



CARACTÉRISER L'EXPOSITION DE L'HOMME AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS EN PÉRIODE PÉRINATALE: CHALLENGES ET APPLICATIONS

Jean-Philippe ANTIGNAC



Philippe Marchand, Ronan Cariou,
 Yoann Deceuninck, Bruno Veyrand,
 Anaïs Venisseau, Emmanuelle Bichon,
 Ingrid Guiffard, Fabrice Monteau,
 Bruno Le Bizec

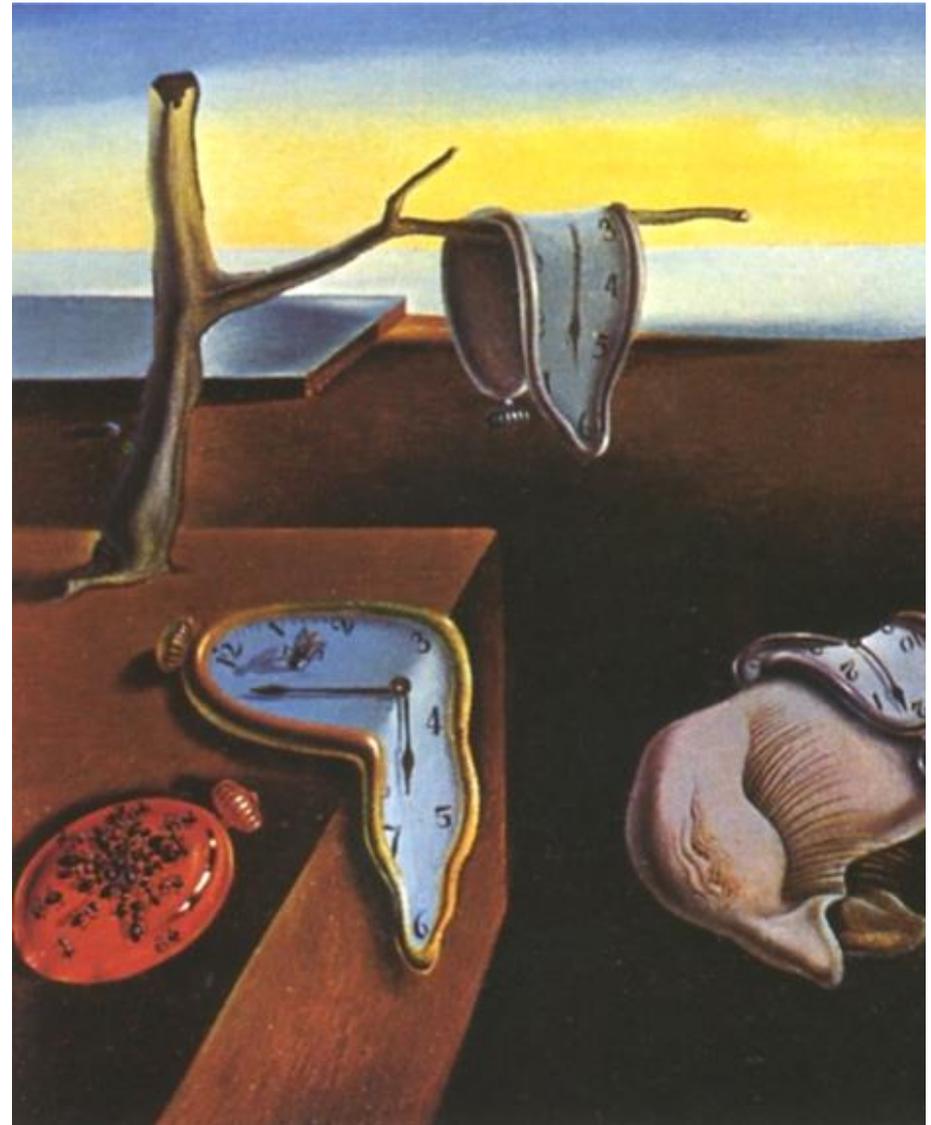
Laboratoire d'Étude des Résidus et Contaminants dans les Aliments (LABERCA)

USC INRA 1329, Oniris, LUNAM Université

BP 50707, 44307 Nantes Cedex 3, France - www.laberca.org



- Introduction
- Elements de méthodologie
- Résultats de recherche
- Conclusion





Ministère de l'Agriculture (DGAL)

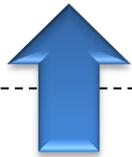
Laboratoire National de référence (LNR)



Résidus

Contaminants

Utilisation de la connaissance



Recherche amont



UMR

N°1329



ALIM H



UPSP

N°95995302

Ministère de l'Agriculture (DGER)



1150m²

55 collaborateurs

Dissémination

Formation initiale



Formation continue



Expertise publique



L'ÉTUDE DES RÉSIDUS ET CONTAMINANTS CHIMIQUES DEPUIS LEURS SOURCES JUSQU'À L'HOMME ET SA DESCENDANCE

ENVIRONNEMENT



AGRICULTURE

Filières végétales



Filières animales



AGROALIMENTAIRE

Procédés de fabrication



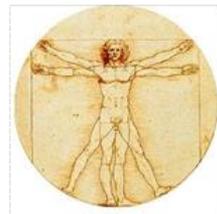
ALIMENTATION

Denrées alimentaires d'origine animale



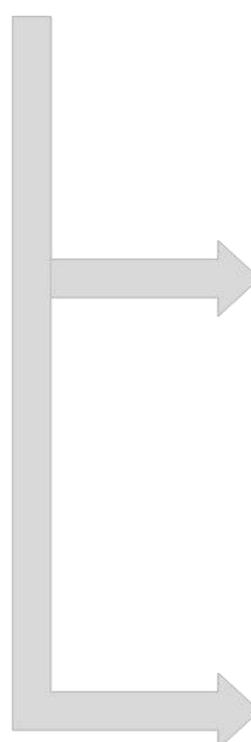
BIOMONITORING

Population générale, femme enceinte, fœtus, nouveau-né



SANTÉ HUMAINE

Perturbation endocrinienne
Stéroïdogénèse, reprod. et dévt.,
cancers hormono-dépendants

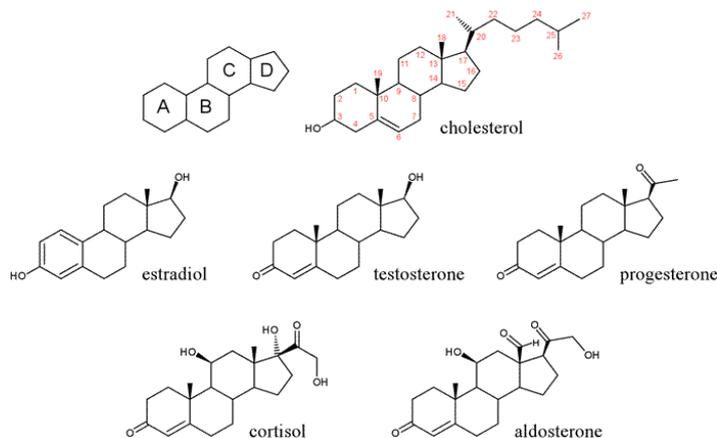




Exposition aux dangers chimiques organiques alimentaires



Perturbation endocrinienne au niveau du stéroïdome



Impact sur la santé humaine



Clés de priorisation = exposition alimentaire, caractère PE, couvrir les ≠ composantes de l'exposome

- Persistants (POPs) : dioxines, polychlorobisphényles (PCBs), pesticides organochlorés (OCs) retardateurs de flamme polybromés (PBDE, HBCD, TBBPA)
- Semi-persistants : substances polyfluoroalkylées (PFAS)
- Non persistants : bisphénols, phtalates

Élément de lien entre exposition et effet, de cohérence/priorisation des sujets abordés, et différenciant en terme de compétence

- Guide de priorisation des substances d'études (PE a activité (anti)androgénique/estrogénique)
- Guide de priorisation des cibles biologiques d'étude (Reproduction/dévt, cancers hormono-dépendants)
- Hypothèse : une des clés permettant de passer du descriptif vers l'explicatif quant au lien exposition-santé

Structuration des sujets couverts selon les périodes d'exposition et d'effet mesuré concernées

- Période périnatale
- Age adulte

Des sous-population particulièrement sensibles vis-à-vis du risque chimique

Parce que particulièrement exposées



- De part une alimentation particulière
- Occupationnellement / professionnellement



Lait Maternel

Parce que particulièrement vulnérables



- Stades critiques du développement :
- Puberté
 - Période périnatale
 - Période foétale

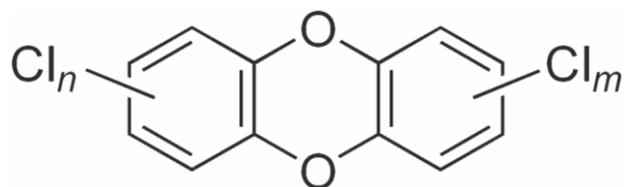
Vecteur d'exposition directe
du nourrisson allaité

+

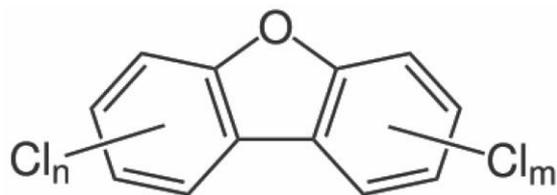
Indicateur de l'imprégnation
de la mère et donc du fœtus



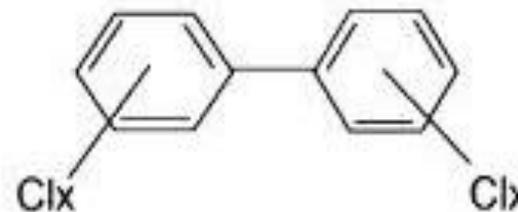
Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxin (PCDDs)

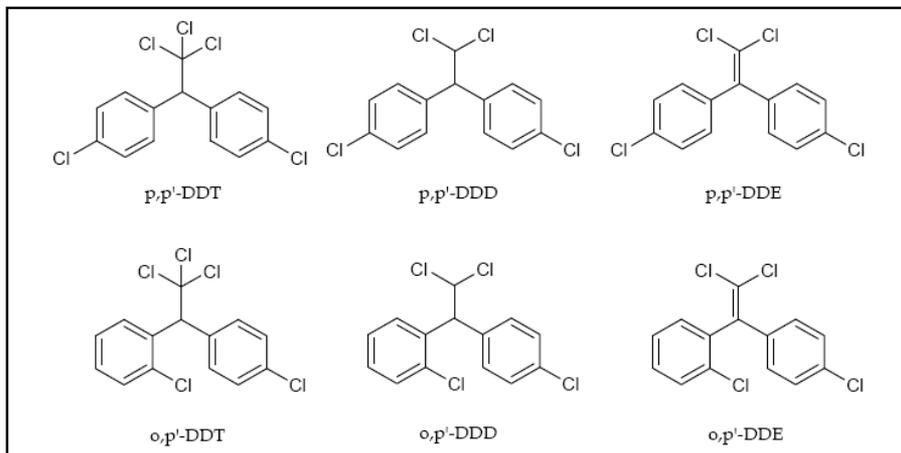


Polychlorinated dibenzofurans (PCDFs)

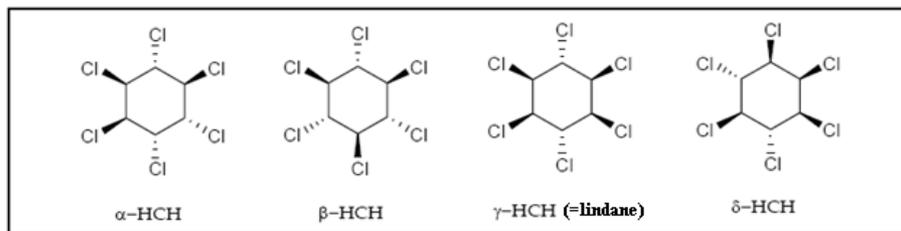
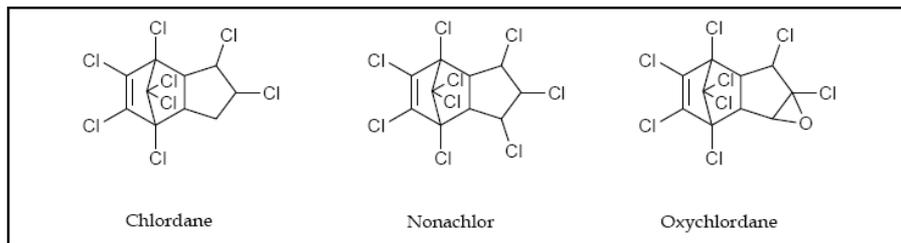


Polychlorinated biphenyls (PCBs)

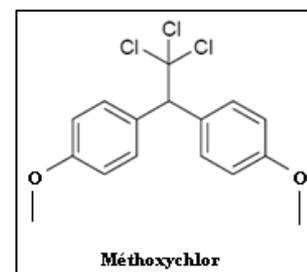
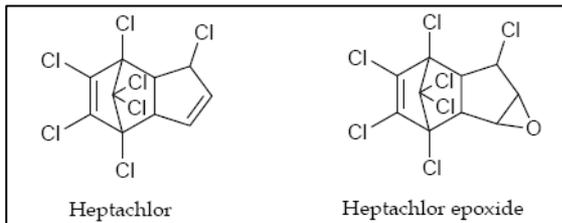
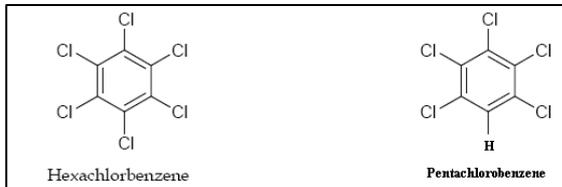




dichlorodiphenyltrichloroethane analogues

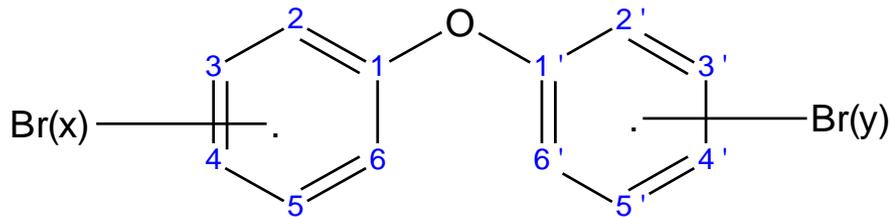


hexachlorocyclohexane isomers

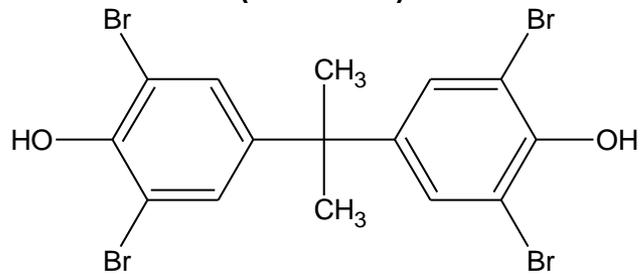


hexachlorobenzene (HCB)
pentachlorobenzene
α -HCH
β -HCH
γ -HCH
δ -HCH
α -chlordane
γ -chlordane
cis-nonachlore
trans-nonachlore
oxychlordane
heptachlore
cis-heptachlore epoxyde
trans-heptachlore epoxyde
aldrine
dieldrine
endrine
endrine cétone
endrine aldéhyde
α -endosulfan
β -endosulfan
endosulfan sulfate
p,p'-DDT
o,p'-DDT
p,p'-DDE
o,p'-DDE
p,p'-DDD
o,p'-DDD
méthoxychlore
mirex
chlordécone

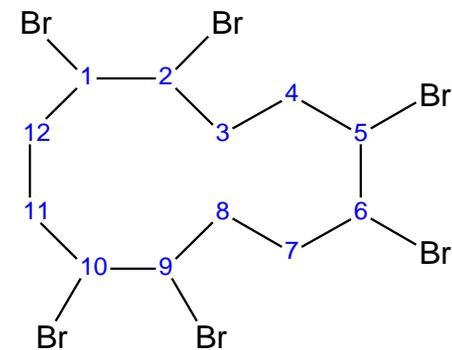
Polybrominated diphenylethers
(PBDE)



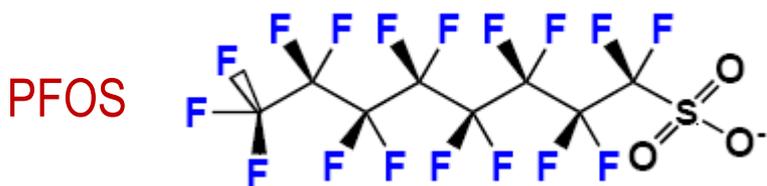
Tetrabromo-bisphenol-A
(TBBP-A)



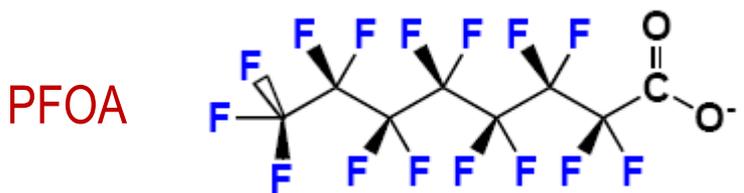
Hexabromocyclododecane
(HBCD)



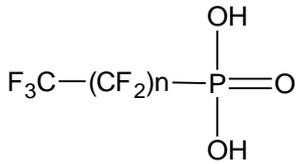
- PerfluoroalkylSulfonic acids



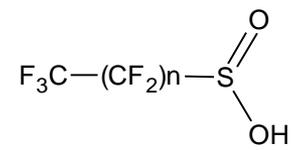
- PerfluoroalkylCarboxylic acids



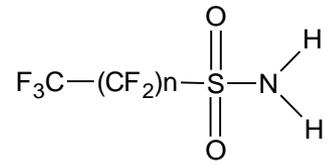
- PerFluoroalkylPhosphonic acids



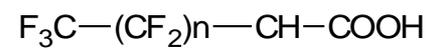
- PerfluoroalkylSulfinate

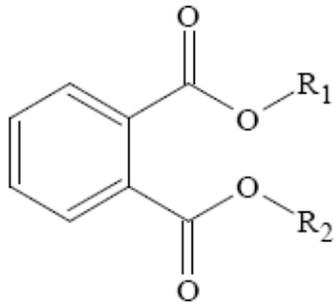


- PerFluoroalkylSulfonAmides

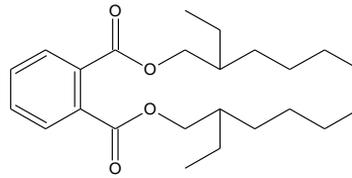


- Saturated Carboxylic acid Fluorotelomer

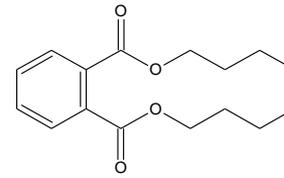




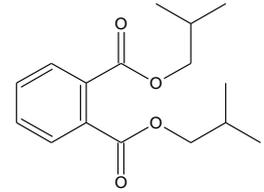
- Metabolism
 - Monoester
 - HO, oxo, cx
 - Glucuronides



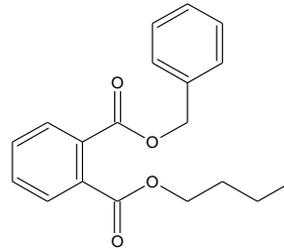
Di-2-EthylHexyl Phthalate (DEHP)



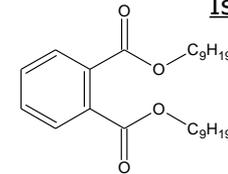
Di-n-Butyl Phthalate (DnBP)



Di-iso-Butyl Phthalate (DiBP)

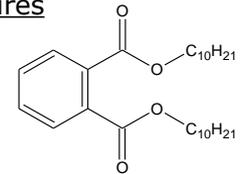


ButylBenzyl Phthalate (BBzP)



Di-iso-Nonyl Phthalate (DiNP)

Isomer mixtures



Di-iso-Decyl Phthalate (DiDP)

Food packaging

Cosmetics

Toys

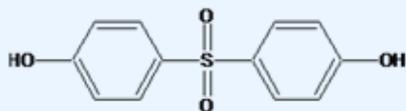
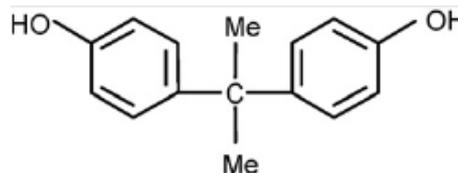
Medical devices

PVC-type polymers

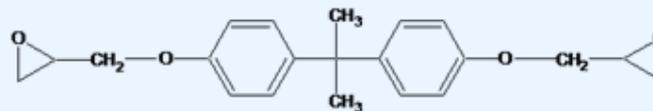
Pharmacopoeia



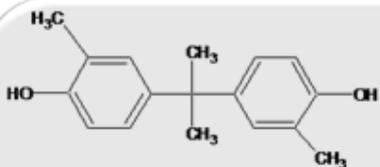
Bisphénol A (BPA)



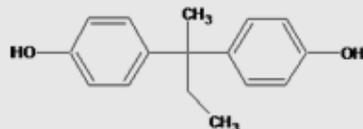
Bisphenol S (BPS)



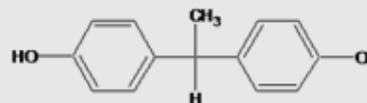
Bisphenol A diglycidyl ether (BADGE)



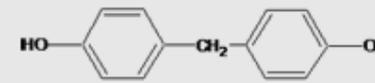
Bisphenol C (BPC)



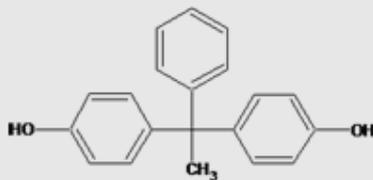
Bisphenol B (BPB)



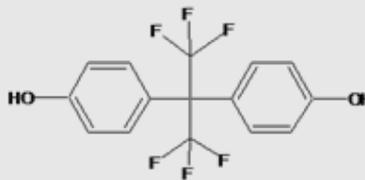
Bisphenol E (BPE)



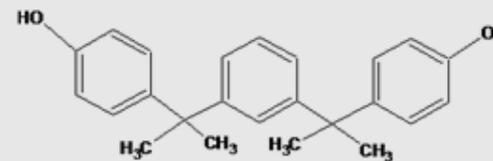
Bisphenol F (BPF)



Bisphenol AP (BPAP)

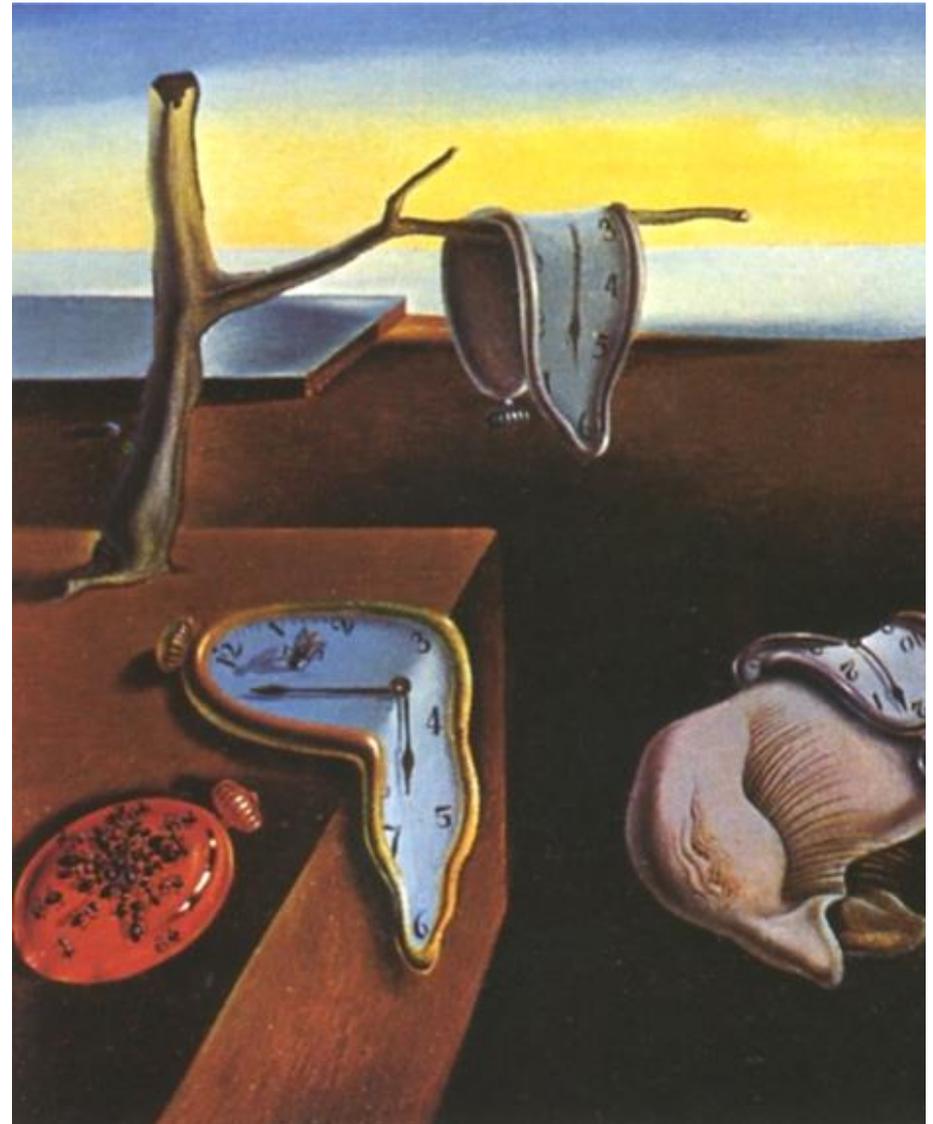


Bisphenol AF (BPAF)

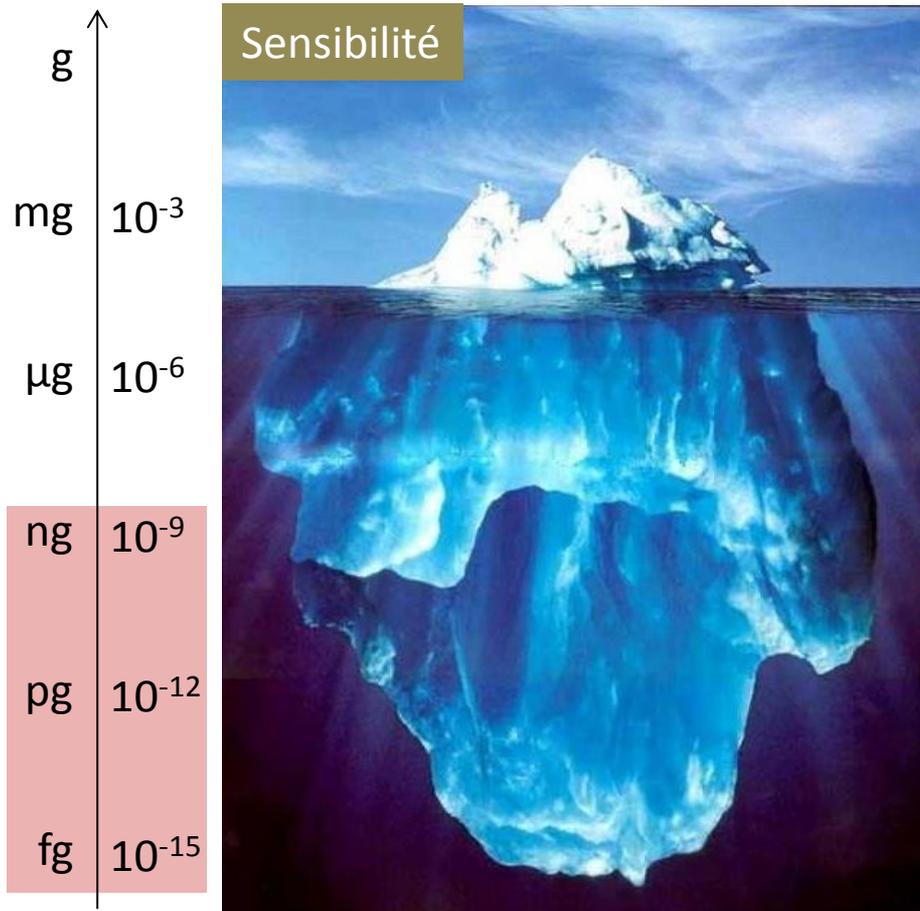


Bisphenol M (BPM)

- Introduction
- Elements de méthodologie
- Résultats de recherche
- Conclusion



- Niveaux de concentration extrêmement bas



- Matrices biologiques complexes



- Besoin d'identification non ambiguë et de quantification juste et précise





UPLC-MS/MS (x 1)



HPLC (x 2)



GC-MS (x 3)



LC-HRMSⁿ (x 3)



GC-MS/MS (x 2)



LC-MS/MS (x 2)



UPLC-IM-HRMS (x 1)

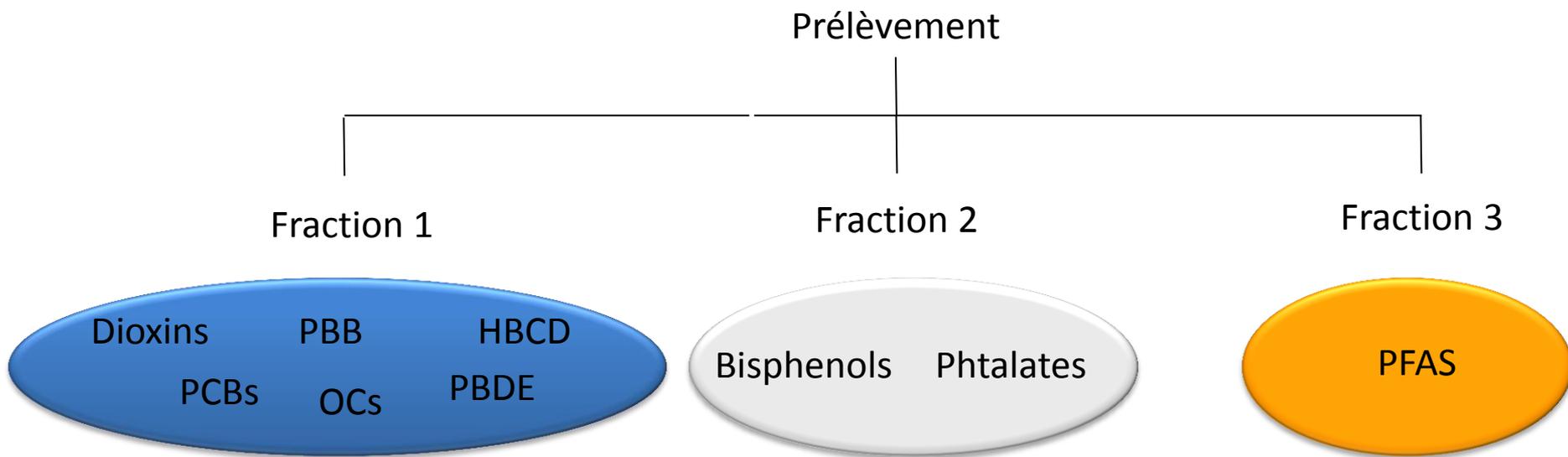


GC-HRMS (x 3)



GC-C-IRMS (x 3)

- Volumes/quantités de prélèvements biologiques disponibles pour analyse souvent très restreints
- Stratégie de fractionnement pour permettre une caractérisation multi-classe et multi-analyte



GC-HRMS



GC-MS/MS



LC-MS/MS



LC-HRMS



Dioxines

Class	Sub-Class	Substance
Dioxines	Polychlorodibenzodioxins (PCDD)	2,3,7,8 - TCDD
		1,2,3,7,8 - PeCDD
		1,2,3,4,7,8 - HxCDD
		1,2,3,6,7,8 - HxCDD
		1,2,3,7,8,9 - HxCDD
		1,2,3,4,6,7,8 - HpCDD
		OCDD
		2,3,7,8 - TCDF
		1,2,3,7,8 - PeCDF
	Polychlorodibenzofurans (PCDF)	2,3,4,7,8 - PeCDF
		1,2,3,4,7,8 - HxCDF
		1,2,3,6,7,8 - HxCDF
		1,2,3,7,8,9 - HxCDF
		2,3,4,6,7,8 - HxCDF
		1,2,3,4,6,7,8 - HpCDF
		1,2,3,4,7,8,9 - HpCDF
		OCDF
		PCB 77
PCBs	Polychlorobisphenyls "dioxin-like" (dl-PCBs)	PCB 81
		PCB 126
		PCB 169
		PCB 105
		PCB 114
		PCB 118
		PCB123
		PCB 156
		PCB 157
		PCB 167
		PCB 189
		PCB 28
	Polychlorobisphenyls "non dioxin-likes" (ndl-PCBs)	PCB 52
		PCB 101
		PCB 138
		PCB 153
		PCB 180
		PCB 180
RFBs	Polybromodiphenylethers (PBDE)	PBDE 28
		PBDE 47
		PBDE 99
		PBDE 100
		PBDE 153
		PBDE 154
	hexabromocyclododecane (HBCD)	a HBCD
		b HBCD
		g HBCD
	Polybromobisphenyl (PBBs)	PBB 52
		PBB 101
		PBB 103

Pesticides

Famille	Classe	Substance		
Pesticides	lorés	PeCBz		
		a-HCH		
		HCB		
		b-HCH		
		g-HCH		
		d-HCH		
		heptachlor		
		aldrin		
		oxychlordan		
		cis-hept epox		
		trans-hept epox		
		g-chlordane		
		op-DDE		
		a-chlordane		
		a-endosulfan		
		trans-nonachlor		
		pp-DDE		
		dieldrin		
		op-DDD		
		endrin		
		b-endosulfan		
		cis-nonachlor		
		pp-DDD		
		op-DDT		
		endrin ald		
		endosulfan-sulfate		
		pp-DDT		
		endrin cetone		
		methoxychlor		
		mirex		
		HAP		Phénanthrène
				Anthracène
				3-Fluoro fluoranthène
				Fluoranthène
				Pyréne
				Benzo[c]fluorène
				3-fluoro chrysène
				Cyclopenta[c,d]pyréne
				Benz[a]anthracène
				Chrysène
				5-Méthylchrysène
				9-Fluoro benzo[k]fluoranthène
				Benzo[b]fluoranthène
				Benzo[j]fluoranthène
				Benzo[k]fluoranthène
Benzo[a]pyréne				
Indéno[1,2,3-c,d]pyréne				
Dibenz[a,h]anthracène				
Benzo[g,h,i]pérylène				
Dibenzo[a,i]pyréne				
Dibenzo[a,e]pyréne				
Dibenzo[a,i]pyréne				
Dibenzo[a,h]pyréne				

Bisphénols

Class	Sub-Class	Substance		
Bisphénols		Bisphenol A		
		Bisphenol B		
		Bisphenol AP		
		Bisphenol AF		
		Bisphenol BP		
		Bisphenol C		
		Bisphenol C2		
		Bisphenol E		
		Bisphenol PH		
		Bisphenol S		
		Bisphenol F		
		DHDPE		
		Bisphenol FL		
		Bisphenol Z		
		Biphenyl-4,4'-diol		
		Bisphenol M		
		Bisphenol P		
		Bis-2(hydroxyphenyl)methane		
		Phtalates	MMP	Mono-methyl phthalate
			MEP	Mono-ethyl phthalate
MIBP	Mono-iso-butyl phthalate			
MIBPH	Mono-n-butyl phthalate			
MIBP	Mono-benzyl phthalate			
MIBP	Mono-n-hexyl phthalate			
PFAS	HP	Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate		
	oxo-meHP	Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate		
	MEHP	Mono-(2-ethylhexyl) phthalate		
	HO-MINP	Mono-(7-HO-2,6-dimethylheptyl) phthalate		
	PFBA	perfluoro-n-butanoic acid		
	PFPA	perfluoro-n-pentanoic acid		
PFHxA	perfluoro-n-hexanoic acid			
PFHpA	perfluoro-n-heptanoic acid			
PFOA	perfluoro-n-octanoic acid			
PFNA	perfluoro-n-nonanoic acid			
PFDA	perfluoro-n-decanoic acid			
PFUnA	perfluoro-n-undecanoic acid			
PFDoA	perfluoro-n-dodecanoic acid			
PFBS	Potassium perfluoro-1-butanefulfonate			
PFHxS	Potassium perfluoro-1-hexanesulfonate			
PFHpS	Potassium perfluoro-1-heptanesulfonate			
PFOS	potassium perfluorooctanesulfonate			
PFOSi	sodium perfluoro-1-octanesulfinate acid			

...



EAT1

Etude de l'alimentation totale française
Minéraux, vitamines et aliments traces



Coordonnateur
Jean-Charles Leblanc



30 substances

EAT2

445 substances
212 types d'aliments



anses
agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement, de travail

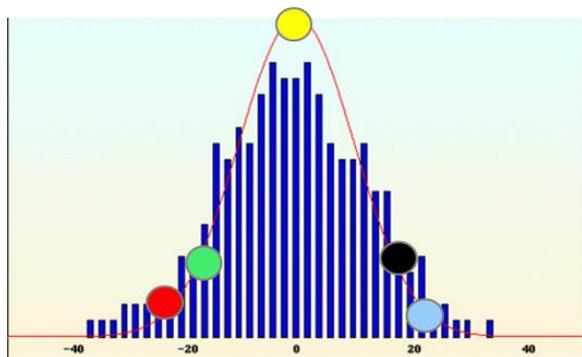
Étude de l'alimentation
totale française 2
(EAT 2)
Tome 1
Contaminants inorganiques,
minéraux, polluants organiques
persistants, mycotoxines,
phyto-estrogènes

Juin 2011 Édition scientifique



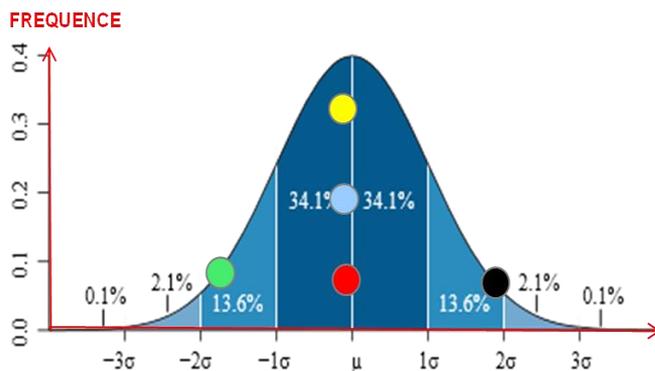
anses
agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement, de travail

Étude
Individuelle Nationale
des Consommations
Alimentaires 3 (INCA3)
2014-2015



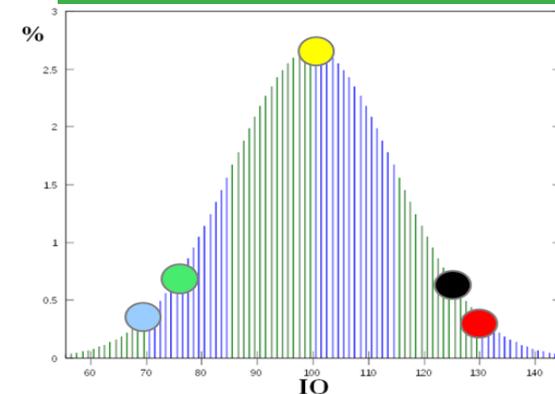
CONTAMINATION

Ex: pg.g^{-1} de DIOXINES dans le POISSON



EXPOSITION

ng.j^{-1}



CONSOMMATION

Ex: gramme de POISSON par SEMAINE

La caractérisation de l'exposition **alimentaire** Une étude spécifique pour l'alimentation infantile



anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail

Connaître, évaluer, protéger

Étude de l'alimentation totale infantile

Tome 1

Avis de l'Anses
Synthèse et conclusions

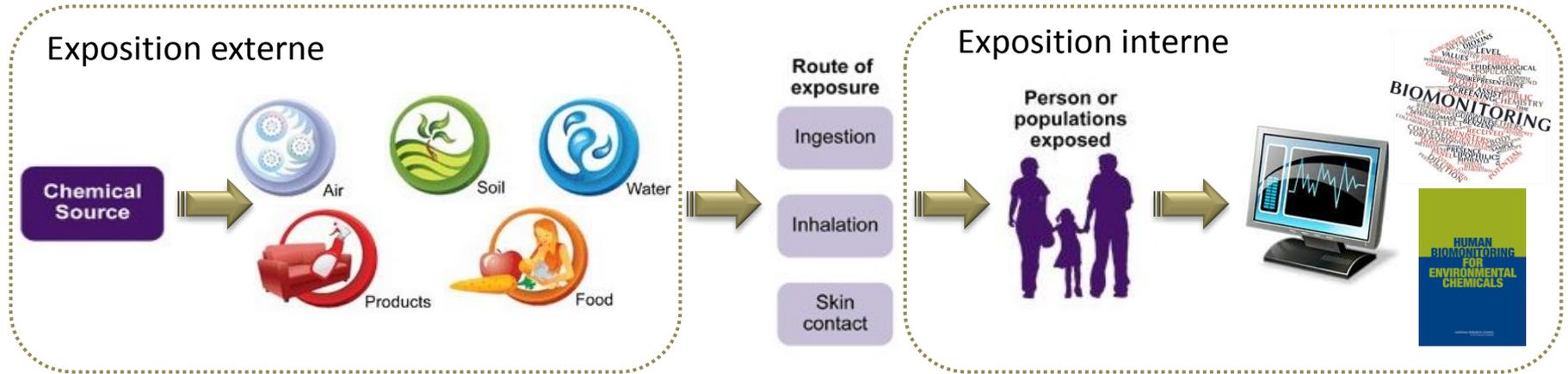
Septembre 2016 Édition scientifique



	Situation jugée préoccupante	Risque ne pouvant être exclu	Risque jugé tolérable ou admissible	Impossibilité de conclure quant au risque
Éléments traces métalliques et minéraux	plomb ^{***} , arsenic inorganique ^{***} , nickel ^{***}	aluminium, méthylmercure ^{***} , strontium, chrome VI, sélénium (> 1 an), cobalt, baryum, cadmium ^{***} , cuivre (> 1 an)	chrome III, mercure inorganique, antimoine	Germanium, cuivre (< 1 an), sélénium (< 1 an), argent, arsenic organique, étain ^{***} , gallium, tellure, vanadium
Polluants organiques persistants	Dioxines et fumées ^{***} , polychlorobiphényles ^{***}		Polybromodiphényl éthers (7 congénères), PBDE-209, polybromobiphényles, hexabromocyclooctadécane, Acide perfluorooctanesulfonique, Acide perfluorooctanoïque, tétrabromobiphénol A	Acides perfluoroalkyles (autres que PFOS et PFOA)
Composés néoformés	Acrylamide, furane		Hydrocarbure aromatiques polycycliques ^{***}	
Mycotoxines	Toxines T2/HT2 ^{***} , déoxynivaléno ^{***} et ses dérivés	Ochratoxine A ^{**} , aflatoxines ^{**}	Nivaléno ^{**} , patuline ^{**} , fumonisines ^{**} , zéarénone ^{**}	Toxines d' <i>Alternaria</i>
Substances issues de la migration de matériaux au contact des denrées alimentaires		Bisphénol A	Benzophénone, 4-méthylbenzophénone (4-MBP), nonylphénols, BADGE et produits d'hydrolyse, DEHP, DnBP, DDP, DiNP, BpP	4-tert-octylphénol, 4-hydroxybenzophénone (4-HBP), 4-benzobiphenyle (PBZ), 2-isopropylthioxanthone (ITX), Dérivés chlorhydrines du BADGE, DiBP, DEP, DCHP, DnOP
Phytoestrogènes et stéroïdes sexuels d'origine animale		Génistéine (chez les consommateurs de produits à base de soja)	Génistéine (chez les non consommateurs de produits à base de soja)	17 β -testostérone & 5 α -dihydro-testostérone, 17 α et 17 β -estradiol et estrone, progestérone, et autres stéroïdes

	Situation jugée préoccupante	Risque ne pouvant être exclu	Risque jugé tolérable ou admissible	Impossibilité de conclure quant au risque
				sexuels d'origine animale, Autres isoflavones (daïzéine et apparentés et glyciteine), entéroïgnanes (secosolaricirésinol, matarésinol et entérodiol), coumestrol
Additifs		Acide phosphorique (E 338) & orthophosphates ^{**} , Palmite d'ascorbyle (E 304) ^{***}		Acide tartrique (E 334) et ses sels ^{**}
Résidus de pesticides		Dieldrine (incluant laldrine ^{**}), Lindane (HCH-gamma ^{**}), Propylène thiourée (métabolite du propinèbe, fongicide approuvé selon le règlement n°1107/2009/CE)	278 résidus de pesticides ^{**}	Famili les pesticides prioritaires du point de vue toxicologique et/ou détectés au moins une fois dans l'EATI : Biphényl (NA), Chlortraniliprole (A), Chlorprophame (A), Chlorothalonil (A), Dodine (A), Fenpropiorph (A), Fenuron (NA), Flucythrinate (NA), Flutiazole (A), Métolcarbe (NA), Oxyfluorfen (A), Propargite (NA), Pyridaben (A), Tepraloxidim (A), Tolfényprad (NA), Tricyclazole (en cours), Triflumizole (A)

- Une mesure qui agrège différentes voies d'exposition externe et plus proche des effets

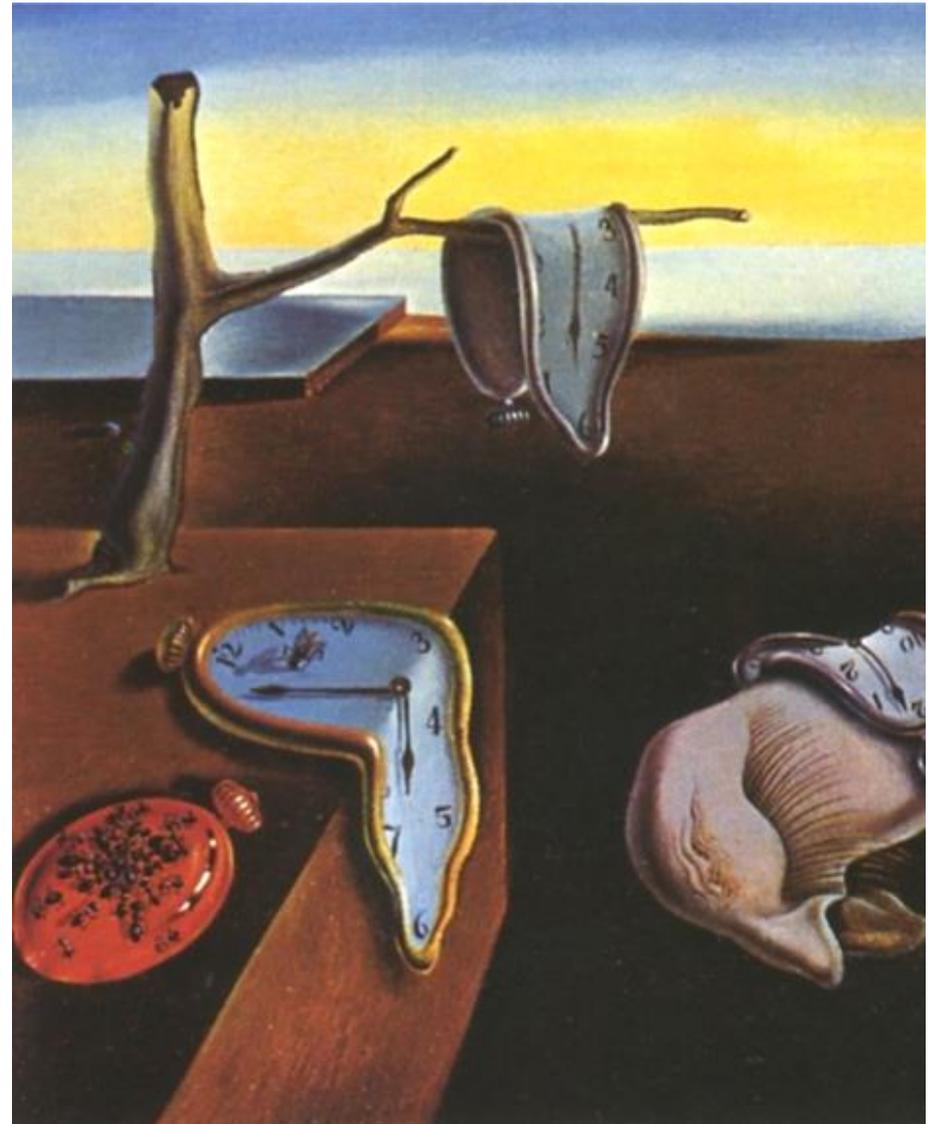


- Mais quels, où et quand sont les bon marqueurs?



What and where are the good markers?

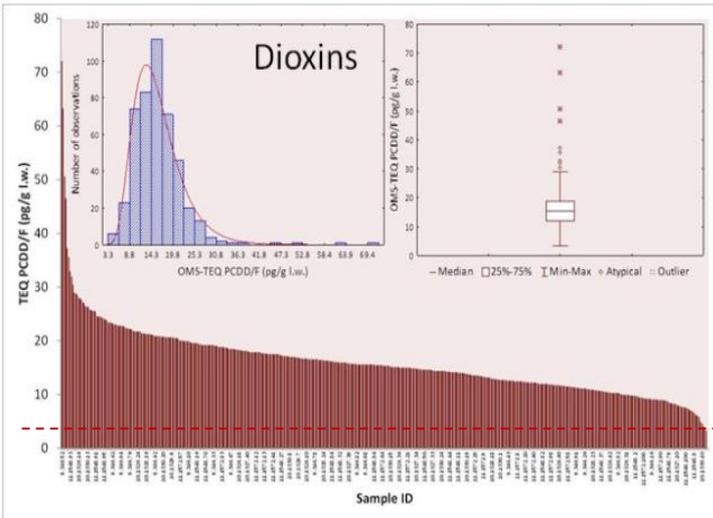
- Introduction
- Elements de méthodologie
- Résultats de recherche
- Conclusion





WP leader
LABERCA

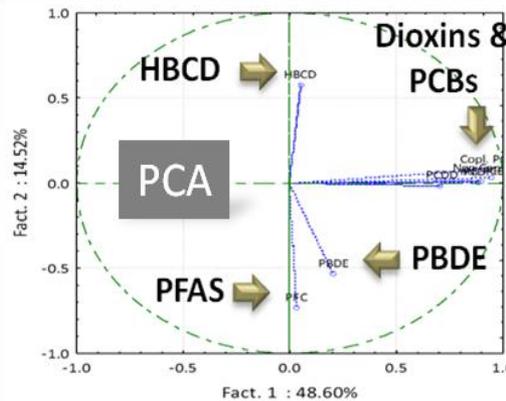
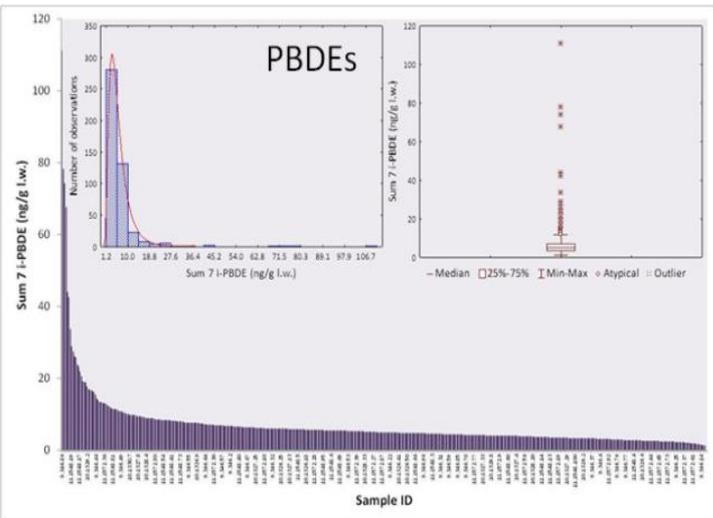
“Developmental Effects of Environment on Reproduction”
Contrat EU FP7-ENV-2007-1 (212844) “DEER” - Coord. : Univ Turku, J. Toppari
Collab. Righospitalet, Copenhagen, DK (K. Main, N.E. Skakkebaeck)



Question : Quels sont les niveaux d'exposition interne pour les principales classes de POPs chez des **mères Danoises / Finlandaises**, et quelle est l'exposition du nouveau-né allaité ?

Résultats : - 80 substances déterminées dans plus de 400 prélèvements
- Niveaux d'exposition > autres pays EU

Seuil réglementaire lait bovin



- Diversité des sources d'exposition pour les ≠ classes de POPs
- Variabilité des profils d'exposition selon le pays (DK vs. FIN)
- Interprétation des données mise en regard de données similaires FR

Antignac et al. *Organohalogen compounds* 2012
Wohlfahrt Veje et al., *Env. Health Persp.* 2014
Antignac et al., *Env. Int.* 2016



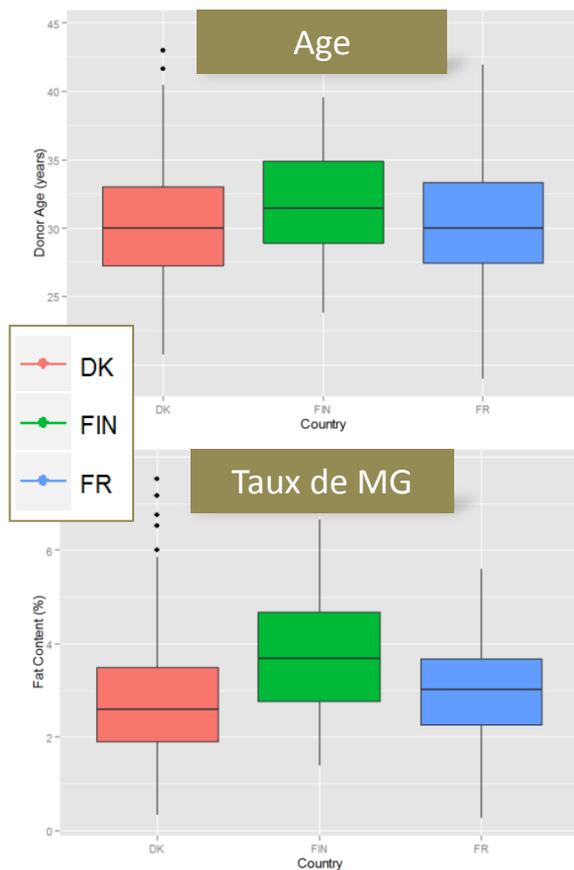
LACTACOL project - CPP N°2011-S4

Collab. INRA PHAN (CY Boquien), CHU Nantes (JC Rozé, C Boscher), Lactarium Nantes (A Legrand)

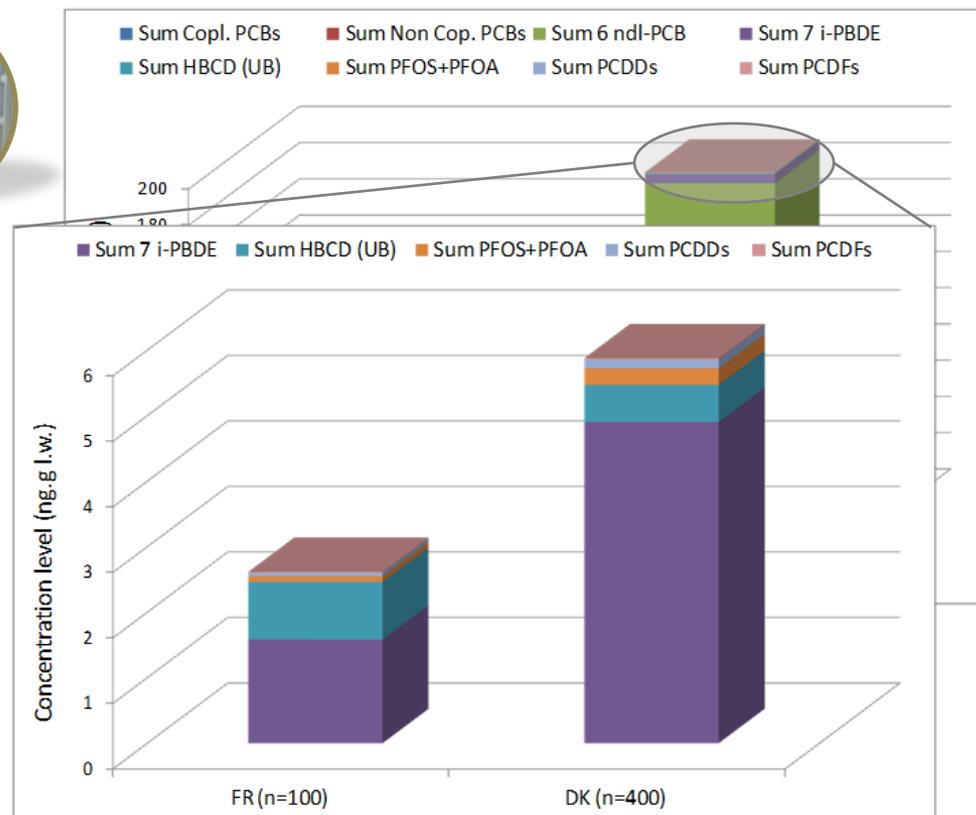


DEER project - FP7-ENV-2007-1 (212844)

Collab. Righospitalet, Copenhagen (Katharina Main, Niels E Skakkebaeck)



DK \cong FR



Antignac et al., Env. Int. 2016



LACTACOL project - CPP N°2011-S4

Collab. INRA PHAN (CY Boquien), CHU Nantes (JC Rozé, C Boscher), Lactarium Nantes (A Legrand)



DEER project - FP7-ENV-2007-1 (212844)

Collab. Righospitalet, Copenhagen (Katharina Main, Niels E Skakkebaeck)

• Profils d'exposition interne (contributions relatives des ≠ substances)

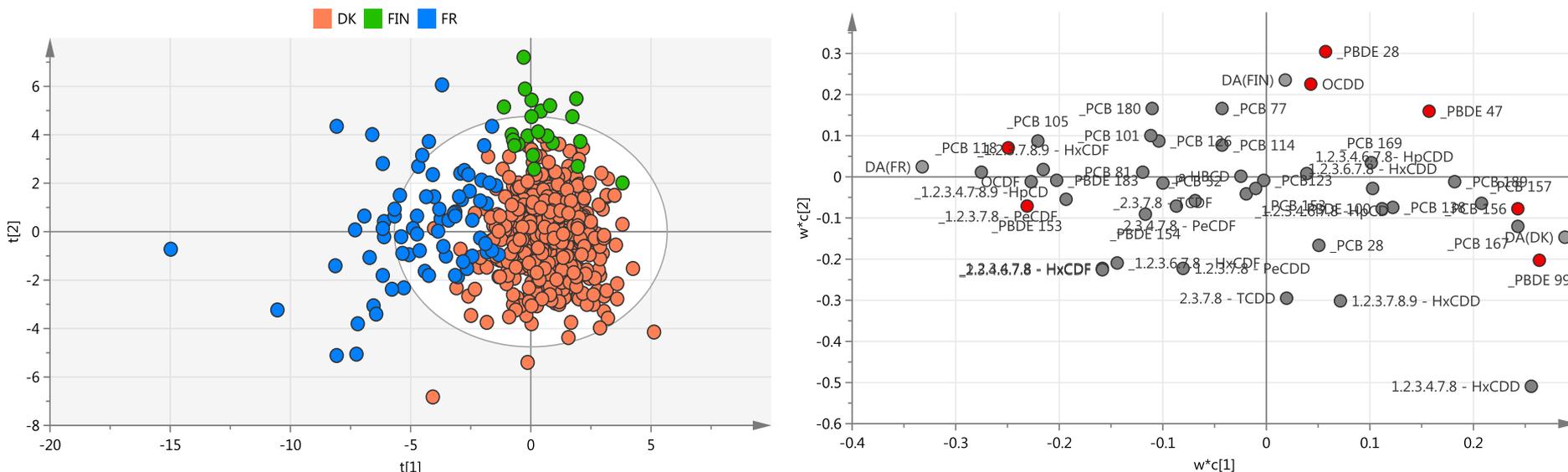


Figure 6: Score plot (Top) and loading plot (Middle) of the PLS-DA performed on the POPs contamination profiles in breast milk samples from Danish, Finnish and French women (the concentration level of each chemical was expressed as a percentage of the sum of all congeners of the same sub-class). Marked congeners on the loading plot (in red) were those found particularly discriminating and for which the median contribution (%) to the contamination profile was calculated (Bottom).

Antignac et al., Env. Int. 2016





LACTACOL project - CPP N°2011-S4

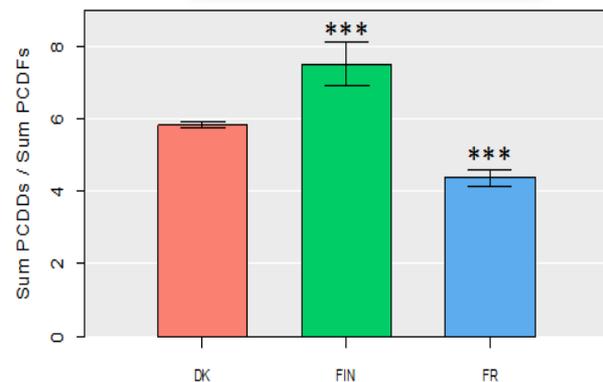
Collab. INRA PHAN (CY. Boquien), CHU Nantes (JC. Rozé, C. Boscher), Lactarium Nantes (A. Legrand)



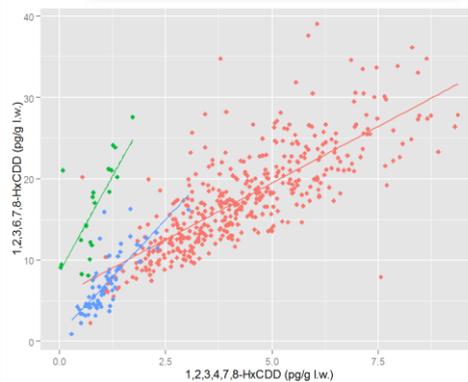
DEER project - FP7-ENV-2007-1 (212844)

Collab. Righospitalet, Copenhagen (K. Main, N.E. Skakkebaeck)

Rapport PCDF/PCDD



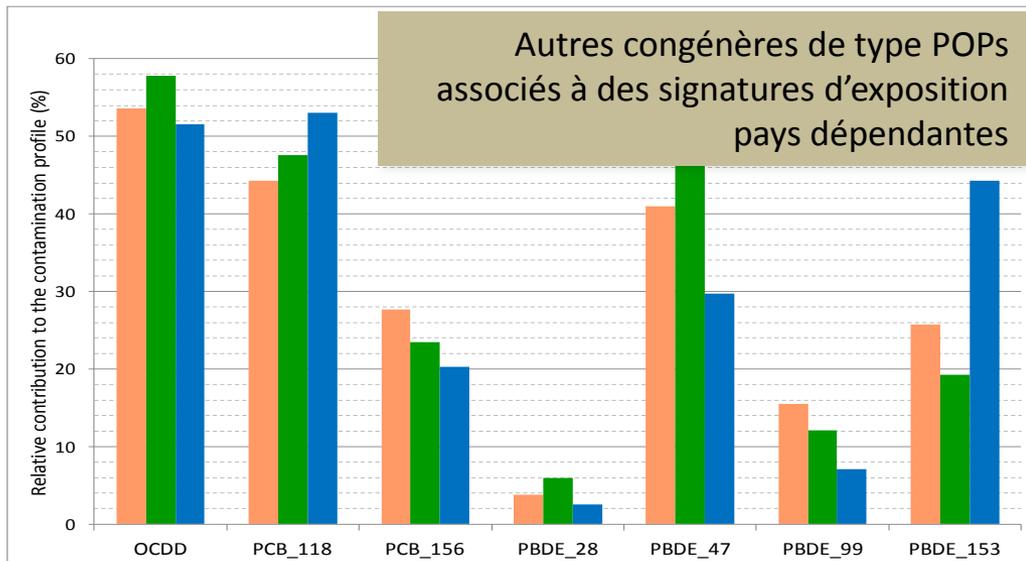
Rapport de 2 HxCDDs



Question : Quelle est la **variabilité** interindividuelle et géographique en terme de **profils d'imprégnation** (et son impact quant à la relation exposition - santé) ?

- Résultats :
- Variabilité interindividuelle et entre pays en terme de profil d'exposition
 - Concerne les sous-familles de POPs entre elles (e.g. dioxin/PCB) et certains congénères au sein de chaque classe (e.g. BDE47/153)
 - Déterminants (environnementaux, métabolisme...) de ces ≠ restent à élucider
 - Nouvelle perspective quant à l'étude du lien entre exposition et effet sur la base de ces signatures d'exposition

Autres congénères de type POPs associés à des signatures d'exposition pays dépendantes



Antignac et al., Env. Int. 2016



LACTACOL project - CPP N°2011-S4

Collab. INRA PHAN (CY. Boquien), CHU Nantes (JC. Rozé, C. Boscher), Lactarium Nantes (A. Legrand)



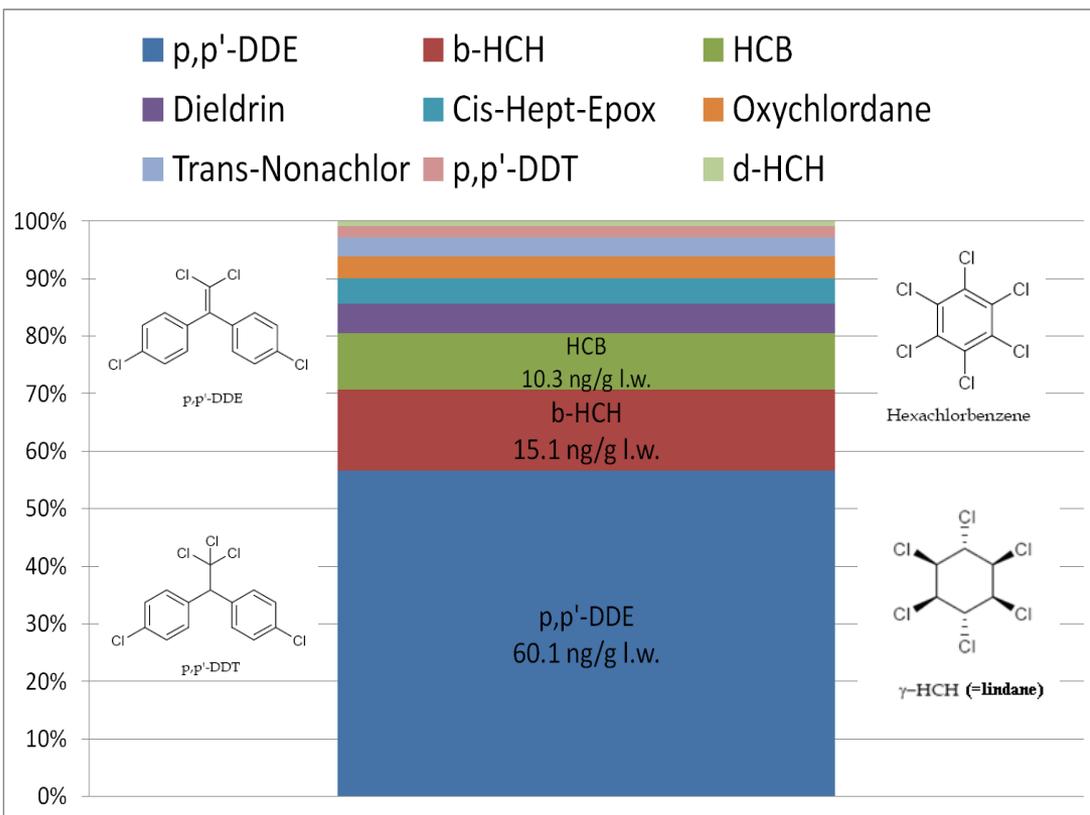
DEER project - FP7-ENV-2007-1 (212844)

Collab. Righospitalet, Copenhagen (K. Main, N.E. Skakkebaeck)



Pesticides organochlorés

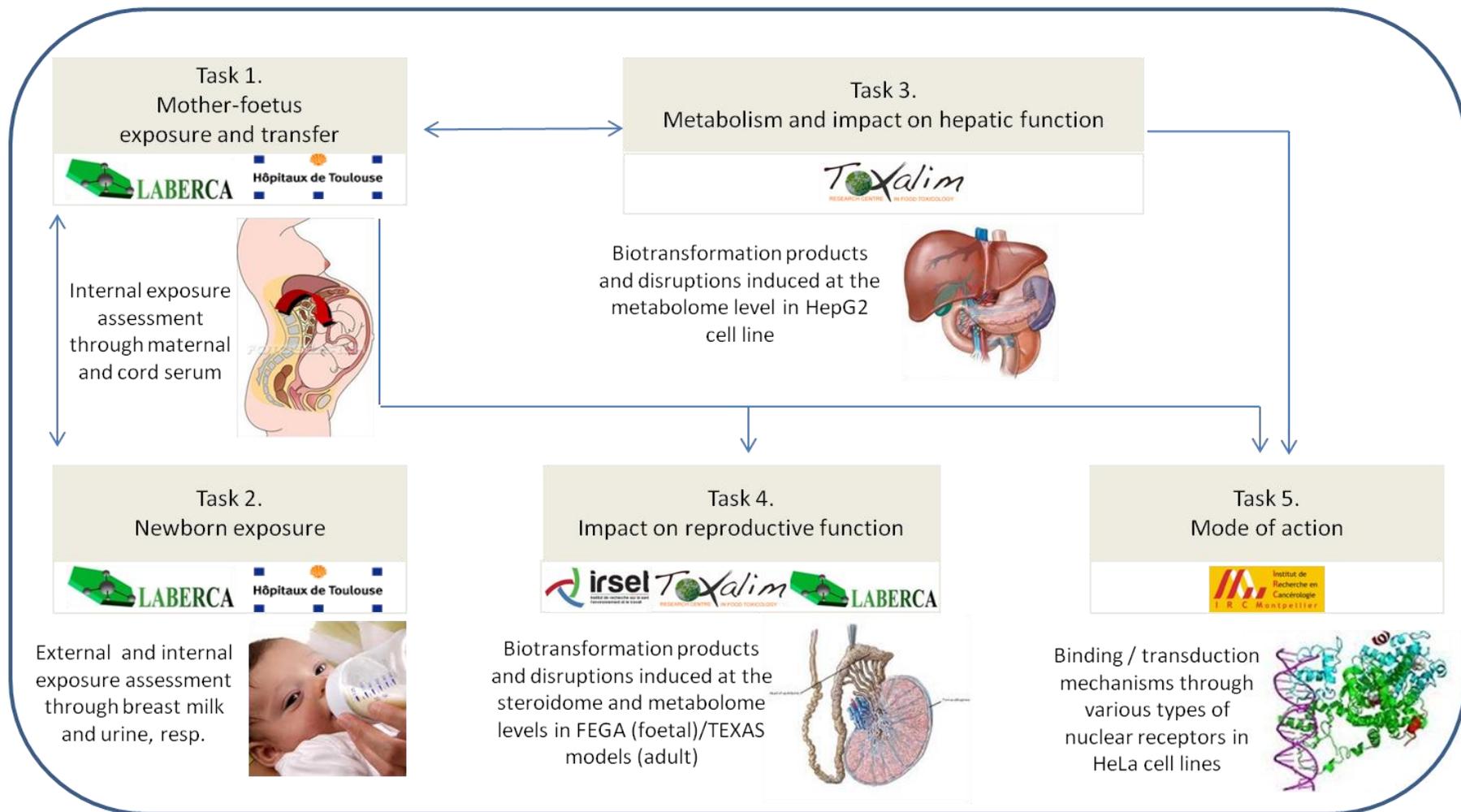
Question : Quels sont les niveaux d'exposition interne pour les principales classes de POPs chez des **mères Danoises / Finlandaises versus Françaises**, et quelle est l'exposition du nouveau-né allaité ?



Résultats : - 1^{ères} données d'exposition interne pour OCs au plan national
 - Principaux contributeurs = p,p'-DDE (>50%), β-HCH et HCB (80% du profil d'exposition pour ces 3 substances)

Antignac et al., Env. Int. 2016

Un design d'étude intégré et adossé à un partenariat multidisciplinaire





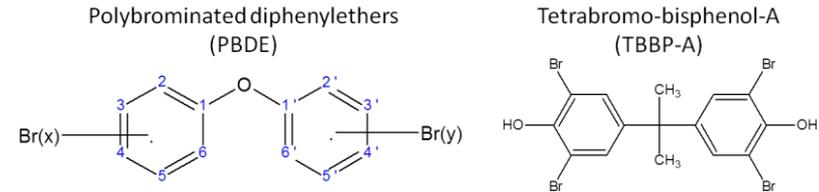
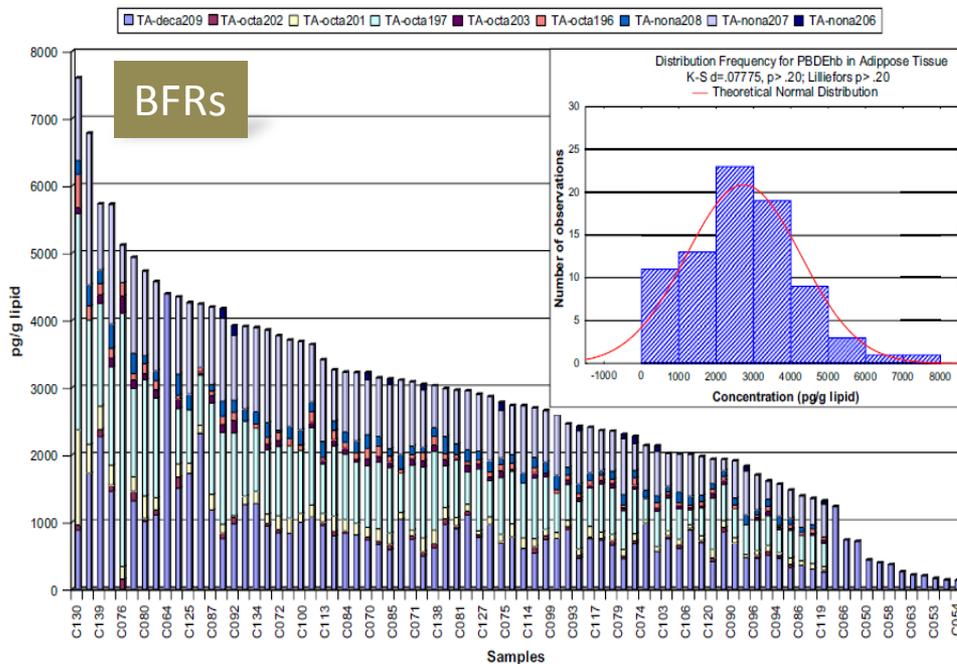
PhD Ronan Cariou

“Etude de l’exposition du fœtus et du nourrisson aux retardateurs de flamme bromés.”

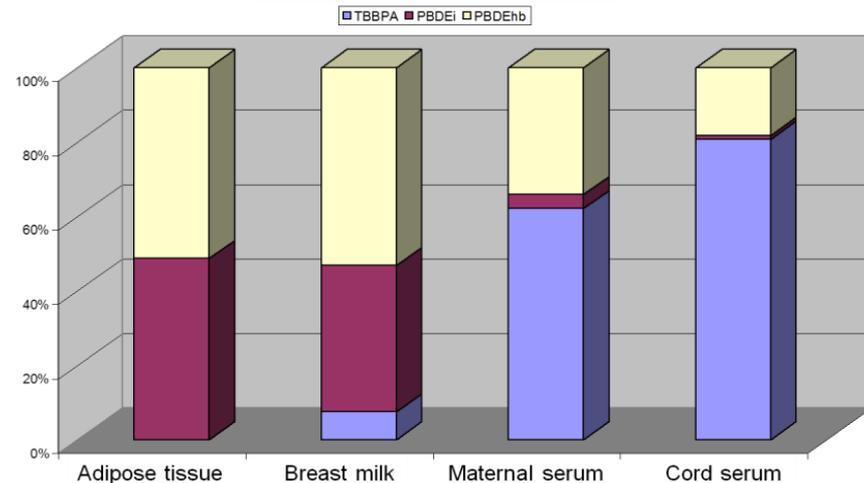
Collab. CHU Toulouse (Alain Berrebi), INRA UMR 1331 Toxalim (Daniel Zalko)

Investigating the internal exposure levels of BFRs in French mother and their foetus/newborn.

Highly Brominated PBDE congeners (octa-, nona- and deca-BDE) in Adipose Tissue



Median contamination profiles



20 targeted BFRs. Highly brominated PBDEs = major contributors to the BFRs exposure. Existence of a mother-foetus and mother-breastfed newborn transfer. No correlation between internal levels and age. Correlation between levels in adipose tissue and breast milk.

Cariou et al. J Chromatogr A 2005 ; Cariou et al. Chemosphere 2008 ; Antignac et al. Environmental Pollution 2009

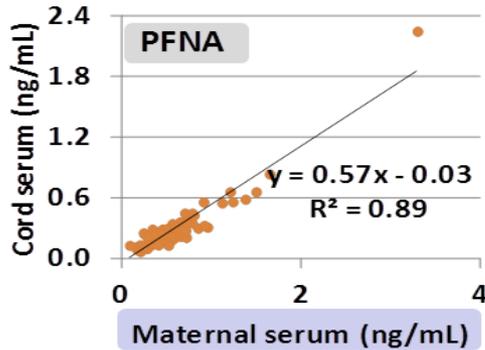
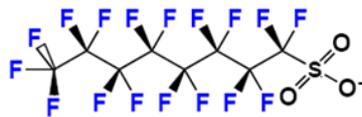




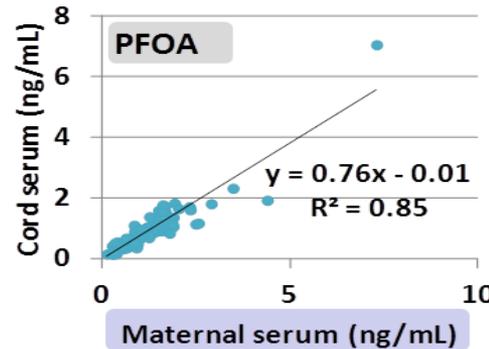
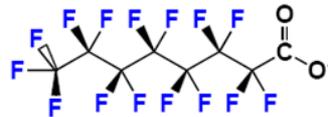
“Emerging perfluorinated contaminants: contribution to the human exposure assessment, to the study of their metabolism and to the characterization of their toxicological impact.” - Contrat ANR-10-CESA-

Coord. LABERCA, + PhD H. Kadar 008 “CONTREPERF” - Collab. CHU Toulouse (A. Berrebi), INRA UMR 1331 Toxalim (D. Zalko)

PerFluoroOctane Sulfonate (PFOS)



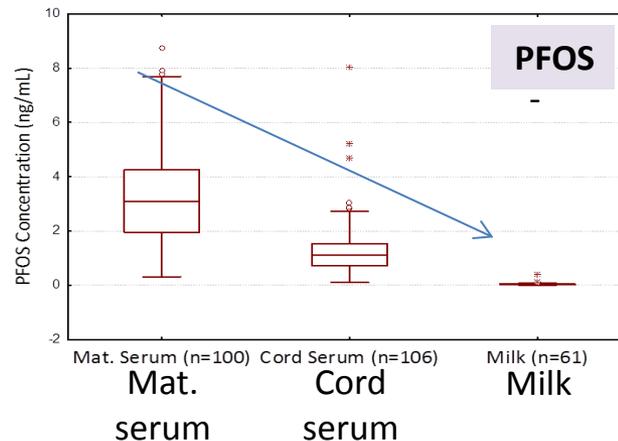
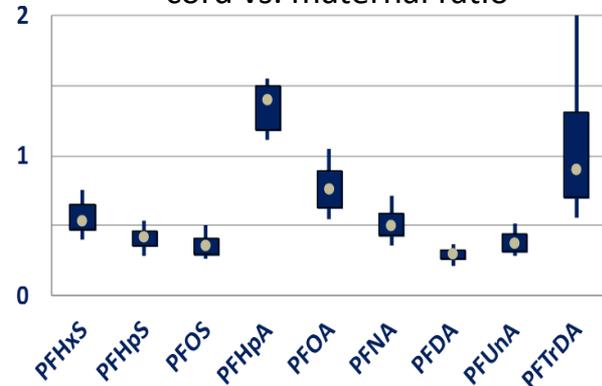
PerFluoroOctanoic Acid (PFOA)



Question : Quels sont les niveaux d'exposition interne de PFAS chez des mères françaises et leurs nouveau-nés, et existe-t-il un transfert materno-fetal pour ces substances ?

- Résultats :
- 1^{ères} méthodologie et données FR pour 18 PFAS cibles (n~100 sujets)
 - Principaux contributeurs = PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA et PFDA
 - Existence d'un transfert materno-fetal et (plus limité) de la mère à l'enfant allaité
 - Rapport sérum maternel/sérum du cordon variable selon la substance considérée

cord vs. maternal ratio



Kadar et al., Chemosphere 2011
Antignac et al., Chemosphere 2013
Cariou et al., Organohalogen Compounds 2013
Cariou et al., Environ. Int. 2015

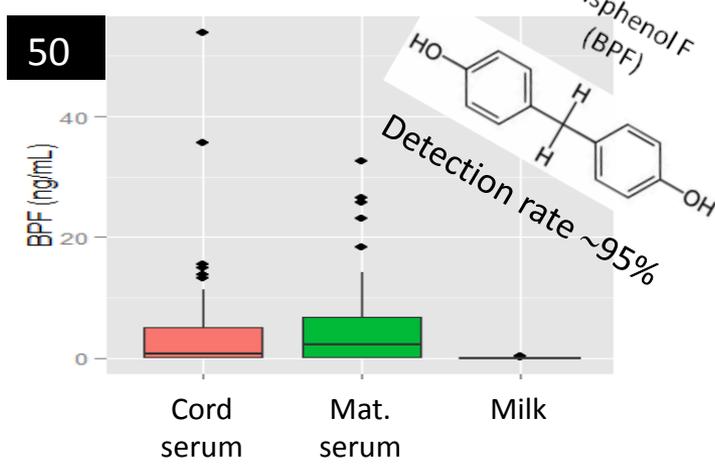
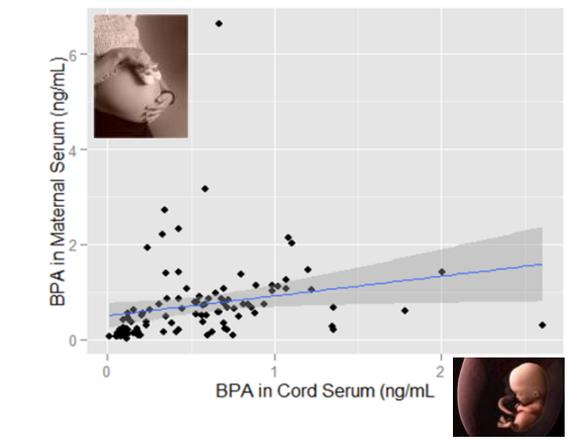
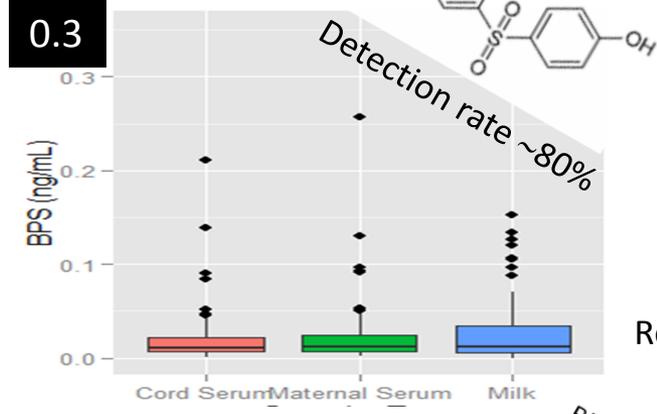
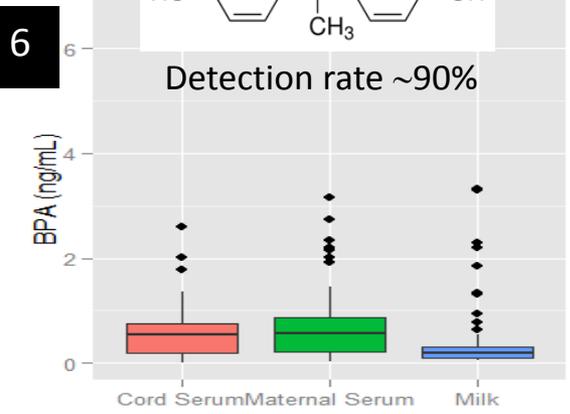




“Contribution to the Human exposure assessment related to substitutes and derivatives of Bisphenol A and to the associated hazard characterisation.” - Contrat ANR-13-CESA-0012-01 “NEWPLAST”

Coord. LABERCA

Collab. CHU Toulouse (A. Berrebi), INRA UMR 1331 Toxalim (D. Zalko)



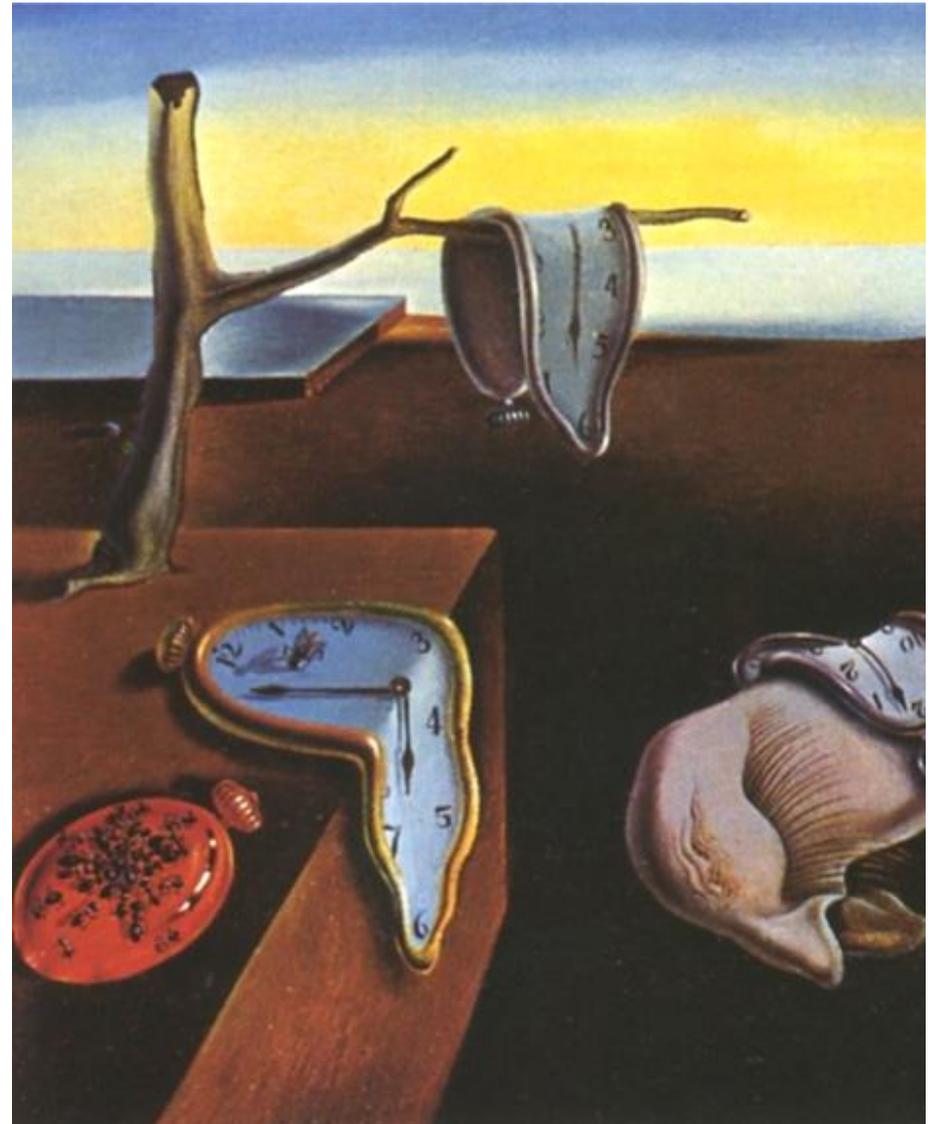
Question : Quels sont les niveaux d'exposition interne de **BPA** et **ses substituts** chez des mères Françaises et leurs nouveau-nés, et existe-t-il un **transfert materno-fetal** pour ces substances ?

Résultats :

- 1^{ères} méthodologies et données françaises pour 18 bisphénols (n~100 sujets)
- BPF = premier contributeur devant BPA et BPS (10/1/0.1)
- Distributions d'exposition et transfert materno-fetal en cours d'interprétation

Manuscrit en preparation.

- Introduction
- Elements de méthodologie
- Résultats de recherche
- Conclusion



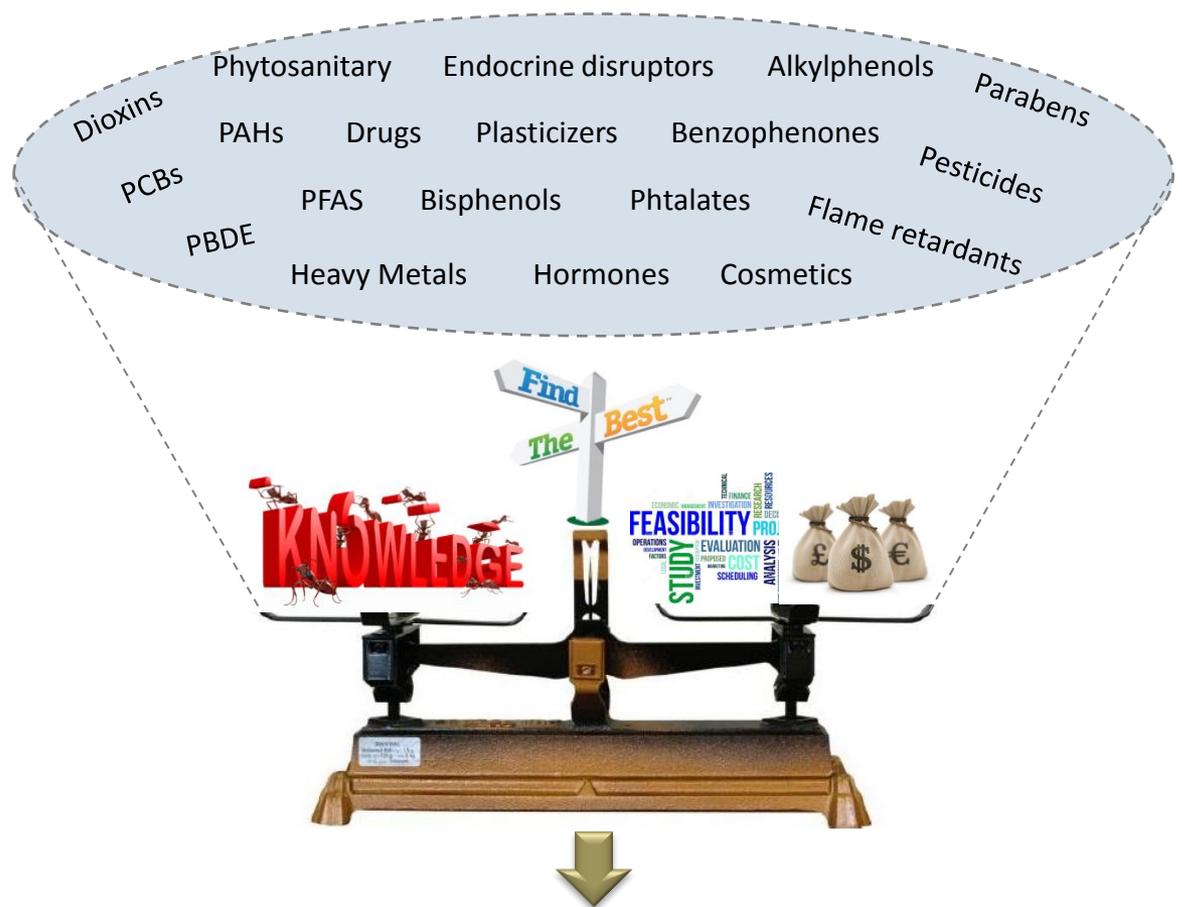
Nombre croissant de substances présentes dans notre environnement et à considérer en terme d'évaluation du risque



Aspects scientifiques, pratiques, et économiques à prendre en compte, limitants pour les études environnement-santé



Plusieurs options peuvent être envisagées



- Limiter le nombre de familles de substances recherchées?
- Limiter le nombre de substances représentantes de chaque famille?
- Accroître les capacités analytiques?
- Développer de nouvelles approches basées sur des biomarqueurs plus intégratifs?

Production de données de bio-surveillance pour une meilleure connaissance de l'exposition interne des individus vis-à-vis des substances natives

Régional/Interrégional
National



2015-2018

Européen

« Human Biomonitoring for EU »



science and policy
for a healthy future

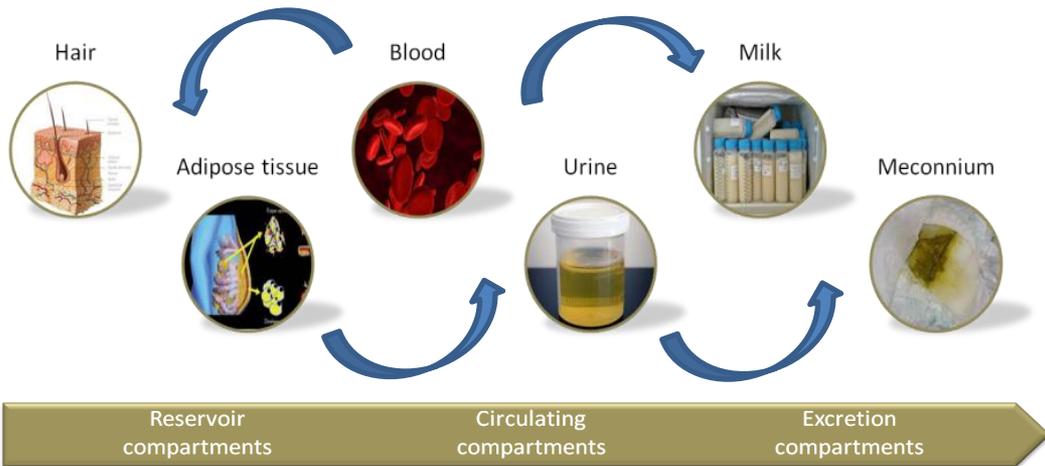
2017-2020

International



2017-2020

Recherche de **biomarqueurs d'exposition** en termes de pertinences toxicologique et de persistance. Caractérisation de la dose interne. Identification des compartiments biol. *ad hoc*.

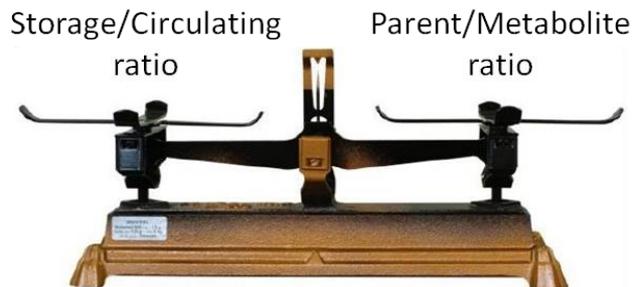
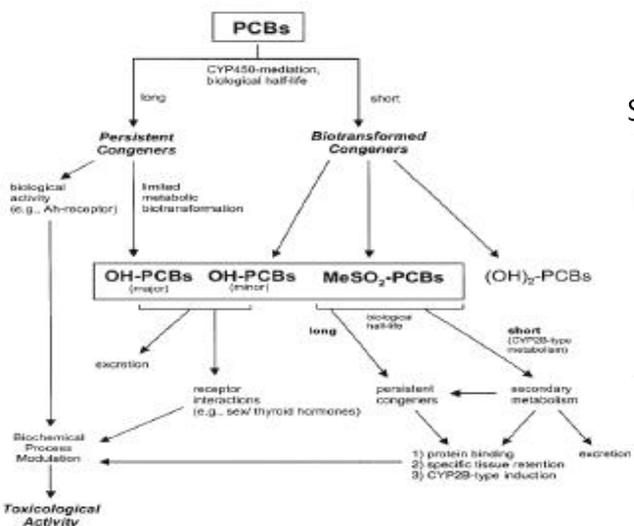


Objectif : **Etendre** le panel de **marqueurs d'expositions** vers plus de pertinence quant à leur lien avec les effets étudiés (**nature, localisation**)

Moyens : - Recherche de **nouveaux compartiments de stockage** pour les polluants non persistants (cheveux, méconium)

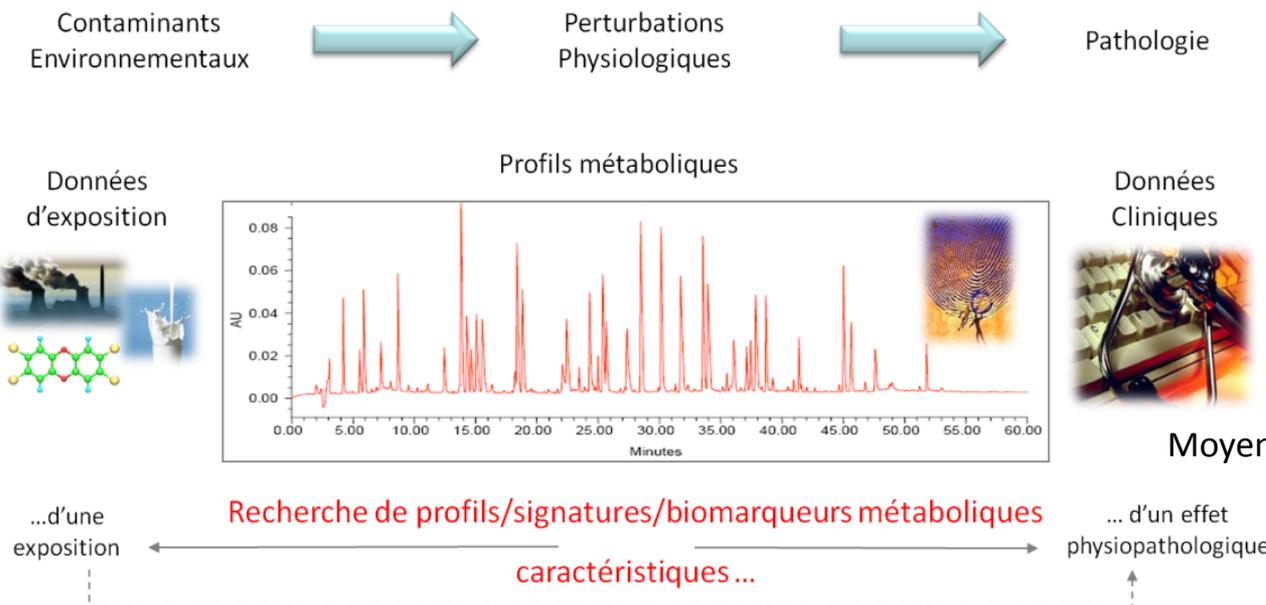
- Développer une nouvelle compétence visant les **métabolites de substances parentes** (i.e. OH-PCB, OH-HAP)

- Exploiter la notion de **rapports "stocké vs. circulant" et/ou parent/métabolite** comme nouveaux indicateurs d'exposition interne



Agrégation multi-block des données produites (marqueurs d'expo. & d'effet, paramètres santé...).
 Recherche de lien(s) de causalité entre exposition, effet(s) engendré(s) et pathologie(s).

Objectif : Contribuer à concevoir et mettre en œuvre de **nouvelles stratégies d'analyse intégrative des données** visant (1) à passer de données de biosurveillance à exposition interne, et (2) à révéler les liens entre exposition et santé



Moyens : - Rechercher de nouveaux marqueurs d'exposition intégratifs permettant d'approcher la notion d'effets de mélange et d'exposition vie entière
 - Mettre en regard ces marqueurs d'exposition avec des marqueurs d'effets générés par les approches de profilage 'omique



• LABERCA's staff



laberca@oniris-nantes.fr
 www.laberca.org
 www.saraf-educ.org

• Financial supports



• Our Partners



Righospitalet, Copenhagen, DK
K Main, C Wohlfahrt Veje, NE Skakkebaeck

INRA UMR 1331 Toxalim (Mex)
D Zalko, L Debrauwer

CHU de Toulouse
A Berrebi

INRA UMR 1331 PHAN
CY Boquien, H Billiard

CHU de Nantes
A Legrand, C Boshier, JC Rozé





CARACTÉRISER L'EXPOSITION DE L'HOMME AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS EN PÉRIODE PÉRINATALE: CHALLENGES ET APPLICATIONS

Jean-Philippe ANTIGNAC



Philippe Marchand, Ronan Cariou,
 Yoann Deceuninck, Bruno Veyrand,
 Anaïs Venisseau, Emmanuelle Bichon,
 Ingrid Guiffard, Fabrice Monteau,
 Bruno Le Bizec

Laboratoire d'Étude des Résidus et Contaminants dans les Aliments (LABERCA)

USC INRA 1329, Oniris, LUNAM Université

BP 50707, 44307 Nantes Cedex 3, France - www.laberca.org

