

Edito

Chers lecteurs, Ce début d'année 2017 constitue pour le LABERCA le début d'une nouvelle aventure notamment au regard de sa relation avec l'INRA, l'unité étant passée d'une relation contractuelle (statut d'USC) à une relation renforcée et plus ambitieuse (UMR). Fortement impliqué dans les initiatives locales/régionales (RFI Food for Tomorrow/Cap Aliment) mais aussi au niveau européen dans le programme H2020 (HBM4EU), le LABERCA aborde de manière idéale le début de son quadriennal. Les activités des unités de référence autour du biomonitoring humain (contrats Santé Publique France), de l'évaluation (Anses) ou de la Gestion du risque (DGA) sont nombreuses et prometteuses et permettent d'aborder sereinement à minima les deux prochaines années. Les activités de la plateforme métabolique vont bon train avec un rôle actif au niveau national (RFMF) et régional (Corsaire/Biogenouest) et une certification ISO9001 obtenue en fin d'année (Intertek). Dans ce contexte, il n'a jamais été autant question de l'étude des possibilités nous amenant à considérer une extension de nos surfaces pour d'une part accueillir décemment nos futurs collaborateurs et jeunes chercheurs, parfaire la séparation entre nos différentes activités (environnementale, santé humaine et alimentation) et préparer l'acquisition de nouvelles instrumentations analytiques dont les dimensions ne permettraient pas aujourd'hui leur installation. Excellente année à tous.

Prof. Bruno LE BIZEC

Une contribution majeure à un projet de biosurveillance à l'échelle Européenne



Dans un contexte où l'exposome chimique de l'Homme et son impact suscite un intérêt croissant, le projet HBM4EU « European Human Biomonitoring Initiative » (Cofund H2020, 2017-2021), ambitionne de doter l'Europe d'un dispositif et d'un consortium permettant d'adresser les enjeux actuels autour de la biosurveillance et du lien environnement-santé.

Au sein d'un Hub Français regroupant les principaux instituts de recherche nationaux, l'INRA (unités LABERCA et TOXALIM) a été acteur du montage de ce projet, en est l'un des WP leaders et, à ce titre, siège au sein de son management board. La composante du projet dont l'INRA a la responsabilité (WP16 « emerging substances », 3 M€ et 17 partenaires) concerne le développement et la mise en œuvre d'approches méthodologiques permettant l'identification de substances émergentes. Ce sujet se positionne dans une logique d'alerte précoce et d'anticipation de l'évaluation du risque de demain. Il s'agira ainsi d'exploiter les dernières technologies et stratégies à la fois ciblées et non ciblées pour générer des premiers ensembles de données permettant d'objectiver la réalité de l'exposition humaine à des substances déjà connues, et de révéler de nouveaux marqueurs d'exposition encore non caractérisés jusque-là. Le LABERCA participera également au WP9 qui concerne la génération de données de biosurveillance pour un certain nombre de familles de substances déjà prioritaires pour les deux premières années du projet, notamment les bisphénols. Une co-responsabilité dans l'encadrement de ces données au plan métrologique et du contrôle qualité, et une contribution aux activités de dissémination et de communication, complètent cette implication du LABERCA dans ce projet.

jean-philippe.antignac@oniris-nantes.fr

En Bref

Formation SARAF

Du 10 au 14 octobre 2016, la formation SARAF (certifiée ISO9001 depuis 2008) a réuni sur le campus d'Oniris-La Chantrerie 16 participants originaires de 4 continents (Amérique, Afrique, Asie et Europe) venus assister à des conférences et travaux pratiques sur le thème de la sécurité des aliments. Une délégation d'analystes de Palestine envoyée par la FAO a participé à cette 23ème édition qui a favorisé les échanges d'expériences et la création de réseaux entre les participants et conférenciers provenant des USA, de Grande-Bretagne, de France et d'Allemagne.



School for Advanced Residue Analysis in Food

RFI Cap Aliment – Food for Tomorrow

Après s'être fortement investi dans la construction du RFI Cap Aliment – Food for Tomorrow, le LABERCA est désormais pleinement engagé dans la mise en œuvre de ce programme régional collaboratif qui vise à renforcer les synergies entre les différents acteurs de la Recherche, de la Formation et de l'Innovation dans le domaine de l'alimentation et de l'agroalimentaire en Pays de la Loire.

Le volet recherche de ce programme, est porté par l'INRA et s'appuie sur le GIS-Systèmes Agro-Alimentaires en Pays de la Loire (SAAPL), il associe 13 partenaires (instituts de recherche, grandes écoles et universités ligériennes) et implique 24 laboratoires de recherche regroupant plus de 320 chercheurs, enseignants chercheurs et ingénieurs. Il ambitionne notamment d'accroître l'interdisciplinarité entre des équipes régionales et nationales et contribuer au développement et au renforcement de l'internationalisation par la mise en place d'une stratégie de partenariats ciblés. Sur la période 2015-2020, le programme soutiendra l'émergence et l'accompagnement de projets de recherche par le biais d'appels à propositions (Thèses, post-docs et CDD pour un montant d'environ 4,5 millions d'euros), de journées thématiques, de colloques internationaux et de Summer Schools.

Le LABERCA co-pilote deux des 6 axes thématiques de recherche du RFI :
- L'axe 3 « Sécurité sanitaire des chaînes de production-transformation » qui ambitionne d'accompagner le développement des nouveaux systèmes de production et de transformation par une évaluation des dangers et des risques associés.
- L'axe 6 « Outils, Technologies, Modélisation, Intégration des Connaissances », qualifié de transversal et méthodologique, a pour objectifs le développement (1) d'approches globales de type « omiques », adaptées au système alimentaire, (2) d'approches multi-échelles de caractérisation de la structure des matrices, (3) de stratégies analytiques pour la mise en évidence de contaminants chimiques émergents, (4) le déploiement d'un système d'information et de gestion des données, et enfin (5) la modélisation et l'intégration des connaissances engendrées par l'ensemble des partenaires.

gaud.dervilly@oniris-nantes.fr



Retardateurs de Flamme Bromés

Le projet BrAviPorc, suite et fin

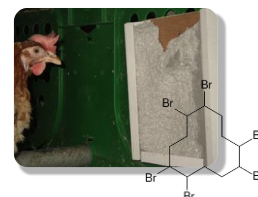
Le projet BrAviPorc, co-financé par le Compte d'Affectation Spéciale pour le Développement Agricole et Rural (CASDAR n°1256, 2013-2016) est terminé. Il visait à hiérarchiser les pratiques à risque en élevage et à étudier les mécanismes de transfert le long de la chaîne alimentaire des retardateurs de flamme bromés (RFB).

En effet, selon les autorités sanitaires, l'alimentation est la principale source d'exposition humaine aux RFB. Leur fréquence de détection dans les produits animaux est faible, mais les plans de surveillance ont parfois révélé des concentrations atypiques pouvant représenter un danger pour la santé des consommateurs et nuire à l'image des filières d'élevage.

Initialement, les partenaires ont pu mettre en évidence la présence d'hexabromocyclododécane (HBCDD) 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. Ensuite, des expérimentations sur poule pondeuse, poulet de chair et porc ont permis d'estimer les paramètres toxicocinétiques qui régissent le transfert à l'échelle de l'animal de l'isomère α -HBCDD, hautement bioaccumulatif. Une plaque de polystyrène dévorée par un troupeau de poules pondeuses a permis de valider la biodisponibilité de ce contaminant et d'expliquer les concentrations atypiques parfois retrouvées dans des œufs. Enfin, malgré le risque identifié, un plan expérimental de 160 échantillons, représentatif de la production française en œufs de poules, viande de poulet de chair et de porc, s'est montré rassurant quant aux niveaux, très faibles, de contamination de ces produits en RFB.

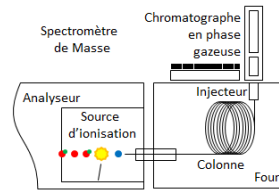
Le projet était porté par l'Institut Technique de l'Aviculture (ITAVI). Les autres partenaires étaient l'Institut du Porc (IFIP), l'Université de Lorraine (URAFPA), l'INRA (URA, QuaPa, PEAT), l'Anses (LERAPP) et AgroParisTech (UMR MoSAR). Le LABERCA-Oniris a apporté notamment ses compétences en chimie analytique pour le dosage des RFB, sur l'interprétation et la valorisation.

ronan.cariou@oniris-nantes.fr



GC/APCI/MS Une nouvelle génération d'interface pour la mesure robuste d'ultra-traces

Les dangers chimiques présentent des effets potentiellement néfastes sur la santé humaine. Les agences sanitaires et de bio-surveillance s'intéressent à leurs niveaux d'occurrence des aliments contributeurs mais également aux taux circulants dans les fluides biologiques humains en vue d'évaluer l'exposition interne des populations. Afin d'assurer la quantification de ces dangers chimiques dans des matrices biologiques complexes, l'usage de méthodes appropriées, fiables et rapides est nécessaire pour garantir des résultats de qualité à des niveaux inférieurs au ng.g⁻¹. Le système GC/APCI/QqQ a été sélectionné pour mon travail de thèse car il a permis d'associer des conditions chromatographiques adaptées aux composés d'intérêt à une gamme étendue de m/z de 50 à 1200 permise par les potentialités du système triple quadripôle.



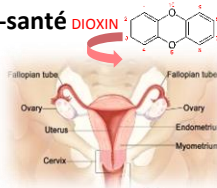
Ainsi, il s'est agi d'évaluer des méthodes d'introduction de l'échantillon avec des méthodes de séparation chromatographique efficaces utilisant une colonne capillaire courte (2,5 m), tout en maintenant l'intégrité de composés thermosensibles.

La technique d'ionisation par APCI a par ailleurs contribué à conforter la sélectivité de la mesure. Cette nouvelle approche multi-résidus a en outre démontré des performances tout à fait encourageantes pour prétendre challenger les approches conventionnelles notamment sur les retardateurs de flamme bromés (Bichon et al. 2016), les pesticides organochlorés ou encore les stéroïdes.

emmanuelle.bichon@oniris-nantes.fr

Polluants persistants et endométriose

Un modèle d'étude du lien environnement-santé



L'endométriose est une des pathologies dont l'incidence est en forte croissance. Le rôle joué par le facteur environnemental est pointé du doigt dans certaines études épidémiologiques mais toutefois sans consensus ni conclusion définitive.

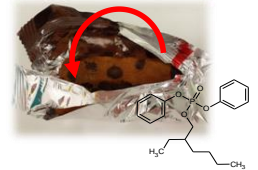
Dans le cadre du travail de thèse du Dr. Stéphane PLOTEAU (MCU-MH au CHU de Nantes), nous avons réalisé une étude pilote cas-témoins monocentrique dont l'objectif était de décrire et évaluer le lien éventuel entre les niveaux d'exposition interne en polluants organiques persistants (POPs) et la présence d'endométriose profonde (EP). Cette étude a concerné un ensemble de 113 sujets, réunissant 68 patientes opérées d'endométriose profonde et 45 patientes témoins. Un ensemble unique de 78 POPs a été recherché, incluant dioxines, polychlorobiphényles, retardateurs de flamme polybromés, et pesticides organochlorés. Les niveaux d'exposition interne ont été mesurés à la fois dans les tissus adipeux pariétal et épiloïque ainsi que dans le sérum. La distribution de ces différents polluants au sein de ces trois compartiments a tout d'abord été caractérisée. Celle-ci a permis la prise en compte encore très rare de l'équilibre entre compartiments de stockage et compartiment circulant, ce rapport de concentration apparaissant comme un potentiel indicateur additionnel permettant d'affiner d'éventuels liens de causalité entre exposition chronique à des dangers chimiques et pathologie chez l'homme. Plusieurs des contaminants ciblés, appartenant aux différentes classes considérées mais plus particulièrement à celle des pesticides organochlorés, sont ensuite apparus significativement associés à l'endométriose profonde. Les associations les plus significatives ont été observées pour l'OCDF et l'époxyde cis-heptachlore. La stratification plus fine de notre population de cas a montré un lien d'autant plus significatif en présence d'endométriose. Les mécanismes sous-jacents à ces associations restent toutefois à élucider, et plusieurs actions et projets sont prévus autour de ce modèle pour poursuivre ces recherches.

german.cano-sancho@oniris-nantes.fr

Esters organophosphorés

Une thèse soutenue sur l'évaluation de l'exposition de l'Homme

Melle Wafaa Halloum a reçu le grade de Docteur d'Oniris et de l'Université Libanaise le 31 janvier dernier, après avoir publiquement soutenu sa thèse relative à l'évaluation de l'exposition de l'Homme aux esters organophosphorés (OPE) via l'alimentation.



Cette famille de substances, considérée comme ré-émergente depuis que les retardateurs de flamme bromés subissent une pression réglementaire croissante, présente des applications dans les domaines des retardateurs de flamme et des plastifiants, notamment pour les matériaux plastiques au contact des aliments. Alors que de récentes études ont souligné le caractère ubiquitaire et le potentiel de perturbation endocrinienne des OPE, il convient de conduire une évaluation approfondie des risques associés à ces composés. Si l'ingestion de poussière semble être la voie majeure d'exposition, il apparaissait nécessaire de mieux caractériser la voie alimentaire, peu étudiée. Le défi majeur a consisté à développer une stratégie analytique dédiée à la quantification des OPE à l'état de traces dans des matrices alimentaires. Après sélection de la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse en tandem, la technique d'ionisation retenue pour chacun des 18 composés d'intérêt a été l'impact électronique, pour sa robustesse, ou l'ionisation chimique à pression atmosphérique pour sa spécificité. La préparation de l'échantillon retenue a quant à elle consisté en une extraction sélective par liquide pressurisé suivie d'une purification par chromatographie d'exclusion stérique. L'application de la méthode à des échantillons de poissons et denrées emballées a permis de mesurer des niveaux totaux inférieurs à 10 et 100 ng/g, respectivement. Une première exploitation des données sur poissons en termes d'évaluation quantitative de risque pour l'Homme a dévoilé des ratios de risques faibles au regard des données toxicologiques disponibles. Néanmoins, des données complémentaires sur l'exposition et la toxicologie seront indispensables pour conclure quant aux implications en termes de santé publique.

ronan.cariou@oniris-nantes.fr

Dernières Publications

- Cariou R, Omer E, Léon A, Dervilly-Pinel G, Le Bizet B. Screening halogenated environmental contaminants in biota based on isotopic pattern and mass defect provided by high resolution mass spectrometry profiling. *Analytica Chimica Acta* 2016;936:130-138.
- Laparré J, Kaabia Z, Mooney M, Sherry M, Le Bizet B, Dervilly-Pinel G. Impact of Storage Conditions on the Urinary Metabolomics Fingerprint. *Analytica Chimica Acta* 2017;951:99-107.
- Halloum W, Cariou R, Dervilly-Pinel G, Jaber F, Le Bizet B. APCI as an innovative ionization mode compared to EI and CI for the analysis of a large range of organophosphate esters using GC-MS/MS. *Journal of Mass Spectrometry* 2017;52:54-61.
- Antignac JP, Main KM, Virtanen HE, Boquien CY, Marchand P, Venisseau A, Guiffard I, Bichon E, Wohlfahrt-Veje C, Legrand A, Boscher C, Skakkebaek NE, Toppari J, Le Bizet B. Unique country-specific chemical signatures of persistent organic pollutants (POPs) in breast milk of French, Danish and Finnish women. *Environment Pollution* 2016;218:728-738.
- Ploteau S, Antignac JP, Volteau C, Marchand P, Venisseau A, Vacher V, Le Bizet B. Distribution of persistent organic pollutants in serum, omental, and parietal adipose tissue of French women with deep infiltrating endometriosis and circulating versus stored ratio as new marker of exposure. *Environmental International* 2016;97:125-136.
- Savchuk I, Morvan ML, Søbørg T, Antignac JP, Gemzell-Danielsson K, Le Bizet B, Söder O, Svechnikov K. Resveratrol inhibits steroidogenesis in human fetal adrenocortical cells at the end of first trimester. *Archives of Toxicology* 2016, In press.
- Marchand J, Martineau E, Guittou Y, Dervilly-Pinel G, Giraudeau P. Multidimensional NMR approaches towards highly resolved, sensitive and high-throughput quantitative metabolomics. *Current Opinion in Biotechnology* 2016;43:49-55.
- Bichon E, Guiffard I, Venisseau A, Lesquin E, Vaccher V, Brosseau A, Marchand P, Le Bizet B. Simultaneous determination of 16 brominated flame retardants in food and feed of animal origin by fast gas chromatography coupled to tandem mass spectrometry using atmospheric pressure chemical ionisation. *Journal of Chromatography A* 2016;1459:120-128.
- Rojas D, Dervilly-Pinel G, Cesbron N, Penot M, Sydor A, Prévost S, Le Bizet B. Selective Androgen Receptor Modulators: comparative excretion study of Bicalutamide in bovine urine and feces. *Drug Testing and Analysis* 2016 (DOI 10.1002/dta.2113).
- Cesbron N, Sydor A, Penot M, Prévost S, Le Bizet B and Dervilly-Pinel G. Analytical strategies to detect enobosarm administration in bovines. *Food Additives and Contaminants* 2016 (DOI/10.1080/19440049.2016.1258122).