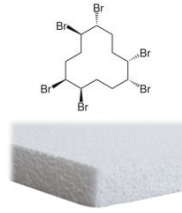


étroite entre AmaROC et le LABERCA. Il a eu pour objet la caractérisation des niveaux d'imprégnation en polluants organiques persistants (POPs) dans le tissu adipeux, ainsi que des profils métabolomiques / lipidomiques à partir du tissu tumoral et du sérum, chez des chiennes présentant ou non une tumeur mammaire. Les données d'exposition générées ont concerné plusieurs familles de POPs (dioxines, polychlorobiphényles, retardateurs de flamme bromés, contaminants perfluorés, pesticides organochlorés). A ce stade, aucune association significative n'est apparue, pour les différentes classes de substances considérées de façon globale (ensemble des congénères d'une même famille), entre les niveaux et profils d'exposition mesurés et la présence ou non d'une tumeur mammaire. Quelques associations sont apparues pour certains congénères particuliers (par exemple le PCB-156) entre les individus présentant une tumeur non cancéreuse *versus* cancéreuse. La validité de ces associations reste cependant à éprouver à plus large échelle. S'agissant de l'étude du chien comme modèle sentinelle de l'Homme, les niveaux en dioxine/PCB/RFB et pesticides organochlorés sont apparus environ 10 et 100 fois inférieurs chez le chien par rapport à l'Homme, respectivement. Les notions de cumul avec l'âge et d'historique d'exposition semblent ainsi *a priori* difficilement extrapolables du chien à l'Homme. Les profils d'imprégnation (contribution relative de chaque congénère au sein de sa famille) sont apparus par ailleurs significativement différents entre les deux espèces. L'existence de sources environnementales et de voies d'exposition différentes, et/ou de polymorphismes génétiques liés au métabolisme des contaminants spécifiques de l'espèce canine sont des hypothèses pouvant être avancées pour expliquer ce résultat. L'analyse multivariée des profils globaux (métabolomique et lipidomique) générés à partir du tissu tumoral n'a pas révélé de signature biologique associée de façon évidente à la pathologie. L'analyse univariée de ces données a toutefois révélé un ensemble de signaux différentiels entre les sous-populations considérées. Ces tendances restent toutefois à confirmer à plus large échelle. Les composés lipidiques ainsi identifiés comme marqueurs potentiels restent par ailleurs associés à des facteurs de perturbation relativement faibles (2 en moyenne, hors triglycérides). Leur validité au plan biologique reste donc à éprouver. L'élargissement des effectifs et la prise en compte simultanée d'autres niveaux de stratification des sous-populations étudiées (notamment au plan des polymorphismes génétiques et de la pathologie) représentent deux des voies de travail à mettre en œuvre pour dépasser ces limites actuelles. Plusieurs actions et projets sont en cours visant à poursuivre ces travaux chez l'Homme.

sabine.severe@oniris-nantes.fr

Retardateurs de flamme bromés

Sources d'exposition en élevage et pharmacocinétiques



Selon les autorités sanitaires européennes et nord américaines, l'alimentation est la principale source d'exposition humaine aux retardateurs de flamme bromés (BFR). Leur fréquence de détection dans les produits animaux est faible, mais les plans de surveillance ont parfois révélé des concentrations 7000 fois supérieures à la concentration médiane dans certains produits animaux. Même si ces molécules ne sont pas réglementées, de telles concentrations pourraient représenter un danger pour la santé des consommateurs et nuire à l'image des filières d'élevage. Cependant, les sources et niveaux d'exposition sont peu connus, tout comme les processus d'absorption, métabolisation, stockage et excrétion de ces polluants émergents, qui conditionnent le niveau de contamination des denrées. Cette méconnaissance place les opérateurs des filières et les autorités de surveillance dans une position délicate pour prévenir la contamination des produits. Le projet BrAviPorc, co-financé par le Compte d'Affectation Spéciale pour le Développement Agricole et Rural (CASDAR), pour la période 2013-2016 (projet n°1256), met en œuvre des actions visant à détecter les sources de contamination autre que l'aliment, à hiérarchiser les pratiques d'élevage à risque, puis à étudier les mécanismes de transfert tout au long de la chaîne alimentaire, de façon à garantir la qualité de la production d'œufs ou de viande. Le projet dans sa globalité est porté par l'Institut Technique de l'Aviculture (ITAVI). Les autres partenaires sont l'Institut du Porc (IFIP), l'Université de Lorraine (URAFPA), l'INRA (URA, QuaPa, PEAT), l'Anses (LERAPP) et AgroParisTech (UMR MoSAR). Le LABERCA-Oniris apporte notamment ses compétences en chimie analytique pour le dosage des RFB, tels que les PolyBromoDiphenyl Ethers (PBDE) et les HexaBromoCycloDodecanes (HBCD). Les partenaires ont pu mettre en évidence la présence d'HBCD dans du polystyrène d'isolation de bâtiments d'élevage, notamment à l'aide d'un instrument portable de fluorescence de rayons X ayant détecté, *in situ*, du brome à la surface de ce type de matériaux. Cependant, les premiers résultats sur produits animaux prélevés en élevage, des œufs de poules élevées en claustration ou en plein air, sont rassurants quant aux niveaux, très faibles, de contamination de ces produits en RFB. Des prélèvements en production de poulet de chair et de porc sont également prévus. La production de données *in vivo* permettra enfin d'estimer les paramètres toxicocinétiques qui régissent le transfert d' α -HBCD à l'échelle de l'animal. Des expérimentations sur poule pondeuse, poulet de chair et porc ont été conduites en 2014, les analyses étant déjà bien engagées au LABERCA. L'intégration de ces données dans des modèles mathématiques de type PBPK permettra d'identifier les facteurs de risque liés aux caractéristiques de l'animal et du système d'élevage.

ronan.cariou@oniris-nantes.fr

Dernières Publications

- Gallart-Ayala H, Chéreau S, Dervilly-Pinel G, Le Bizet B. Potential of mass spectrometry metabolomics for chemical food safety. *Bioanalysis Review* (2015) 7(1), 133–146
- Deceuninck Y, Bichon E, Marchand P, Boquien CY, Legrand A, Boscher C, Antignac JP, Le Bizet B. Determination of bisphenol A and related substitutes/analogues in human breast milk using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2015 In Press (DOI 10.1007/s00216-015-8469-9).
- Sévère S, Marchand P, Guiffard I, Morio F, Vénisseau A, Veyrand B, Le Bizet B, Antignac JP, Abadie J. Pollutants in pet dogs: a model for environmental links to breast cancer. *SpringerPlus* 2015;4:27 (<http://dx.doi.org/10.1186/s40064-015-0790-4>).
- Doué M, Dervilly-Pinel G, Cesbron N, Stefani A, Moro, L. Biancotto G, Le Bizet B., Clinical biochemical and hormonal profiling in plasma: a promising strategy to predict growth hormone abuse in cattle. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 2015 (<http://dx.doi.org/10.1007/s00216-015-8548-y>).
- Dervilly-Pinel G, Chéreau S, Cesbron N, Monteau F, Le Bizet B. LC-HRMS based metabolomics screening model to detect various b-agonists treatments in bovines. *Metabolomics* (2015) 11:403-411.
- Kouassi Nzoughe J, Dervilly- Pinel G, Chéreau S, Biancotto G, Monteau F, Elliott C, Le Bizet B. First insights into serum metabolomics of trenbolone/estradiol implanted bovines; screening model to predict hormone-treated and control animals' status. *Metabolomics* 2015 In Press (DOI 10.1007/s11306-015-0775-x)
- Yamada A, Bemrah N, Veyrand B, Pollono C, Merlo M, Desvignes V, Sirof V, Marchand P, Berrebi A, Cariou R, Antignac JP, Le Bizet B, Leblanc JC. Dietary exposure to perfluorinated alkyl acids of specific French sub-populations: high seafood consumers, high freshwater fish consumers and pregnant women. *Science of the Total Environment* 2014;491-492:170-175.
- Dervilly-Pinel G, Prévost S, Monteau F, Le Bizet B. Recombinant bovine somatotropin: an overview of analytical strategies to detect its use in food producing animals. *TraC Trends in Analytical Chemistry* 2014;53:1-10.
- Wohlfahrt-Veje C, Audouze K, Brunak S, Antignac JP, Le Bizet B, Juul A, Skakkebaek NE, Main KM. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, furans and biphenyls (PCDDs/PCDFs, PCBs) in breast milk and early childhood growth and IGF-I. *Reproduction* 2014;147(4):391-399.