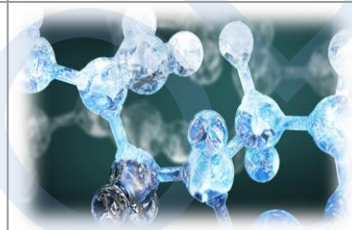


# FACE A L'EMERGENCE DE SUBSTANCES CHIMIQUES NOUVELLES DANS NOTRE ALIMENTATION

STRATEGIES GLOBALES ET FOCUS SUR LES ANABOLISANTS EN ELEVAGE

Jeudi 30 janvier 2020, Nîmes, France



**Bruno LE BIZEC**, PROF, Dr, HDR

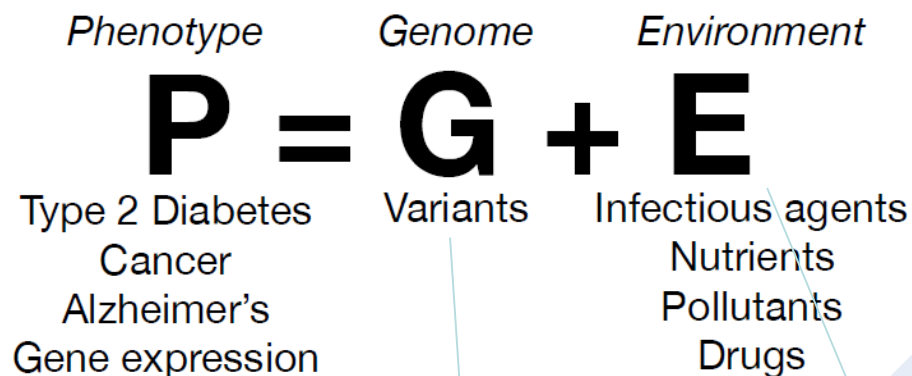
Laboratoire d'Étude des Résidus et Contaminants dans les Aliments  
ONIRIS - France - [www.laberca.org](http://www.laberca.org)



# 1. INTRODUCTION

## 1.1 Interactions entre génome et facteurs environnementaux

L'hérédité ne constitue qu'une fraction très minoritaire des maladies humaines

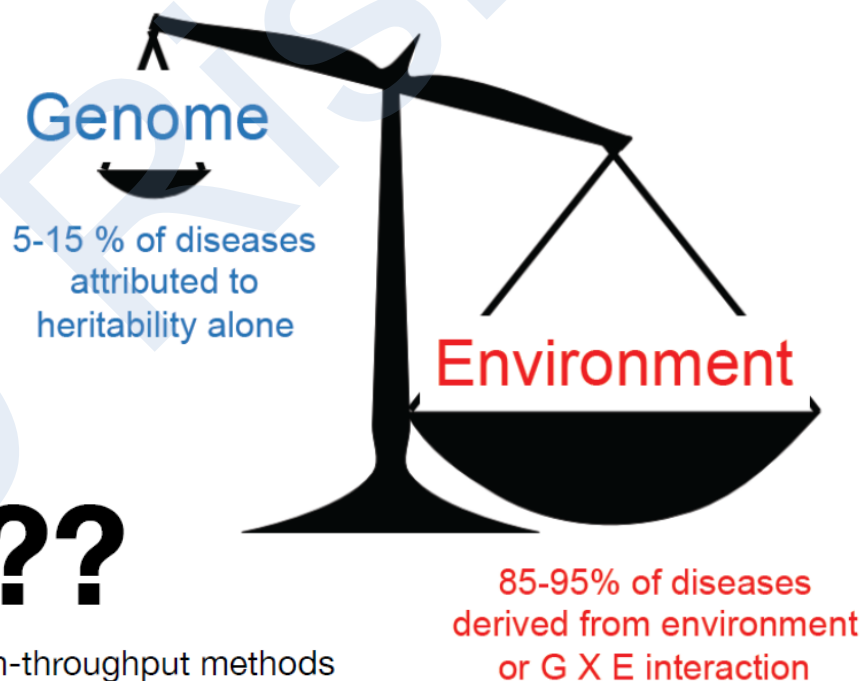


**G**

We are great at **G** investigation!

**E: ????**

We lack high-throughput methods and data to discover new **E** in **P**...

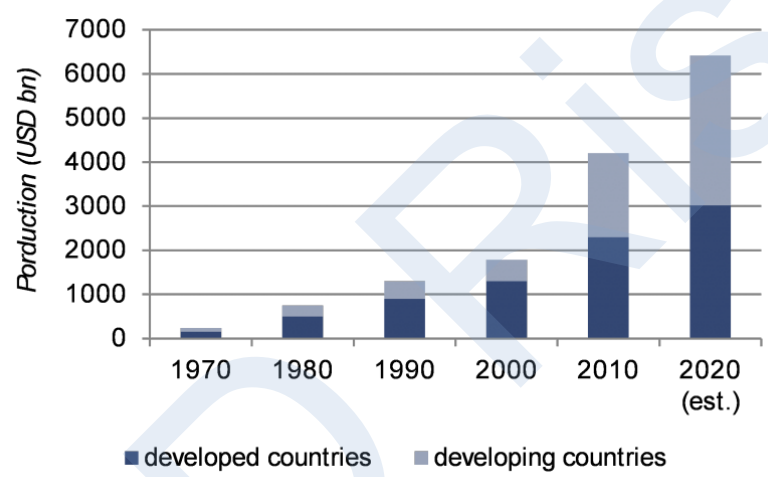
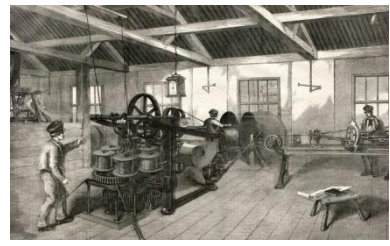


Les maladies chez l'Homme peuvent être expliquées par la combinaison de facteurs génétiques individuels et de facteurs non génétiques d'origine environnementale.

# 1. INTRODUCTION

## 1.2 Association entre production de substances chimiques, exposition et pathologies chez l'homme

### • Production mondiale de substances chimiques



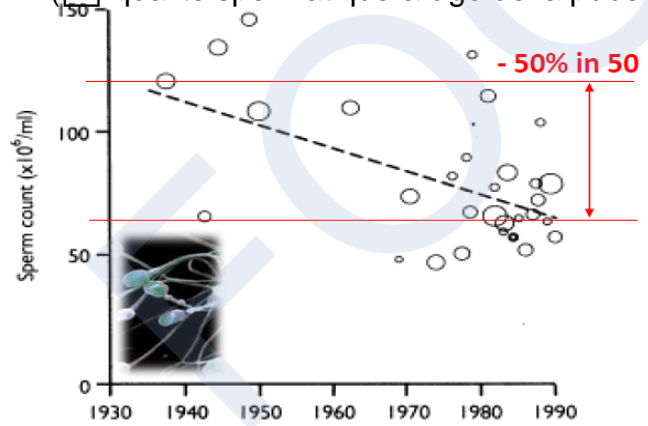
### • Evolution temporelle de certaines pathologies

Association  
Causalité



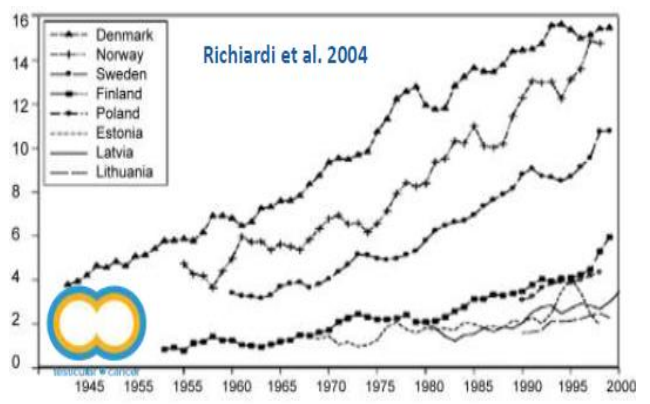
#### Reproduction & développement

(☐) qualité spermatique & âge de la puberté



#### Cancérologie

(☑) incidence cancer sein, prostate, testicule...



#### Métabolisme & système immunitaire

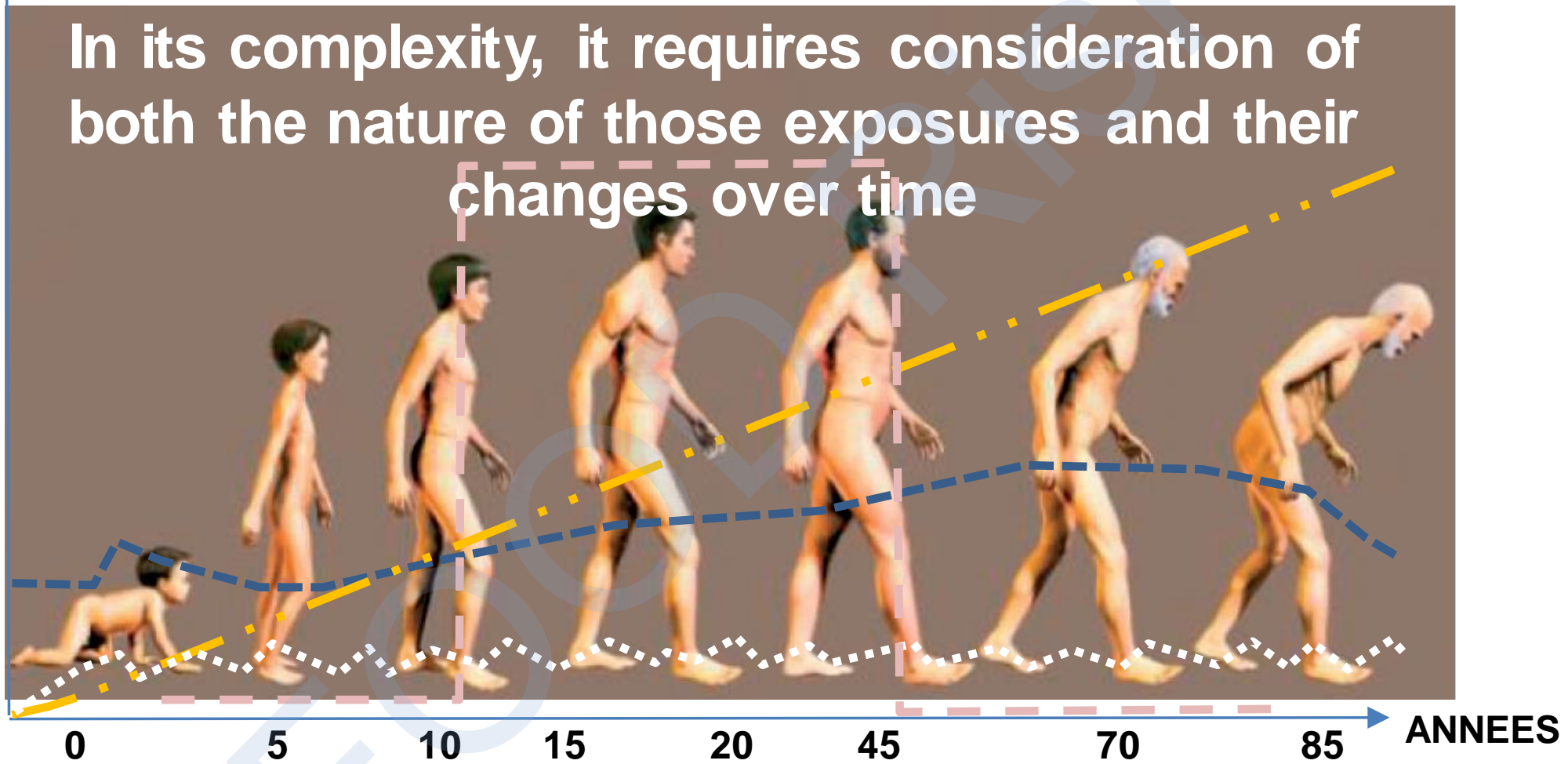
(obésité, syndrome métabolique, allergies...)



# 1. INTRODUCTION

## 1.3 Concept d'exposome

### EXPOSITION

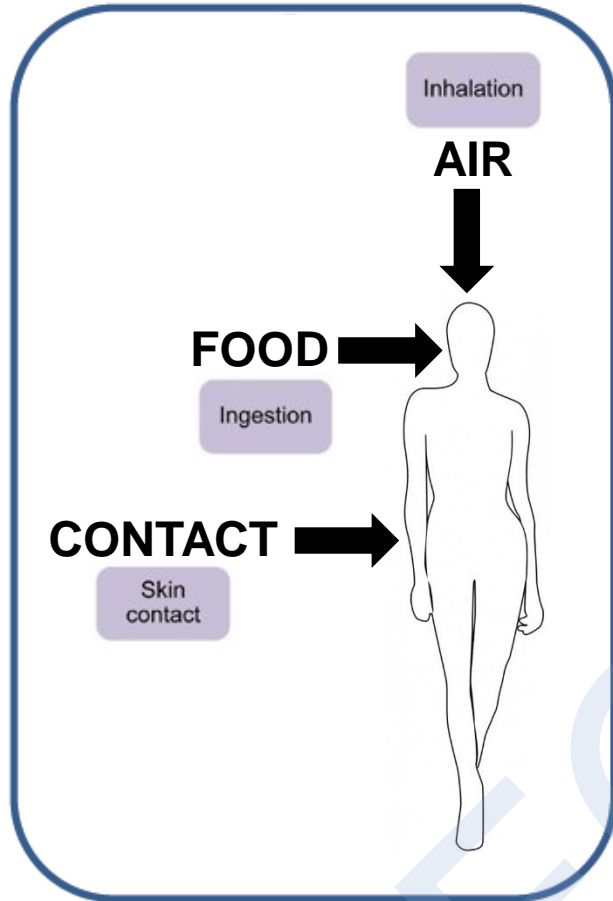


La notion d'exposome comprend chaque exposition à laquelle un individu est sujet de sa conception à sa mort [Wild, 2005].

# 1. INTRODUCTION

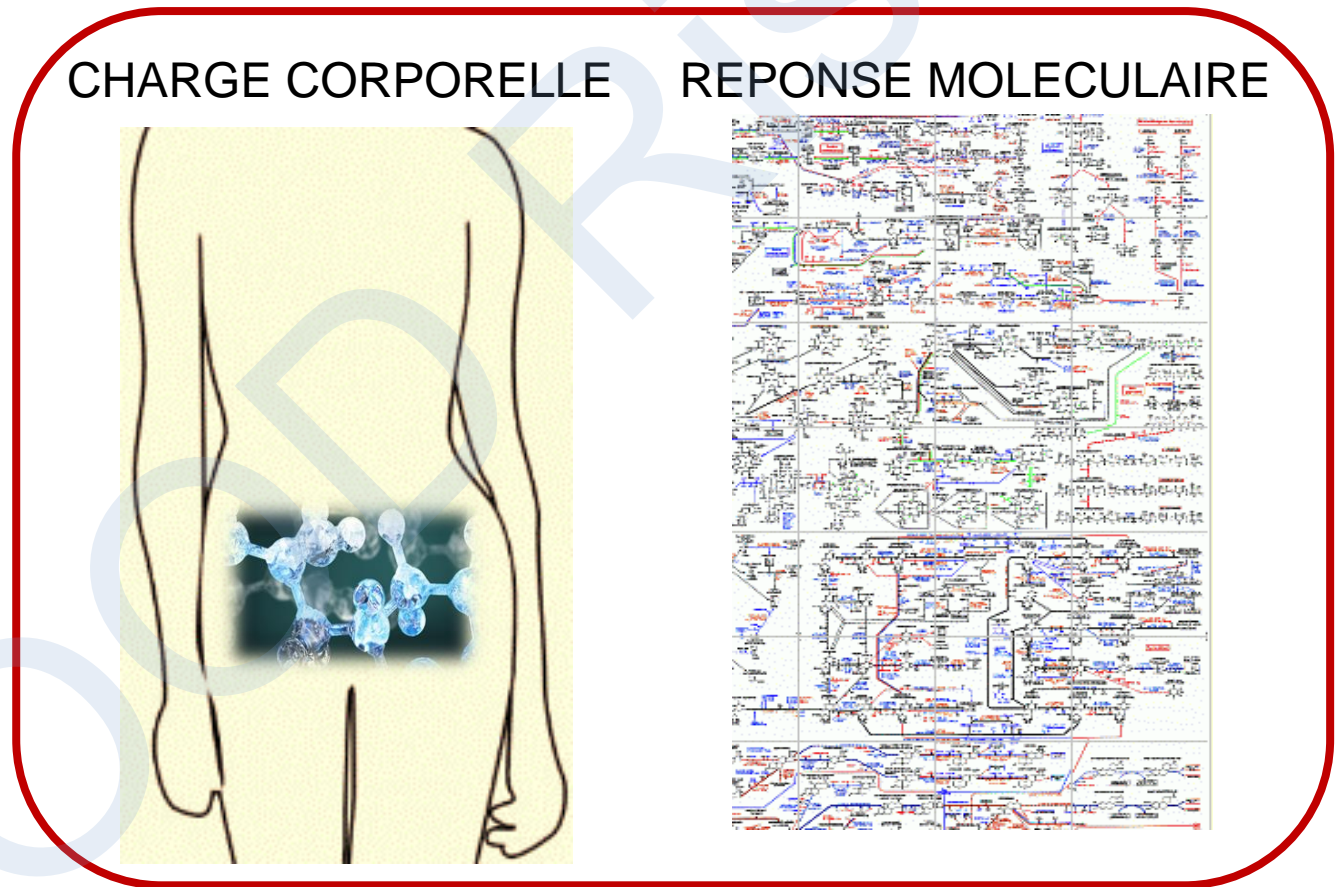
## 1.5 Des biomarqueurs d'exposition aux biomarqueurs d'effet

### EXPOSITION EXTERNE TOUTES VOIES



MARQUEURS  
D'EXPOSITION  
EXTERNNES

### EXPOSITION INTERNE & EFFETS



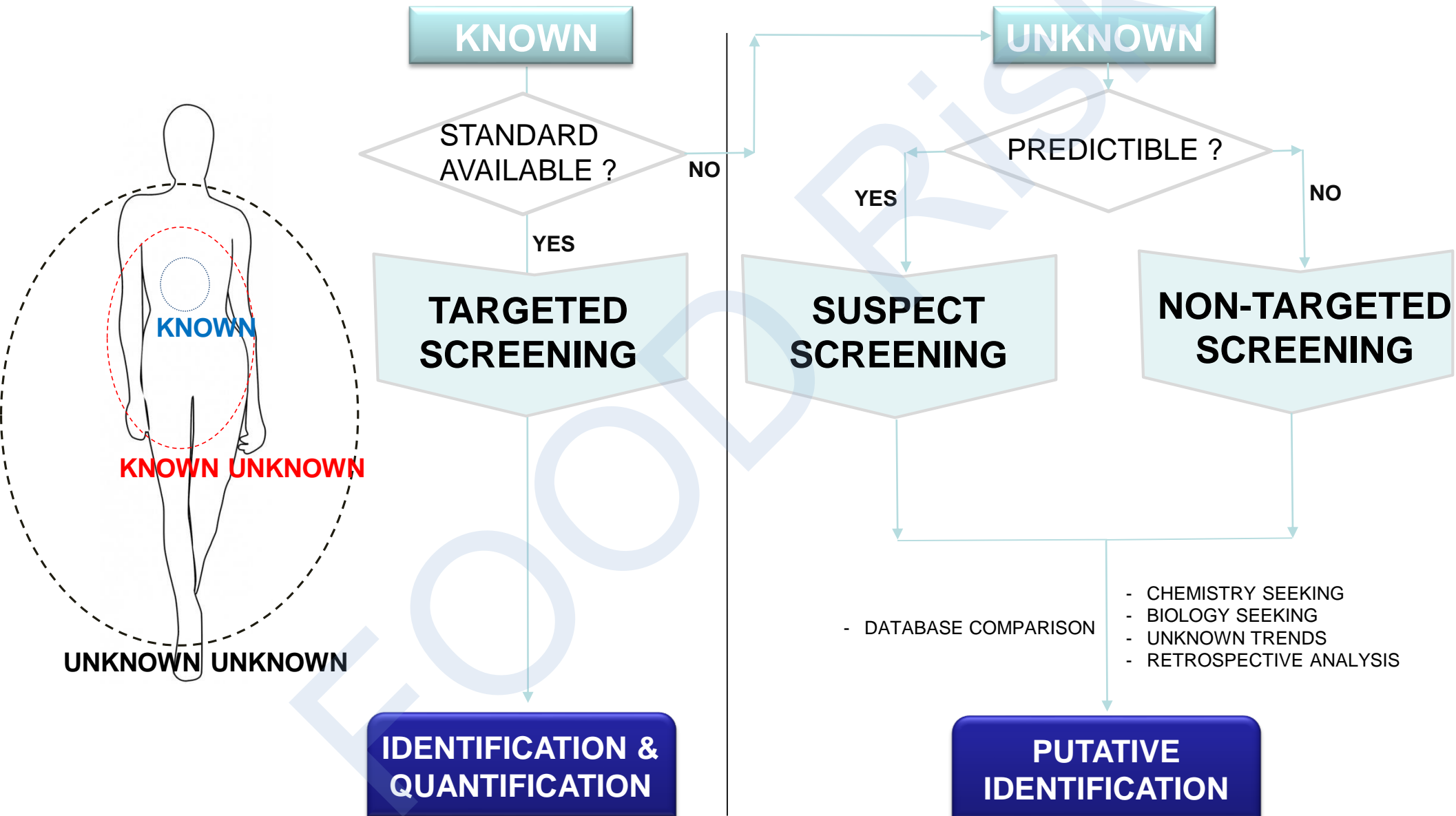
MARQUEURS  
D'EXPOSITION  
INTERNES

&

MARQUEURS  
D'EFFET  
INTERNES

# 1. INTRODUCTION

## 1.6 Différents cas de figure des substances connues à celles encore inconnues



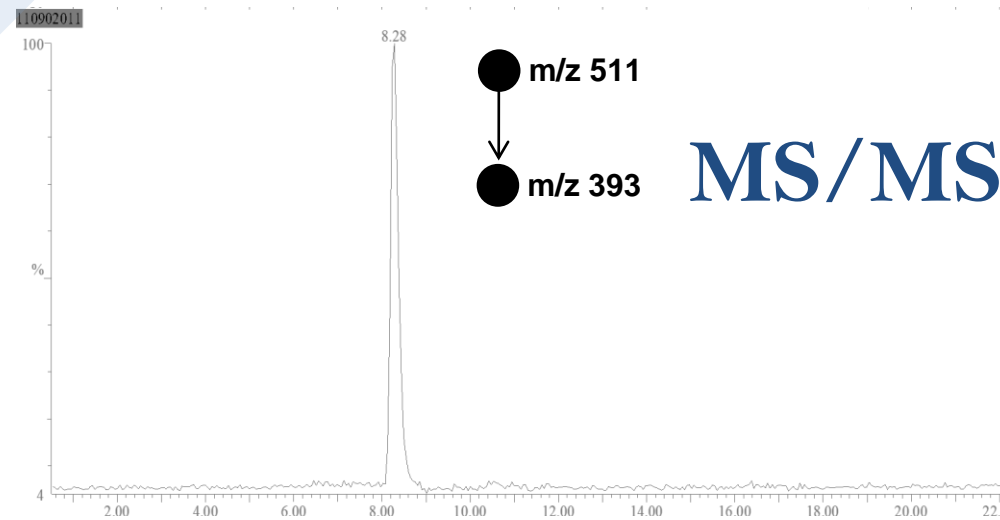
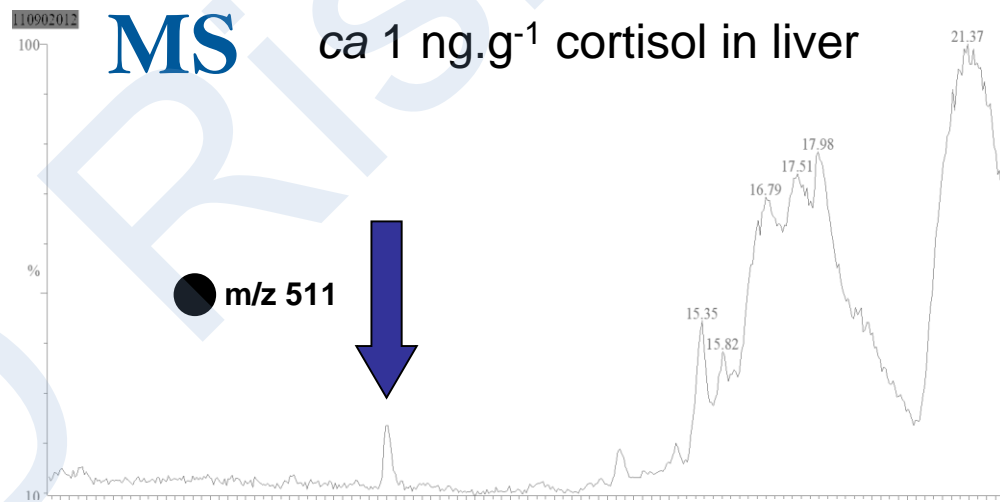
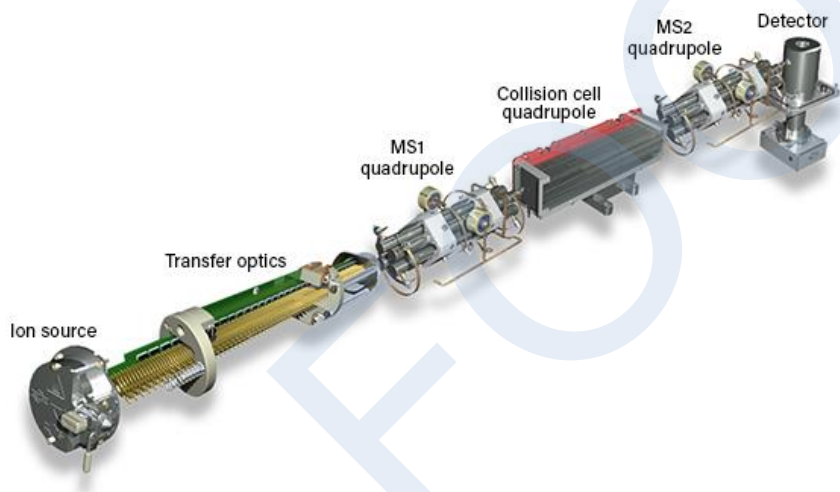
## 2. STRATEGIES ANALYTIQUES

### 2.1 Approches ciblées

**...ou l'art de rechercher et de caractériser ce qui est déjà connu et bien décrit**



**On trouve ce qu'on cherche**



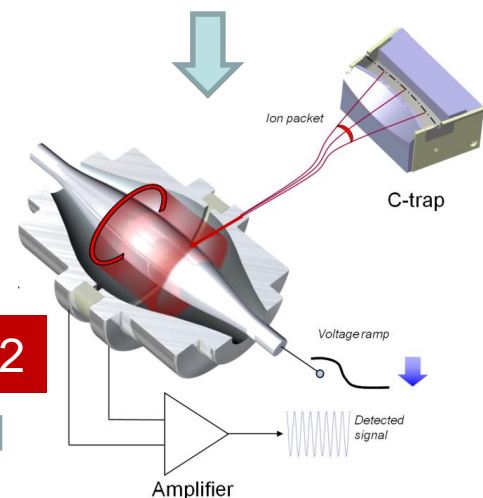
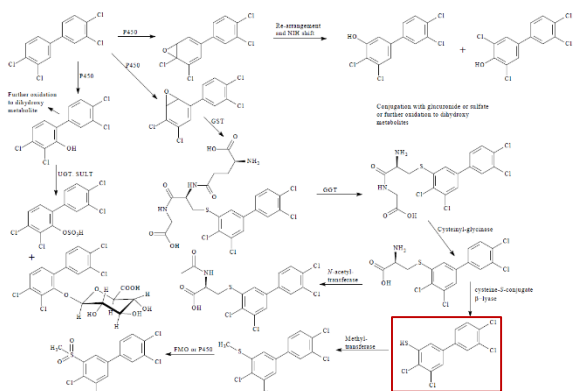
# 2. STRATEGIES ANALYTIQUES

## 2.3 Approches non ciblées type Suspect Screening

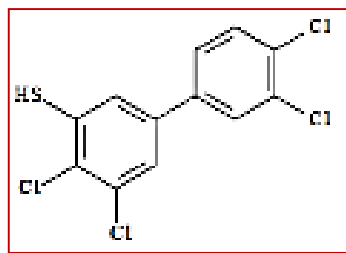
**...ou l'art de prédire *in silico* des signaux relatifs à des contaminants non recherchés, peu ou mal décrits... et de vérifier d'éventuelles correspondances avec des signaux mesurés**



**On est en mesure de trouver ce qu'on a imaginé**



**15892**



Database	01581	36001	15892	57621	85239
PubChem [32]	02972	56177	87580	66794	48123
ChemSpider [33]	97022	65380	91304	32853	99729
KEGG [34]	67583	01277	77815	60558	75920
MetaCyc [35]	26935	56306	38710	77239	47139
BRENDA [36]	21201	75983	35695	60517	14579
HMDB [37]	02628	26124	68322	01436	85994
CHEBI [38]	93635	69404	76323	33459	70041
UNPD [39]	08984	81320	03226	60959	78246
MINE [40]	04415	78662	28295	46513	92889
	13070	18401	14382	48262	53177
	53531	36891	29620	72532	47368
	87733	74995	61843	88472	15736
	47619	57452	92819	34401	48782
	94060	67951	28895	79309	91897

La construction des bases de données nécessite quelques *a priori* et conditionne la qualité des résultats et la pertinence de ces derniers



# 2. STRATEGIES ANALYTIQUES

## 2.4 Approches non ciblées type Non Targeted Screening (NTS)

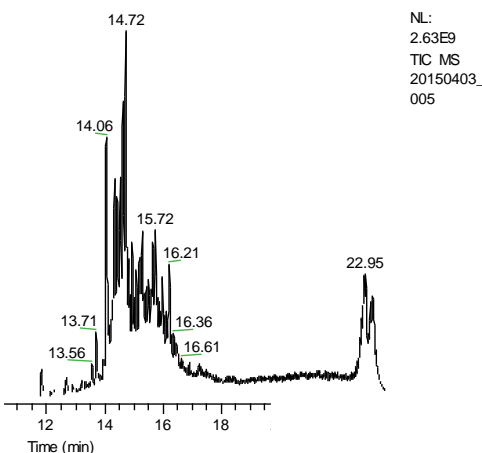
**...ou l'art d'aller chercher une aiguille dans une boîte de foin**

**On trouve ce qu'on ne connaissait pas et même ce qu'on ne cherchait pas**

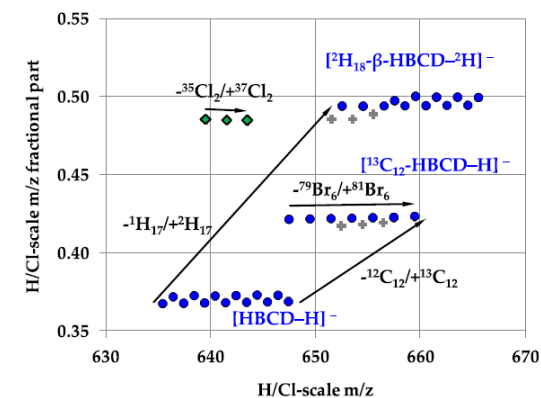
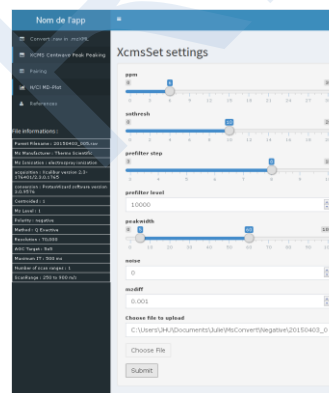
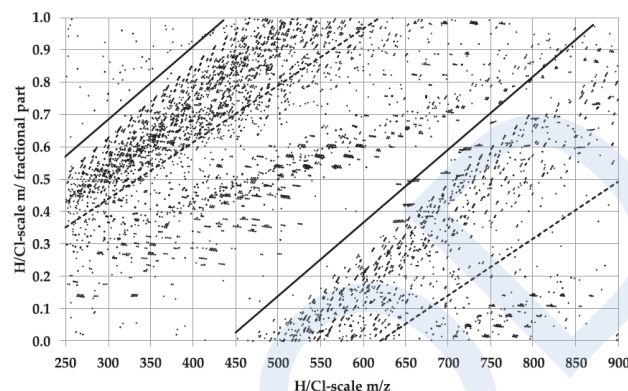


### Chemistry based

(look for particular signatures, e.g. Cl, Br, S)

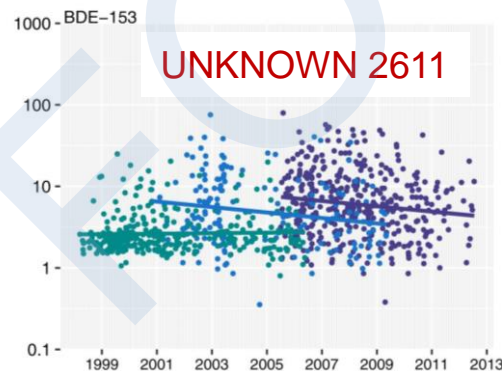


NL:  
2.63E9  
TIC MS  
20150403\_005



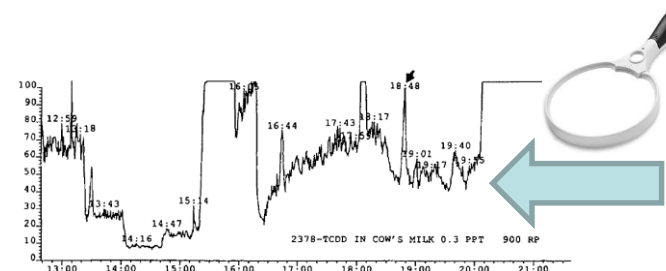
### Trends of unknown

(temporal trends)



### Retrospective data analysis

(post-exploitation of records)



### 3. APPLICATION AUX SUBSTANCES INTERDITES

#### 3.1 Cas des agonistes $\beta$ -adrénergiques interdits en élevage

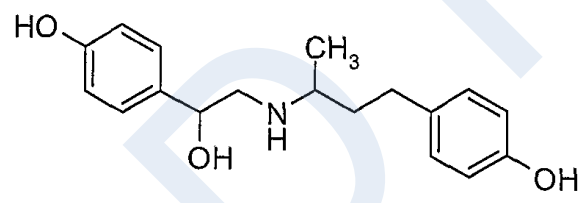
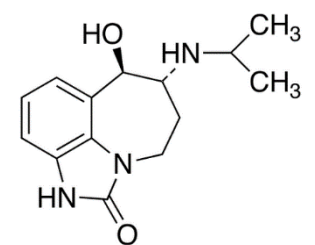
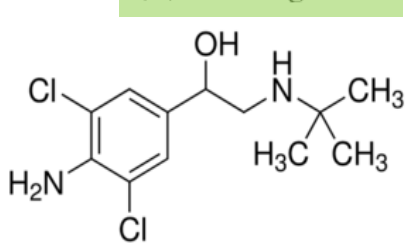


GROUP A — Substances having anabolic effect and unauthorized substances

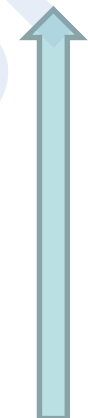
- (1) Stilbenes, stilbene derivatives, and their salts and esters
- (2) Antithyroid agents
- (3) Steroids
- (4) Resorcylic acid lactones including zeranol
- (5) Beta-agonists

Member States shall prohibit:

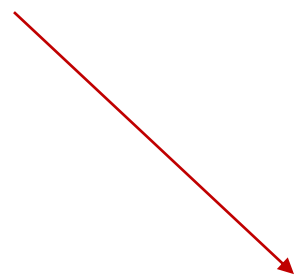
- (a) the administering to a farm or aquaculture animal, by any means whatsoever, of substances having a thyrostatic, oestrogenic, androgenic or gestagenic action and of beta-agonists;



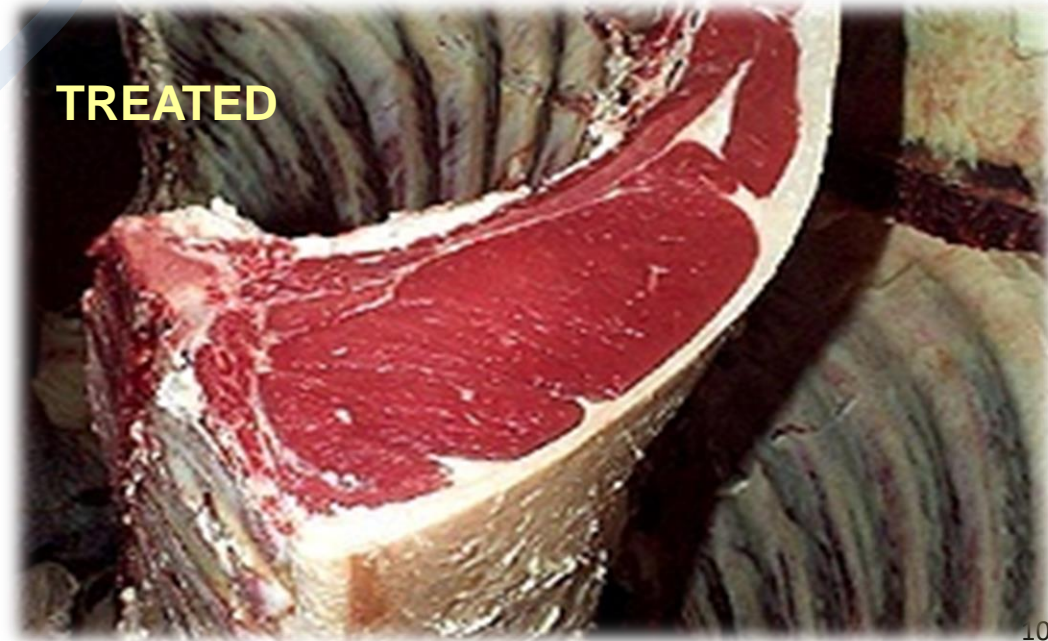
CAS



YEAR



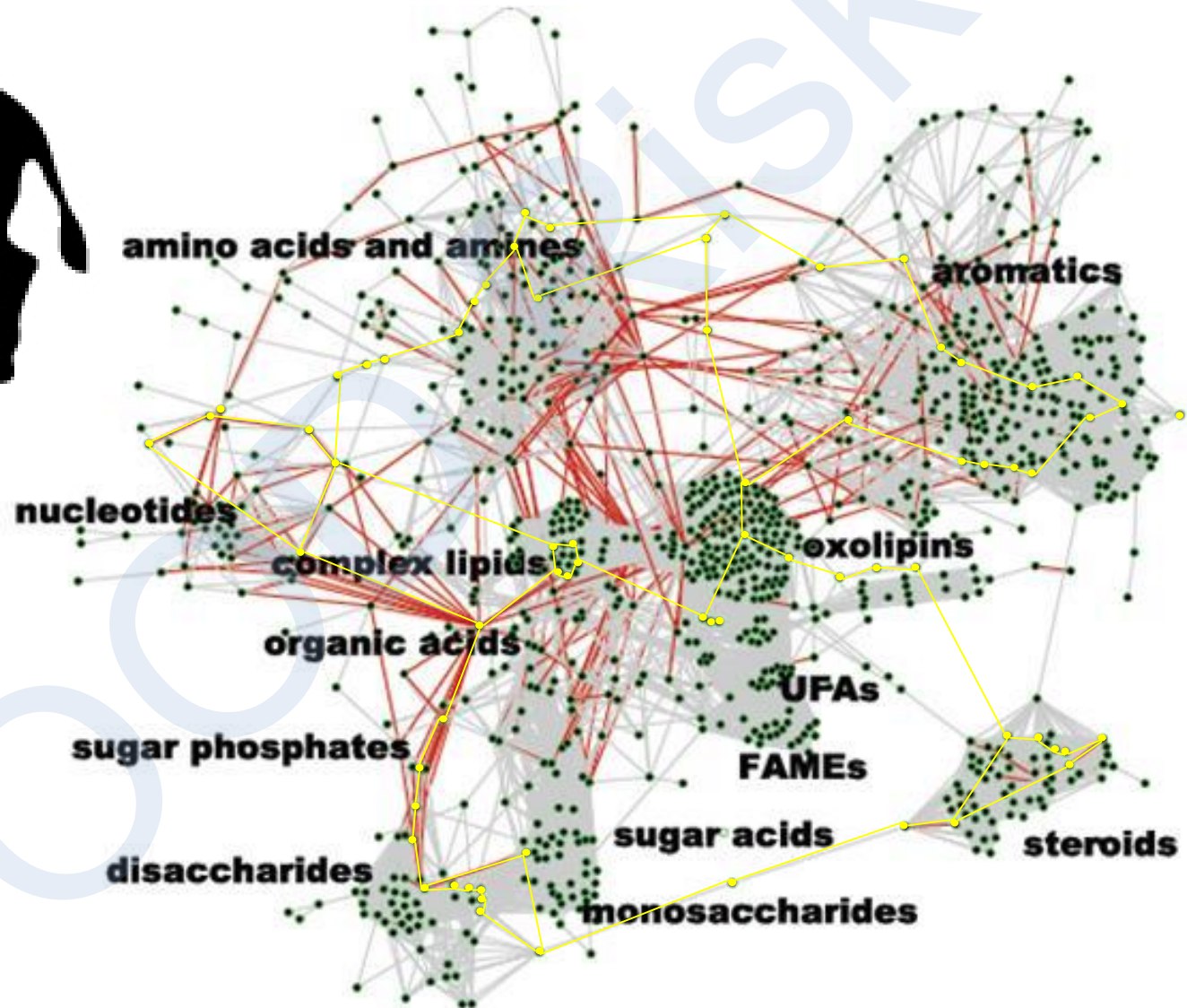
CONTROL



TREATED

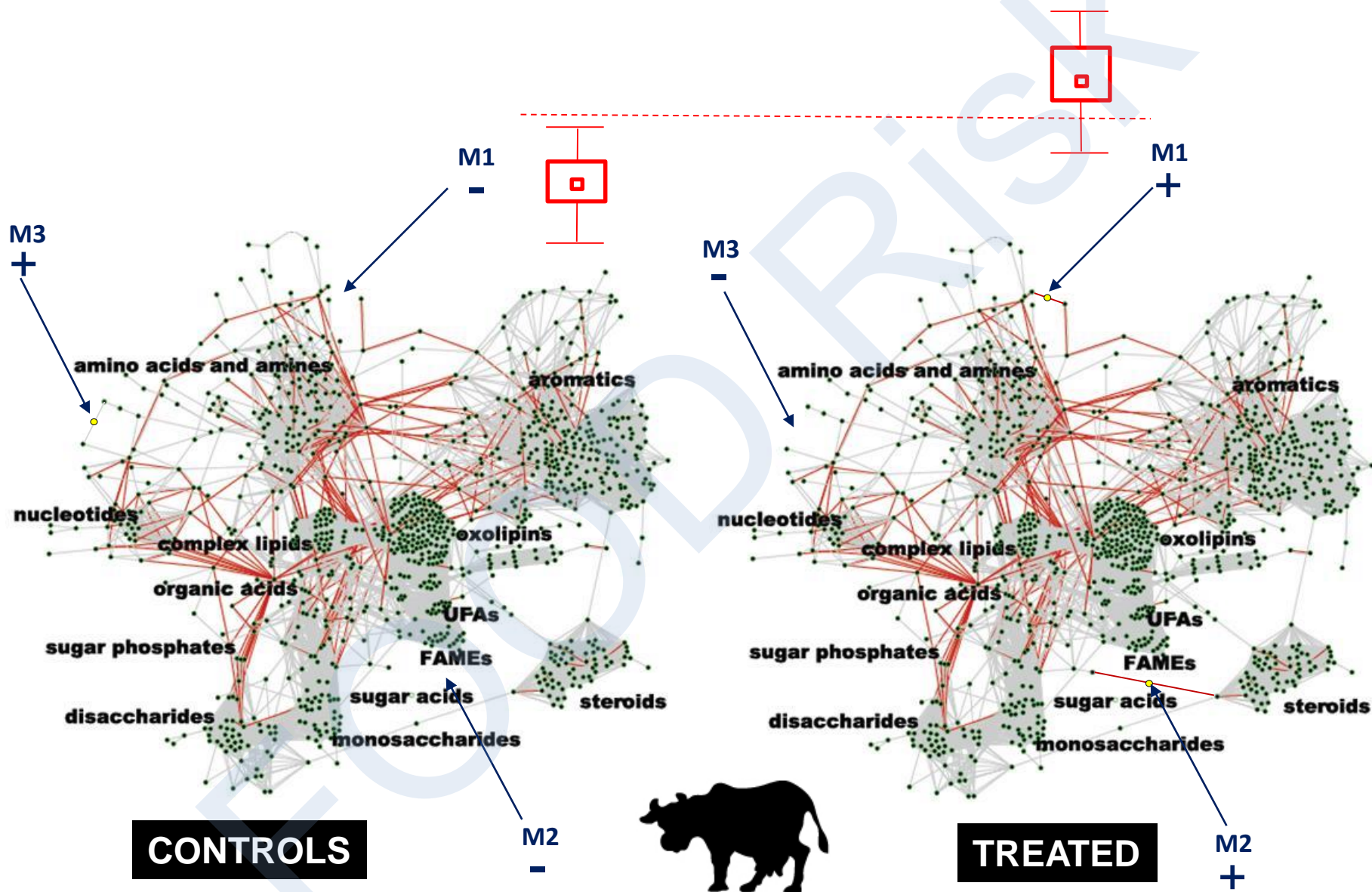
### 3. APPLICATION AUX SUBSTANCES INTERDITES

#### 3.2 Approches non ciblées appliquées aux marqueurs d'effet



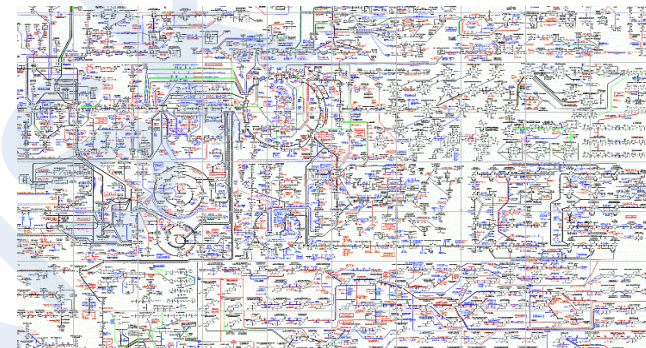
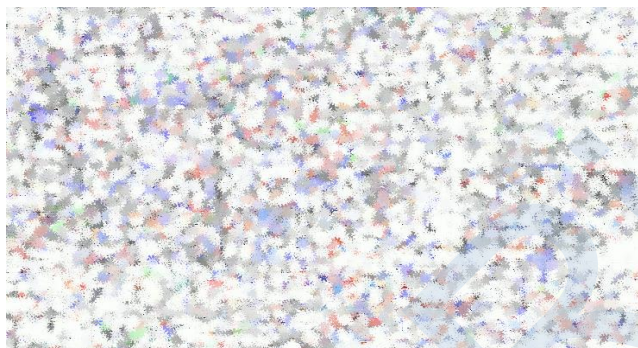
### 3. APPLICATION AUX SUBSTANCES INTERDITES

#### 3.3 Recherche par approches non ciblées de marqueurs signant l'effet biologique

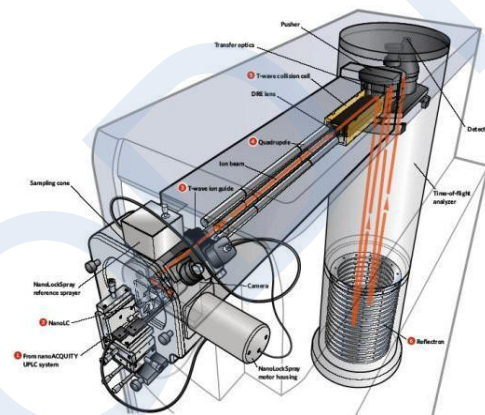


# 3. APPLICATION AUX SUBSTANCES INTERDITES

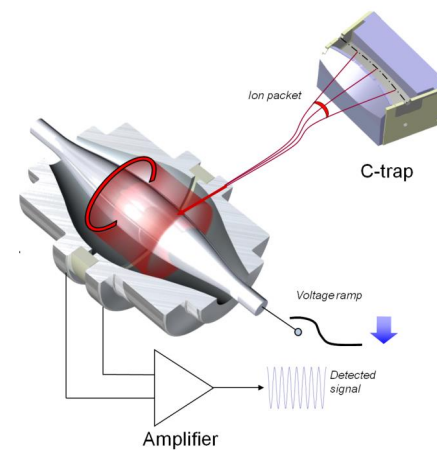
## 3.4 Approches analytiques non ciblées en mesure d'enregistrer les modifications métaboliques



QUADRIPOLE



TOF

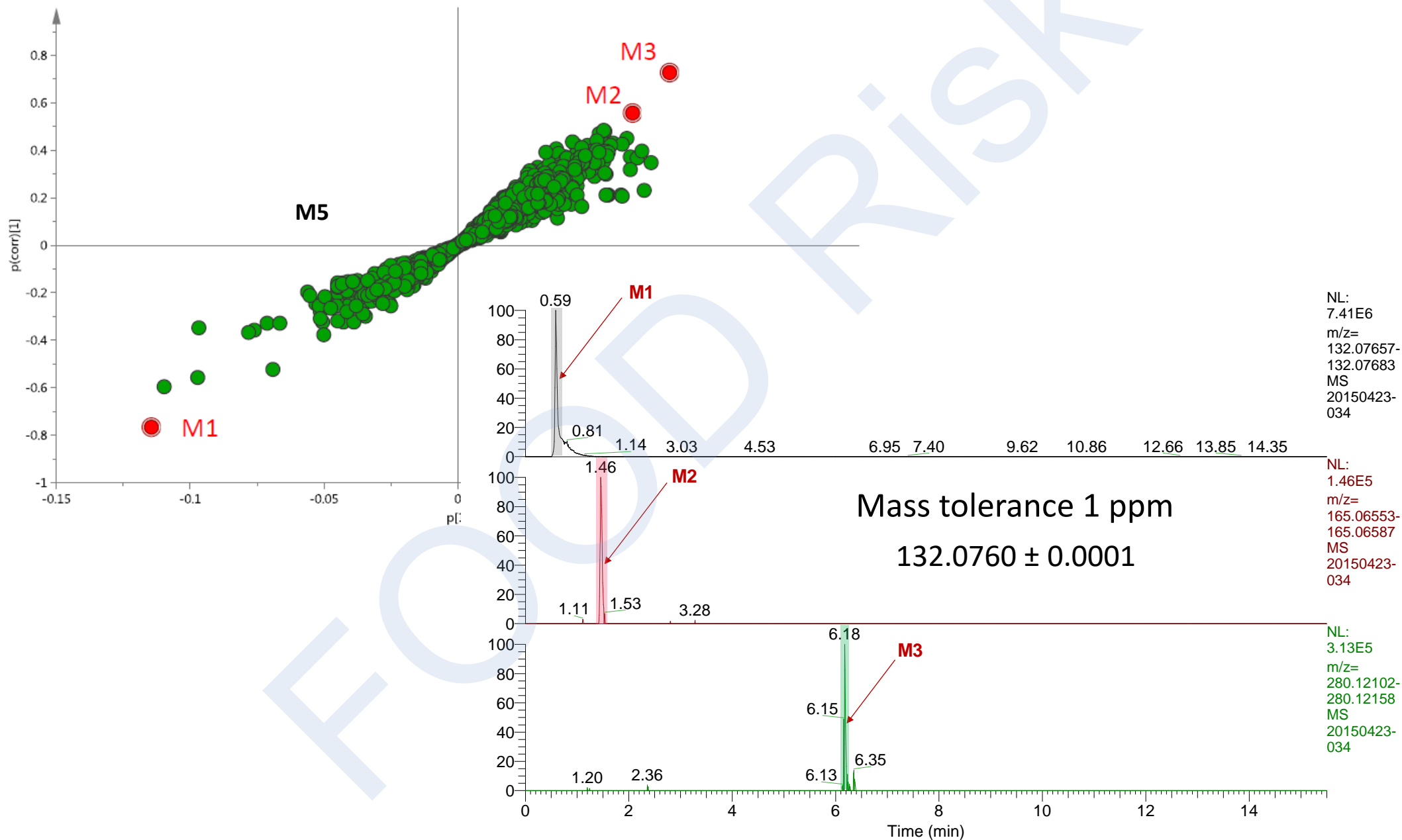


ORBITRAP



### 3. APPLICATION AUX SUBSTANCES INTERDITES


#### 3.5 Variables (marqueurs d'effet) pesant sur la différenciation des groupes et méthode d'analyse



# 3. APPLICATION AUX SUBSTANCES INTERDITES

## 3.6 Modèle à trois marqueurs d'effet – Validation expérimentale


**Experiment 1**



18 calves  
Holstein  
80 days old


CC(C)N(C)C(O)c1cc(Cl)cc(N)c1

Clenbuterol




21 days  
per os  
10 µg/kg bw

**Experiment 4**




3 cows  
Holstein  
>36 month old

- Clenbuterol
- Ractopamine
- Cocktail  
Clenbu + Racto



1 day  
per os  
1-200 µg/kg bw


**Experiment 3**



3 calves  
Holstein  
80 days old


**Low dose cocktail**

- Mabuterol
- Clenbuterol
- Cimaterol
- Zilpaterol
- Ractopamine



5 days  
per os  
1 µg/kg bw  
(each)


**Experiment 2**



17 calves  
Holstein  
80 days old


CC(C)N(C)C(O)c1cc(Cl)cc(N)c1

Clenbuterol



6 days  
per os  
5 µg/kg bw


**Experiment 5**



16 calves  
Friesian  
80 days old

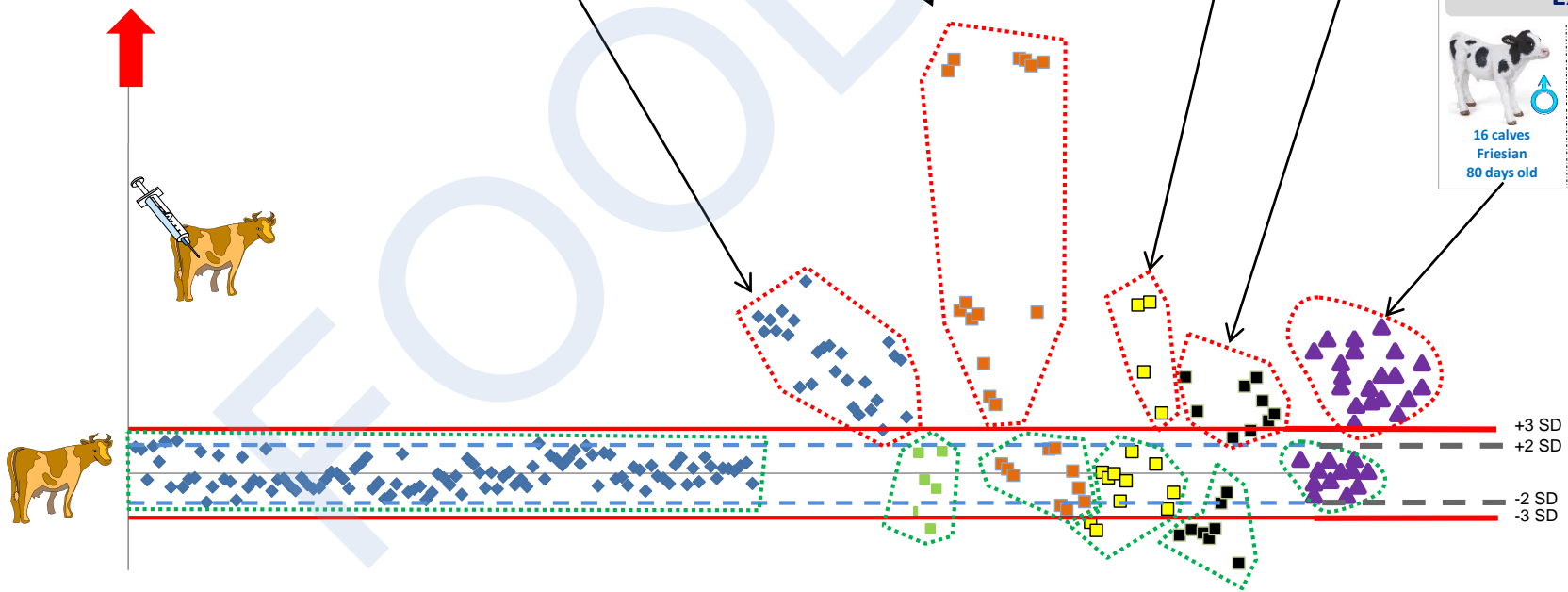
CC(C)N(C)C(O)c1cc(Cl)cc(N)c1

Clenbuterol



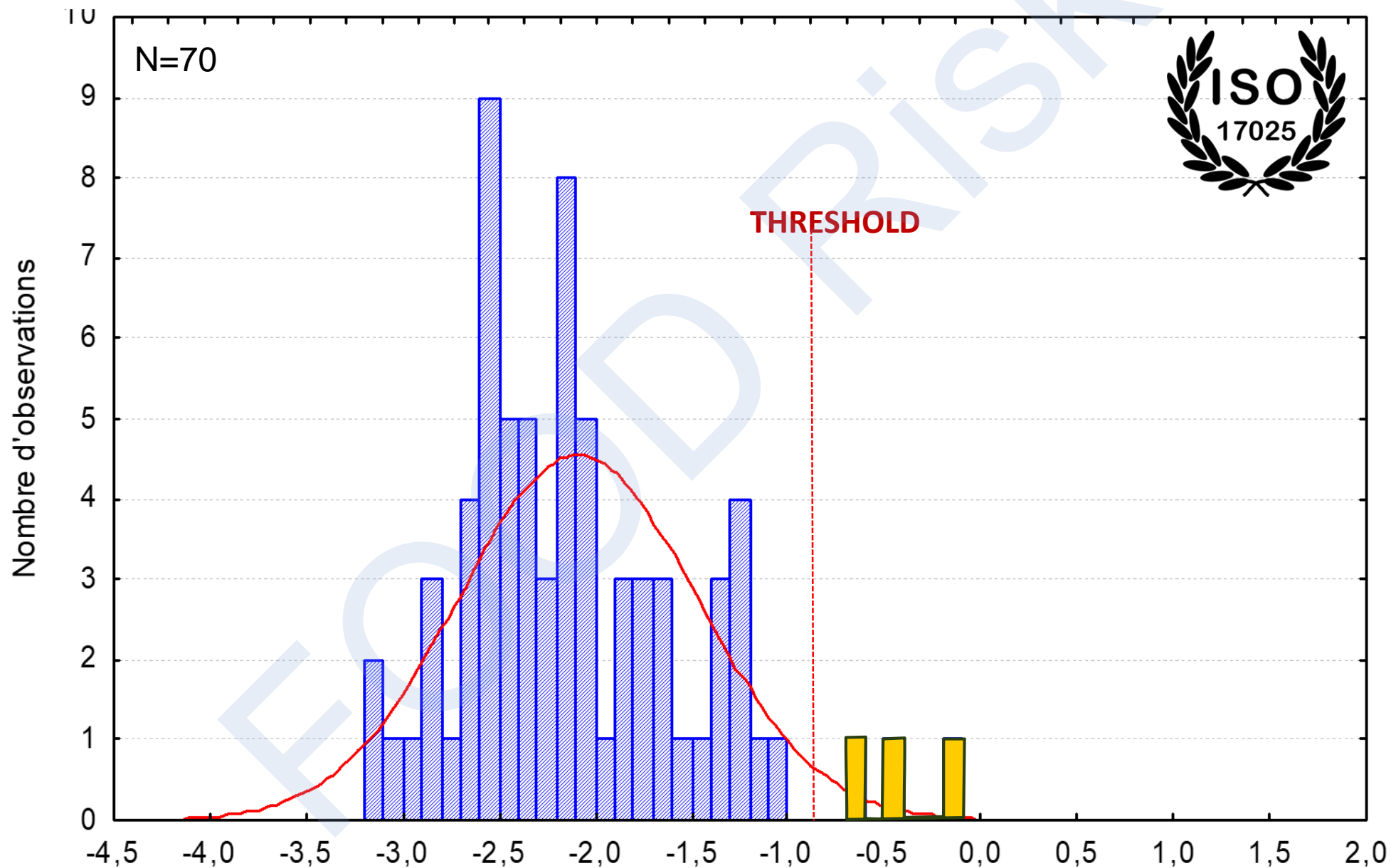
21 days  
per os  
8 µg/kg bw

$$y = -0.91 \times [M1] + 0.44 \times [M2] + 0.37 \times [M3]$$



### 3. APPLICATION AUX SUBSTANCES INTERDITES

3.7 Analyse tout venant, conformité et suspicion (FN <5% et FS <10%)



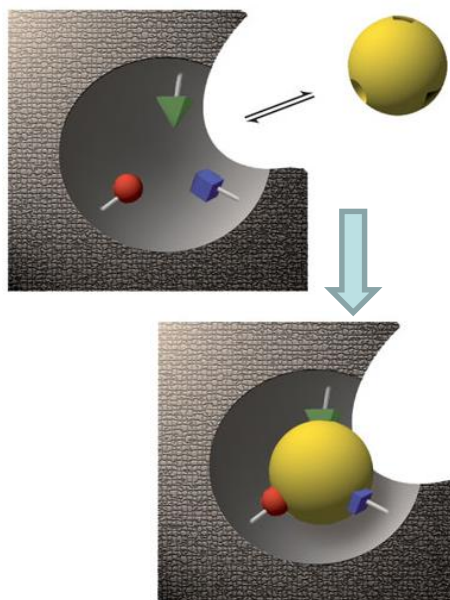


# 3. APPLICATION AUX SUBSTANCES INTERDITES

## 3.8 Recherche d'émergence sur les échantillons suspects

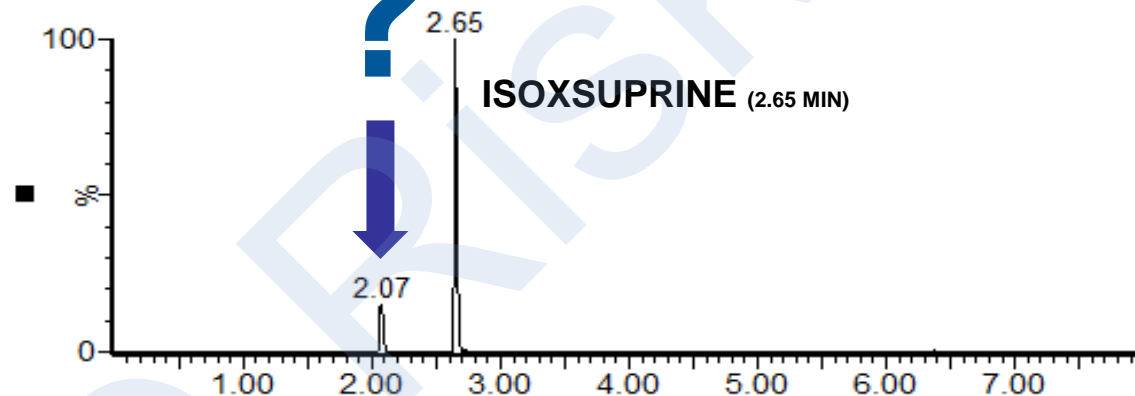


MIP

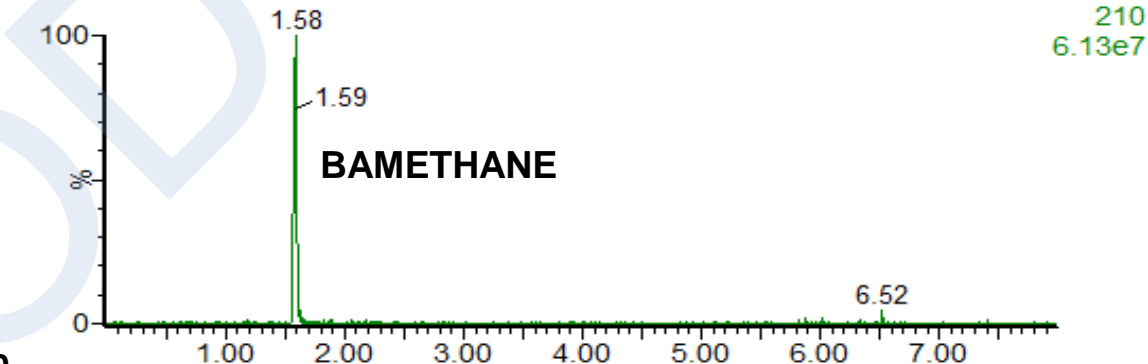


AJOUT

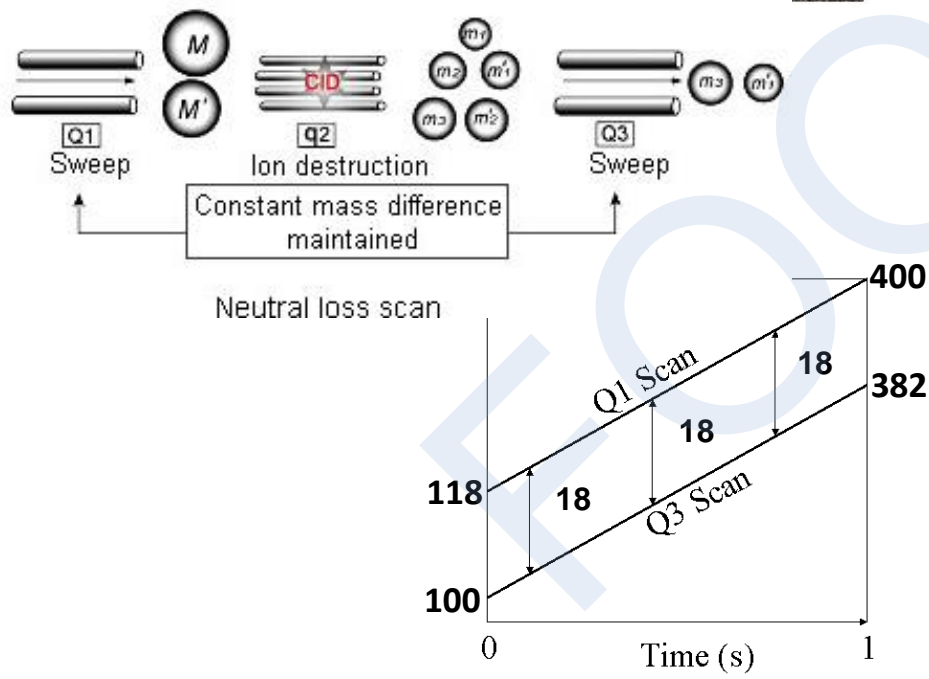
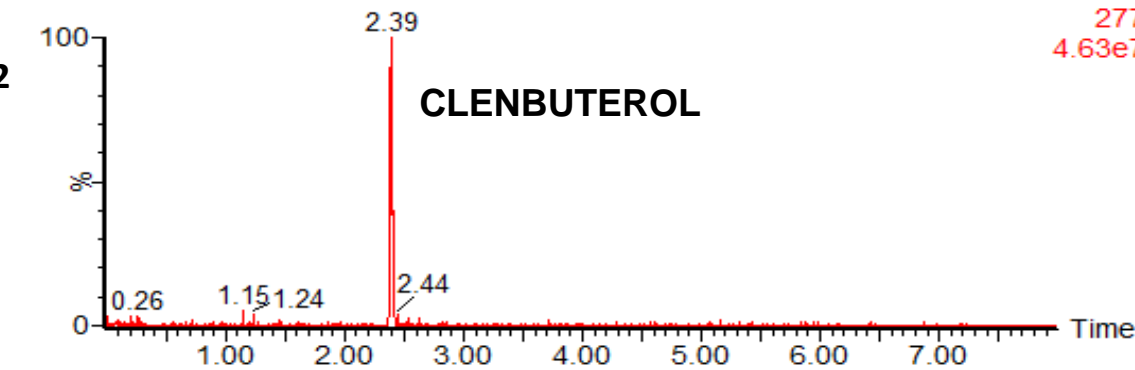
29061007



29061007



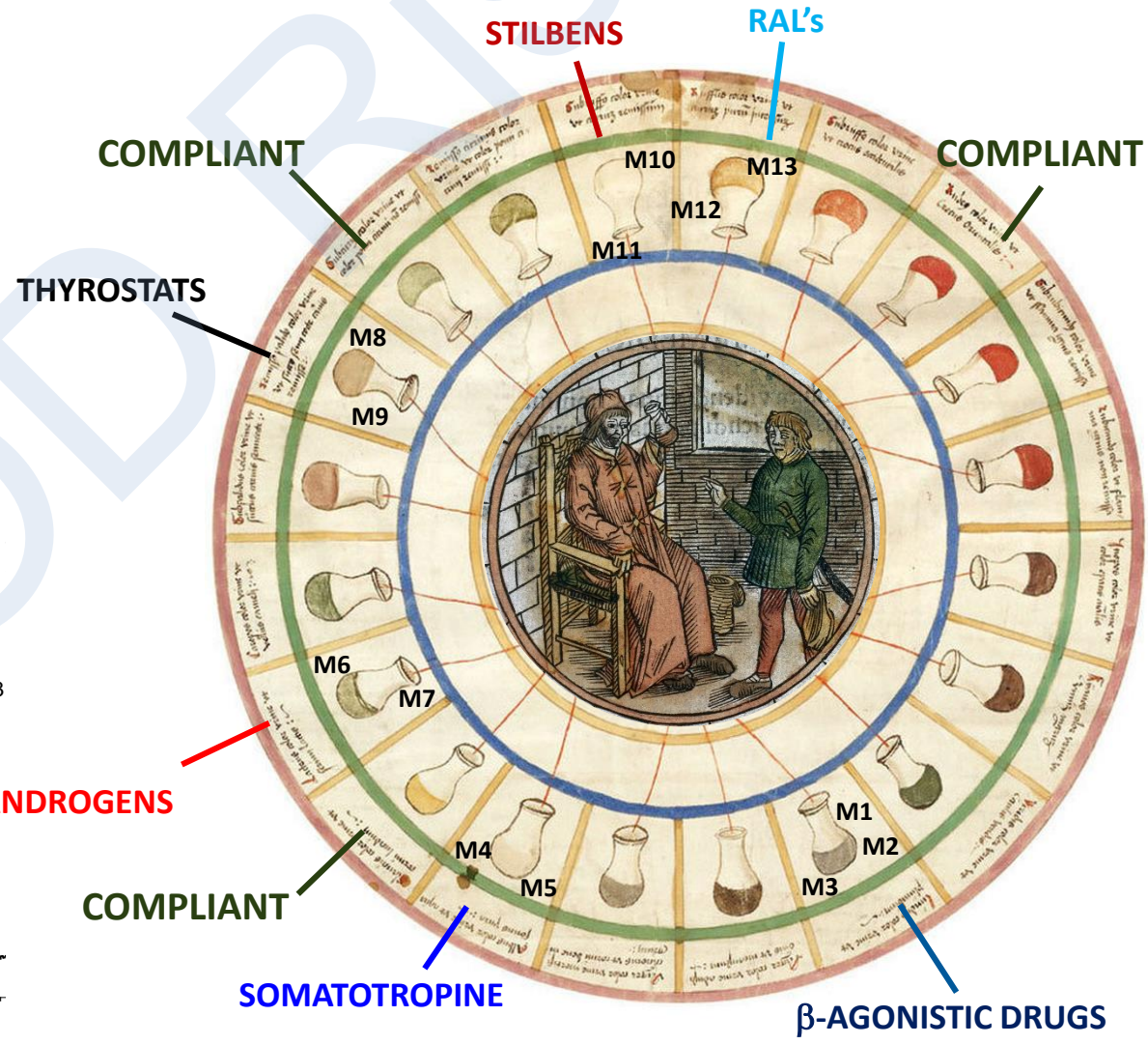
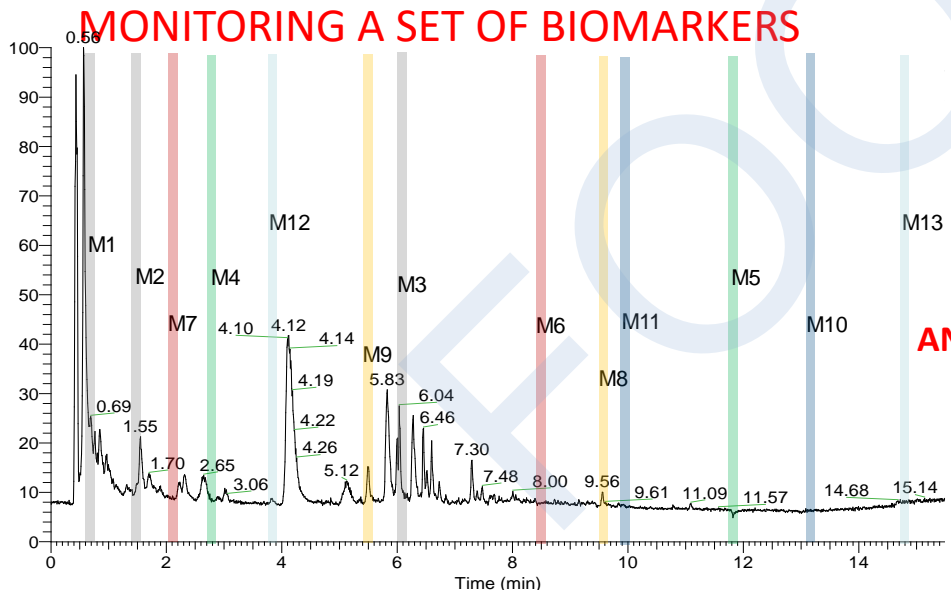
29061007



# 3. APPLICATION AUX SUBSTANCES INTERDITES

## 3.9 Prolongement du modèle à l'ensemble des familles d'anabolisants

This urine **wheel** was published in 1506 by Ullrich Pinder, in his book *Epiphanie Medicorum*. It describes the possible colors, smells and tastes of urine, and uses them to diagnose disease.



# CONCLUSIONS

---

A.

La COMPLEMENTARITE des APPROCHES CIBLEES et NON CIBLEES PERMETTRA d'ASSURER de MANIÈRE EFFICACE EVALUATION et GESTION des RISQUES et d'ANTICIPER la SURVENUE de SUBSTANCES NOUVELLES

B.

La BIO-INFORMATIQUE BOULEVERSE les STRATEGIES ACTUELLES en AUTORISANT la CONSTRUCTION *IN SILICO* de BANQUES de DONNEES PERMETTANT de REVELER l'EXPOSITION à des SUBSTANCES EMERGENTES

C.

Les APPROCHES METABOLOMIQUES CHANGENT en PROFONDEUR les STRATEGIES ACTUELLES par le SUIVI des MARQUEURS d'EFFET en LIEU et PLACE des RESIDUS DIRECTS de la SUBSTANCE



International  
Symposium

dioxin  
2020

Nantes  
FRANCE

30 August › 4 September 2020

**CITÉ DES CONGRÈS**

**CHAIR : Prof. Bruno LE BIZEC**

