



6<sup>èmes</sup> Rencontres du RMT Quasaprove  
 « Recherche appliquée, Formation & Transfert »



# De la source de contamination au produit : méthodes pour quantifier le transfert

Catherine Jondreville, Bertrand Méda, *INRA*  
 Eric Royer, *Ifip*  
 Angélique Travel, *ITAVI*





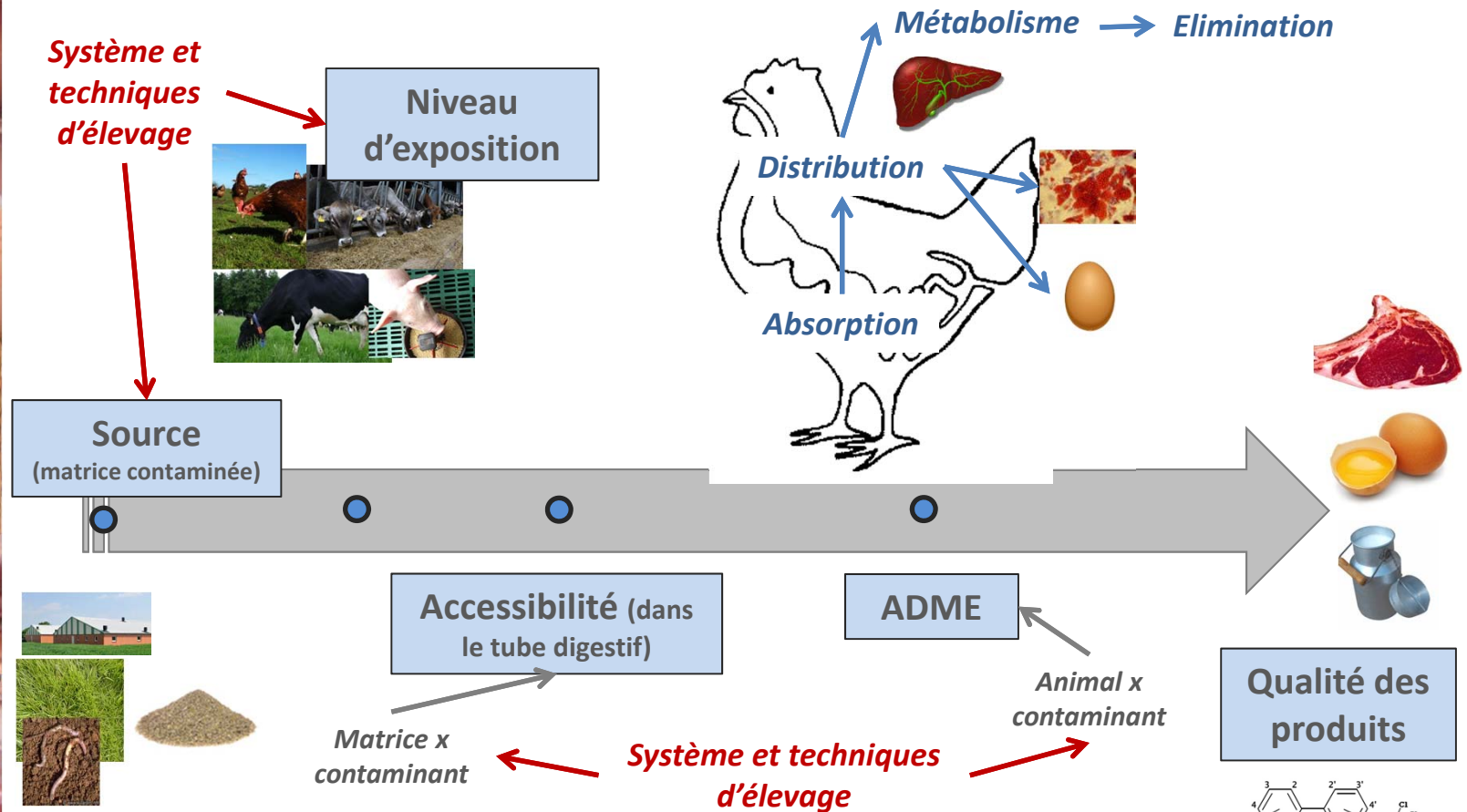
## Quels enjeux ?

- **Sécurité sanitaire des produits animaux**
  - santé publique
  - durabilité des systèmes d'élevage
    - Responsabilité partagée : producteurs, industriels, évaluateurs de risque, gestionnaires
- **Quels contaminants ?**
  - Pendant l'élevage
    - Résidus de pesticides, médic. vétérinaires → contrôlés
    - Contaminants de l'environnement → polluants lipophiles (dioxines, PCB, pesticides organochlorés, retardateurs de flamme bromés...)
      - Multiplicité des polluants (émergents)
      - → Approches génériques

# Les données du problème

- Crise sanitaire ou danger émergent

- Approche intégrative : de l'environnement de l'animal au produit





# Sources et niveau d'exposition

- **Aliment**

- fraude, fourrage contaminé suite à accident industriel, matières premières anormalement contaminées (argiles, farines/huiles de poisson...)

- **Sol**

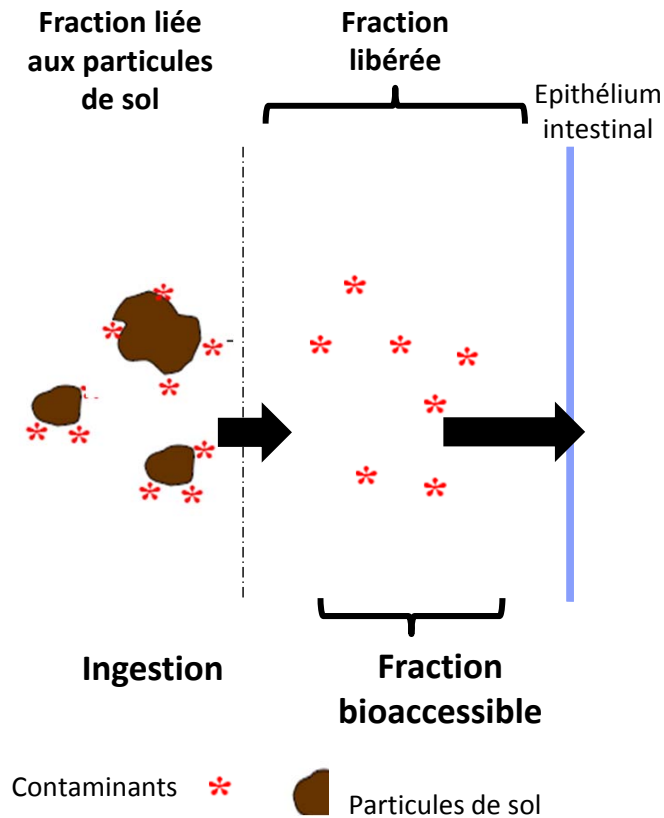
- Réservoir pour les POP (persistance dans l'environnement)
- Qté ingérée : qualité du pâturage ou parcours/durée d'accès des animaux

- Vaches laitières (150 à 900 g/j) (→6% MSI) (Jurjanz et al. 2011)
- Poules pondeuses (2 à 30 g/j) (→25% MSI) (Waegeneers et al., 2009; Jondreville et al., 2010)
- Truies (env. 300 g/j) (→4% MSI) (Jurjanz et al. 2014)

- **Matériaux de construction/d'élevage**

- Isolants - Polystyrène (retardateurs de flamme)

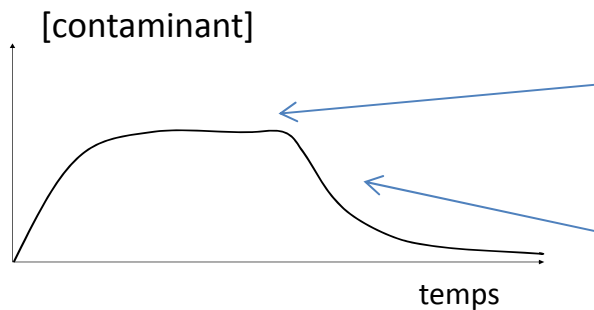
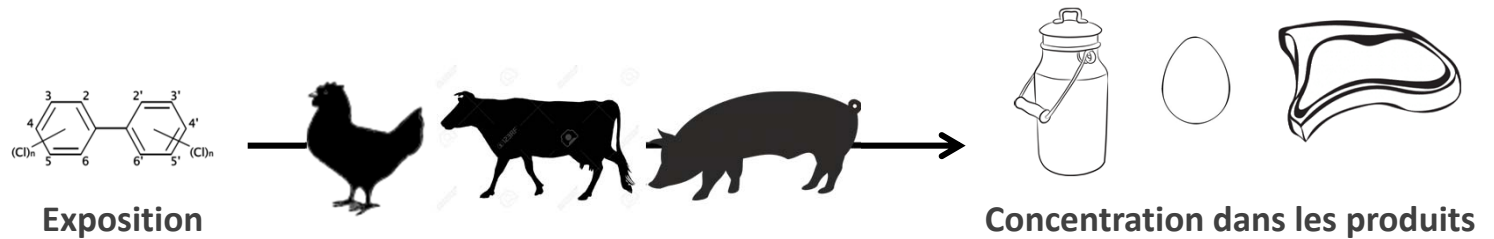
# Accessibilité dans le tube digestif



- Quelle que soit l'espèce (ruminants, porcins, oiseaux)
- Quelle que soit la matrice ingérée
  - Type de sol
  - Teneur en MG de l'aliment
- **L'accessibilité des POP dans le tube digestif est élevée → risque maximum**

# Devenir à l'échelle de l'animal

- Informations à acquérir



- **Taux de transfert** vers les produits (% de l'ingéré)
- **Ratio d'accumulation** (concentration dans le produit/concentration dans la matrice ingérée)
- **½ vie d'élimination**

**Paramètres globaux (résultante ADME) → animal = boîte noire**



# Nécessité d'une approche générique

- Pour un contaminant

- Expérimentations longues (molécules persistantes), coûteuses (analyses), délicates (subst. toxiques)

- Données rares
- Sur une seule production (ponte et lactation) ~~croissance~~
- Résultats variables

- Conditions expérimentales (caractéristiques de l'animal)

Taux de transfert des PCB vers l'œuf		
Durée	COR (%)	
72 semaines	56	De Vries et al. (2005)
24 semaines	84	Hoogenboom et al. (2006)
6 semaines	90	Ueberschär et Vogt (1986)

- Multiplicité des contaminants

- Réactivité (crise ou molécule émergente)

# Nécessaire approche générique → modélisation mathématique

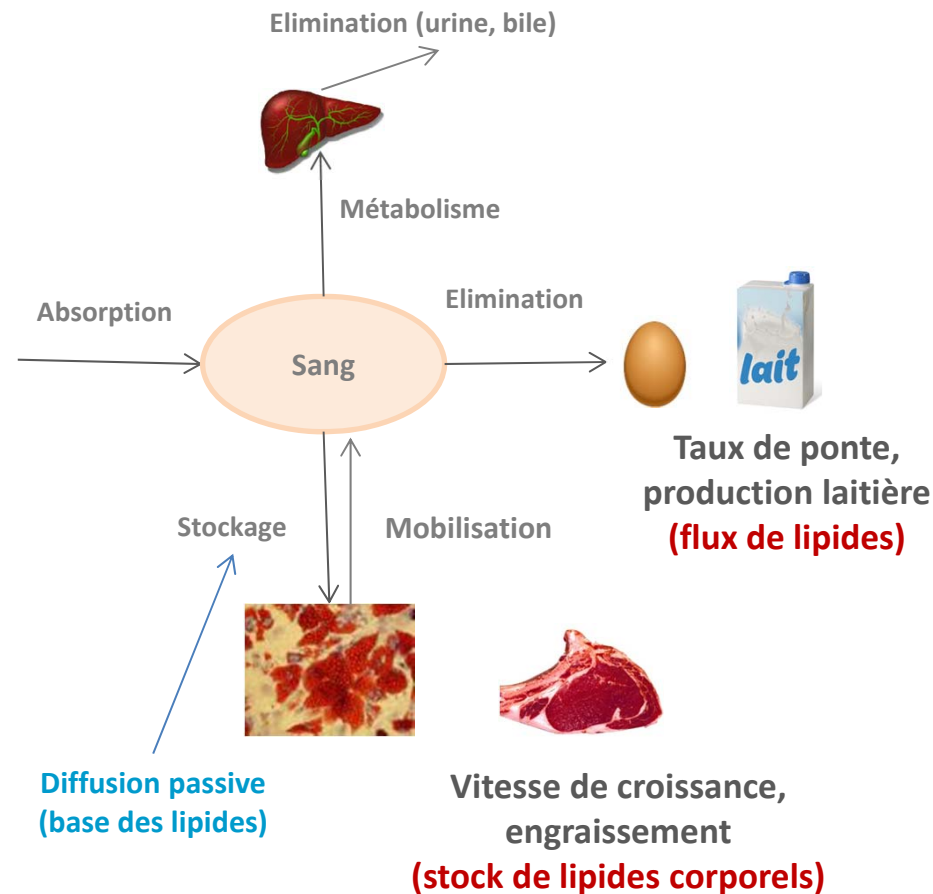
- Cahier des charges

- Animal :

- Impact des caractéristiques de l'animal (pour un stade physio)
- Utilisation pour un autre stade physiologique (ponte/lactation → croissance)

- Molécule :

- Application à plusieurs molécules (propriétés proches - lipophiles, apolaires)



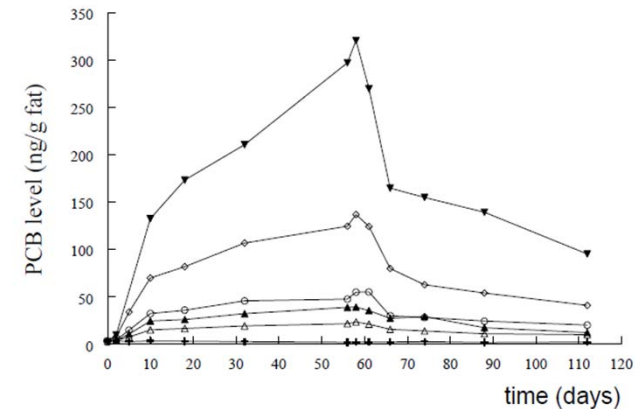
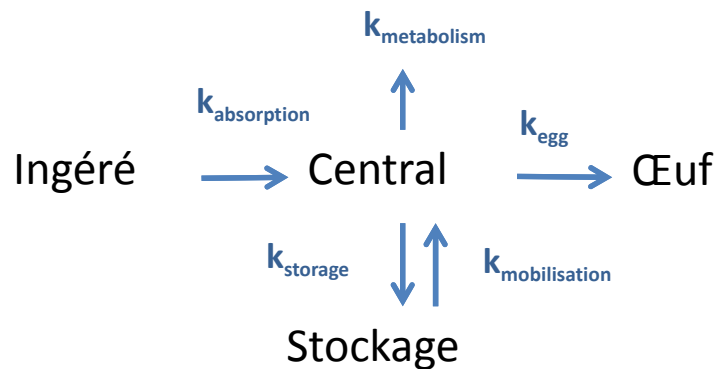




## Première approche : transfert de PCB vers l'œuf de poule pondeuse

- **Modèle dynamique à compartiments**

- Description de la dynamique lipidique
  - Mise en place de la ponte, formation de l'œuf, taux de ponte, engraissement corporel (littérature)
- Ajustement des paramètres  $k$ 
  - Littérature

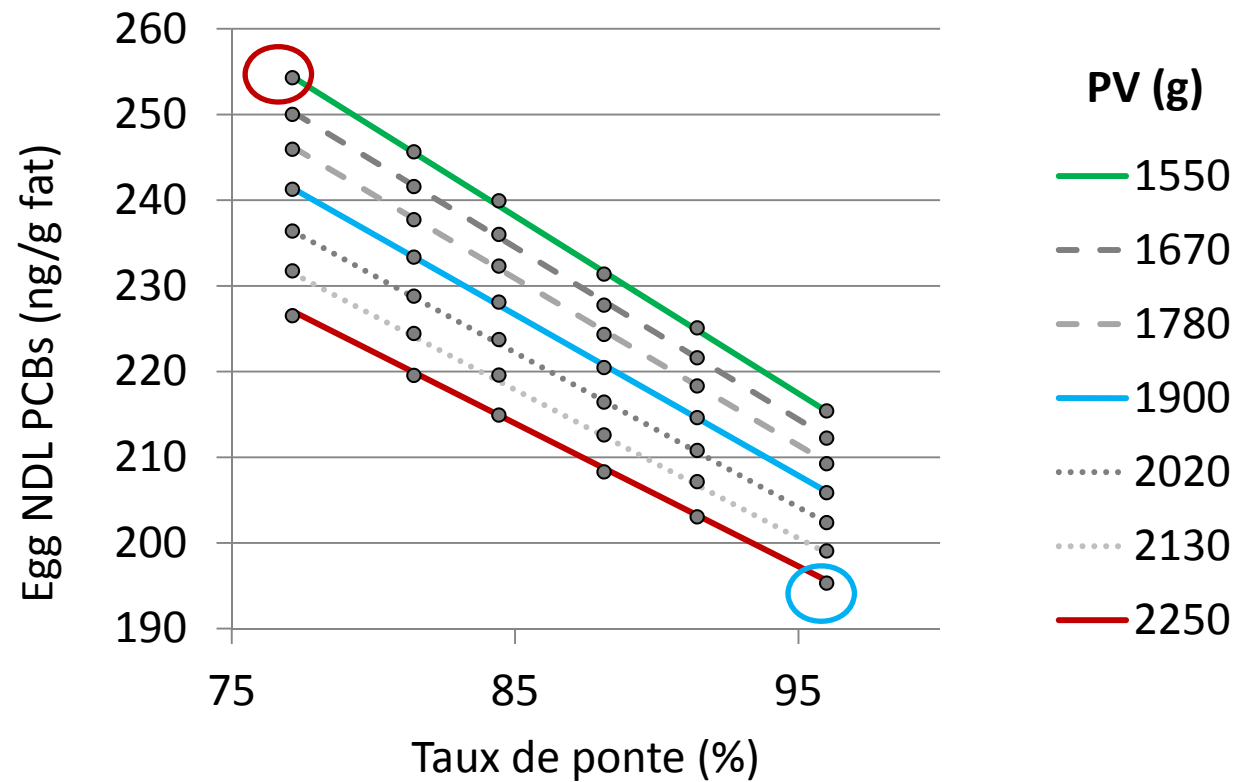


Fournier, 2011



## Première approche : transfert de PCB vers l'œuf de poule pondeuse

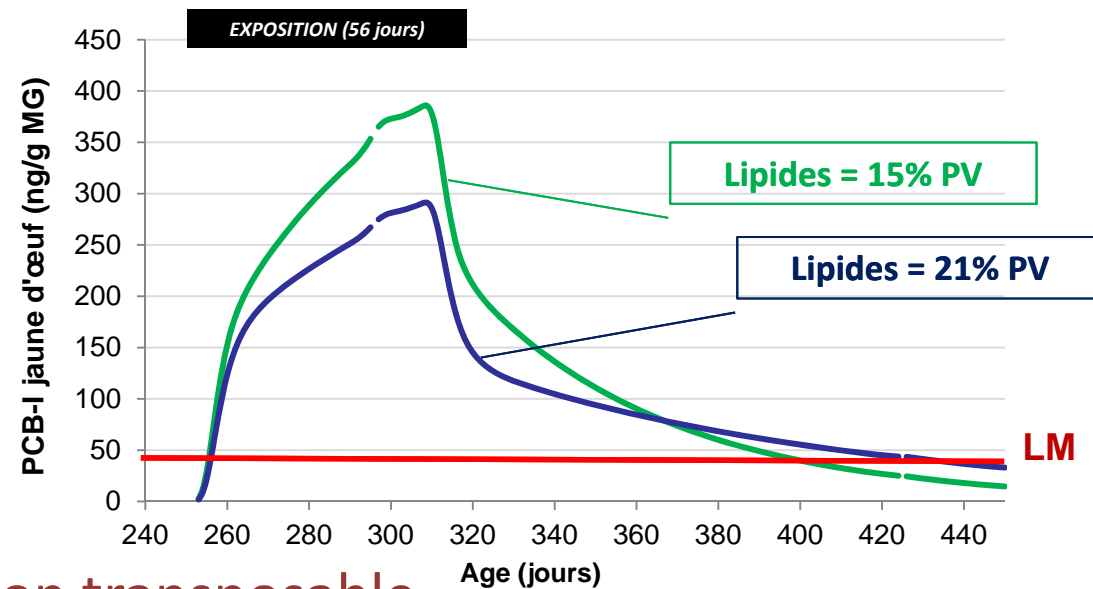
- Impact des caractéristiques de l'animal sur
  - Le niveau de contamination des produits





## Première approche : transfert de PCB vers l'œuf de poule pondeuse

- Impact des caractéristiques de l'animal sur
  - La vitesse de décontamination des produits

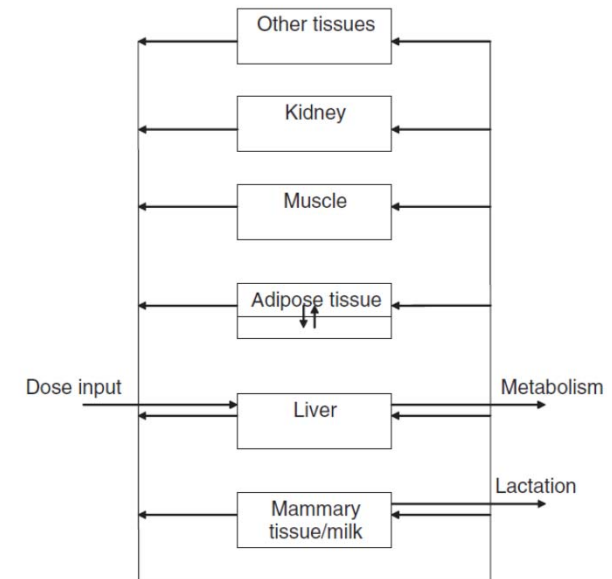


- Non transposable
  - Autres molécules ? Autres tissus ? Autres productions (poulet en croissance) ?

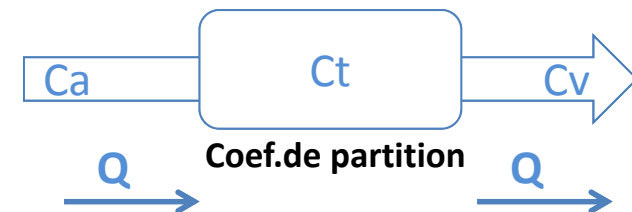


# Approche plus mécaniste : modélisation PBPK (*Physiologically based pharmacokinetic*)

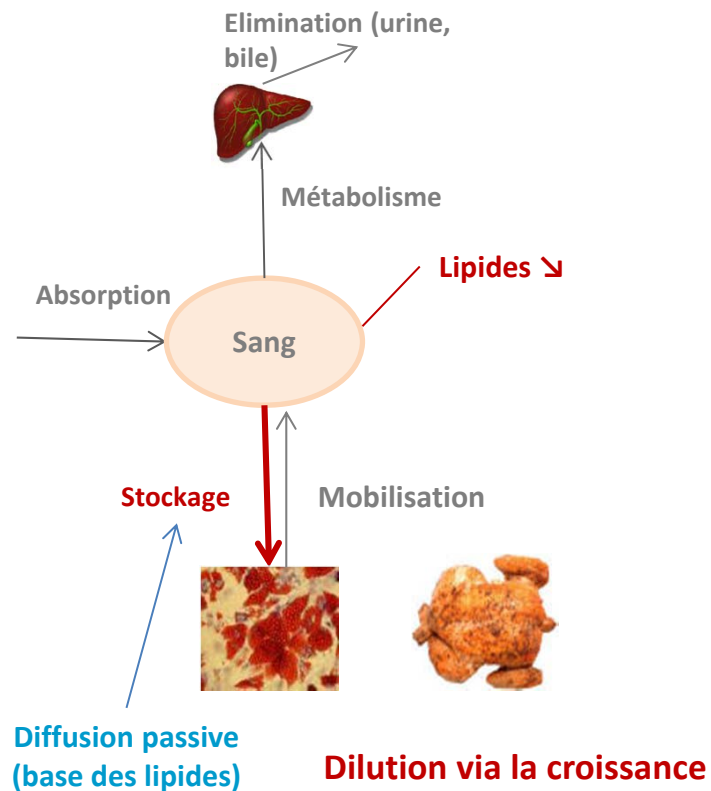
- **Sous-modèle physiologique pilotant un sous-modèle de flux de POP**
  - Absorption et direction vers le foie
  - Élimination par métabolisme hépatique
  - Distribution via la circulation sanguine
    - Compartiment sanguin de distribution
    - Régions anatomiques
      - Acteur dans le transfert des POP (tissu adipeux, foie, glande mammaire)
      - Produit consommé (muscle)
  - Élimination : œuf/lait



**Chaque compartiment caractérisé par une quantité de lipides + une irrigation sanguine**



# Intérêt de la modélisation PBPK



- Impact des caractéristiques/performances
- Changement d'échelle
  - Poule pondeuse/vache laitière → animaux en croissance
  - Notion de facteur d'échelle (MacLachlan, 2010)

$[PCBs]_{\text{gras corp.}}$  poulet en croissance

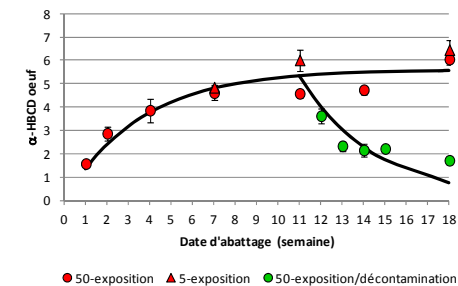
$[PCBs]_{\text{gras corp.}}$  poule pondeuse

- Croissance rapide  $\approx 1.6$
- Croissance lente  $\approx 1.6 \times 2$
- Validation ? Pas de donnée expérimentale



# Projet BrAviPorc : modèle PBPK de transfert de l' $\alpha$ -HBCD

- Trois types d'animaux
  - Porc en croissance, poulets à croissance rapide et à croissance lente, poule pondeuse
- Pour chaque type d'animal
  - Construction du modèle PBPK (selon la même méthode)
  - Expérimentation *in vivo* de type contamination/décontamination
- validation possible
- Possibilité de tester (et valider) les changements d'échelle
- Une molécule modèle
  - Lipophile et apolaire (DDT, PCB, PCDD/F...)



# Les modèles animaux

<b>Animal</b>	<b>Poulet</b>	<b>Porc</b>	<b>Pondeuse</b>
<b>Stade physiologique</b>	Croissance	Croissance	Fin de croissance, Ponte, Mue
<b>Génétique</b>	2	1	1
<b>Sexe</b>	M, F	M entier, M castré, F	F
<b>Compartiments</b>			
<b>Foie</b>	oui	oui	oui
<b>Sang</b>	oui	oui	oui
<b>Muscle 1</b>	Filet	Longe	Filet
<b>Muscle 2</b>	Muscles de la cuisse	Muscles du jambon	x
<b>Tissu de réserve</b>	Gras abdominal	Lard dorsal	Gras abdominal
<b>Œuf</b>	x	x	Jaunes d'œuf en formation
<b>Autre</b>	Reste du PV	Reste du PV	Reste du PV



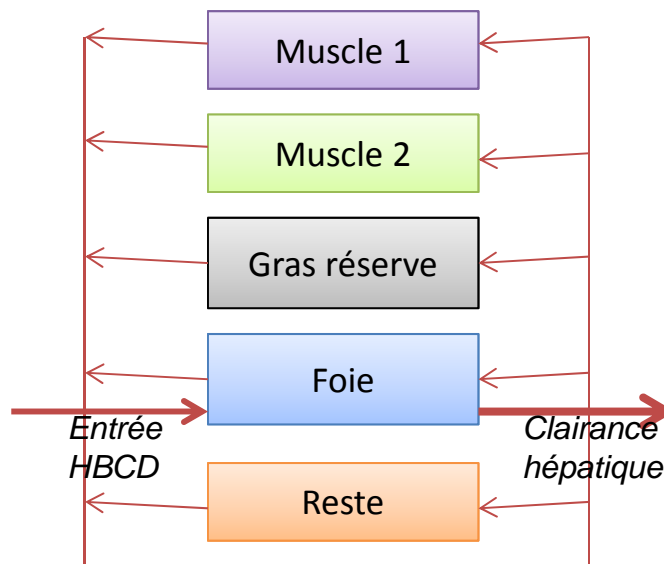
# Le modèle générique

## Sous-modèle physiologique

- Croissance des tissus
- Dynamique de dépôt de lipides (neutres)
- Irrigation sanguine
- Jaune en formation et ponte

## Sous-modèle de transfert d'HBCD

- Absorption
- Echanges d'HBCD entre le sang et les tissus
- Elimination par le foie



Coefficient de partition entre le sang et le tissu

= Rapport de concentrations d'HBCD à l'équilibre

$$K_p = [\text{HBCD}]_{\text{tissu}} \text{ (ng/g)} / [\text{HBCD}]_{\text{sang}} \text{ (ng/g)}$$

Molécule lipophile et apolaire → Egalité des concentrations d'HBCD sur la base des lipides neutres

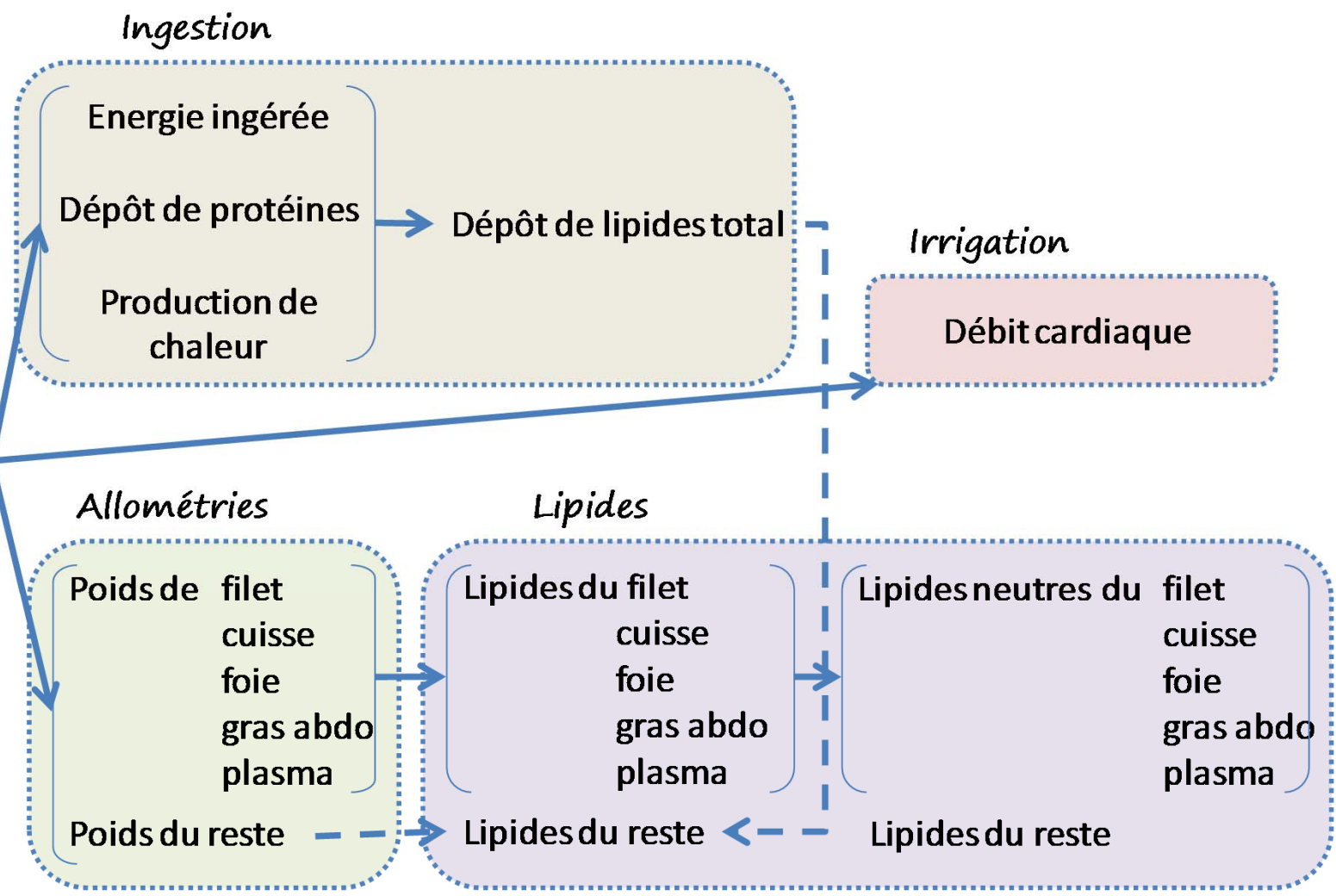
$$K_p = [\text{LN}]_{\text{tissu}} \text{ (g/g)} / [\text{LN}]_{\text{sang}} \text{ (g/g)}$$



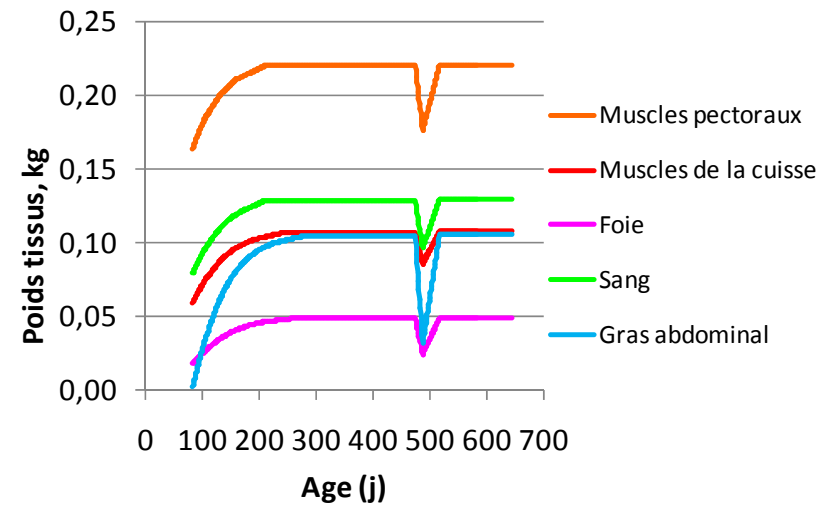
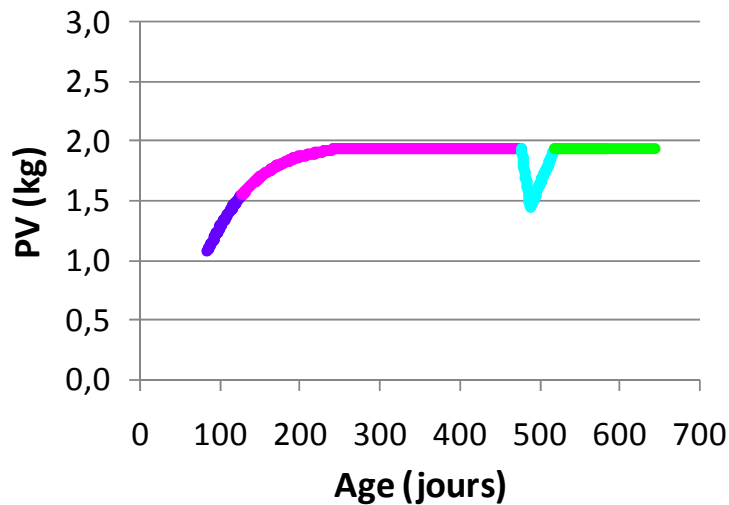
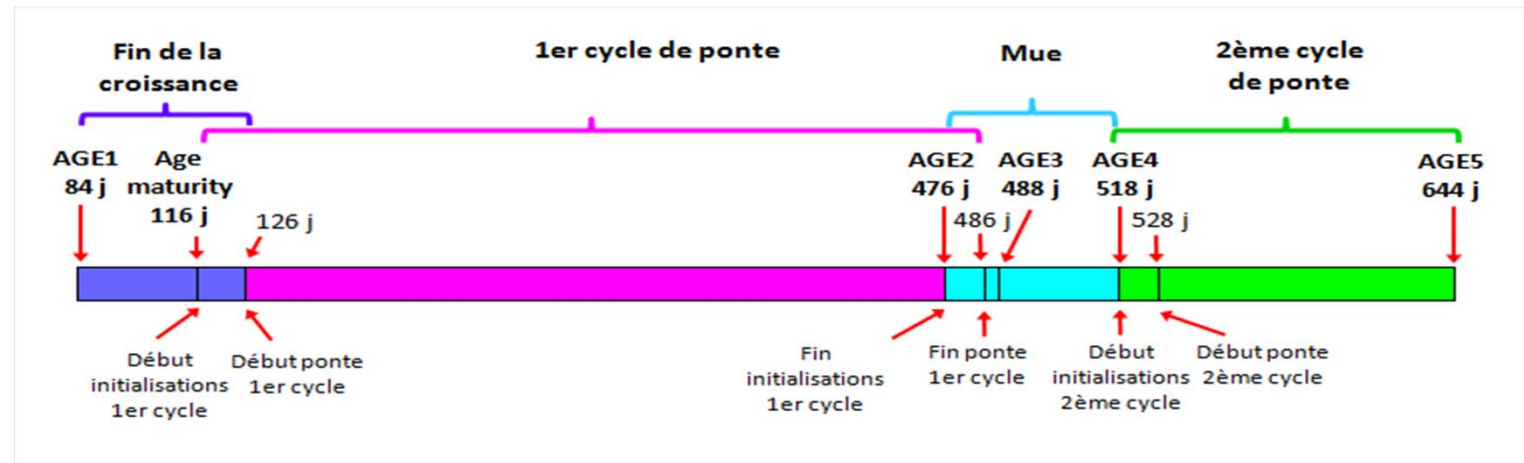
# Sous modèle physiologique (poulet) - littérature



**Poids vif**

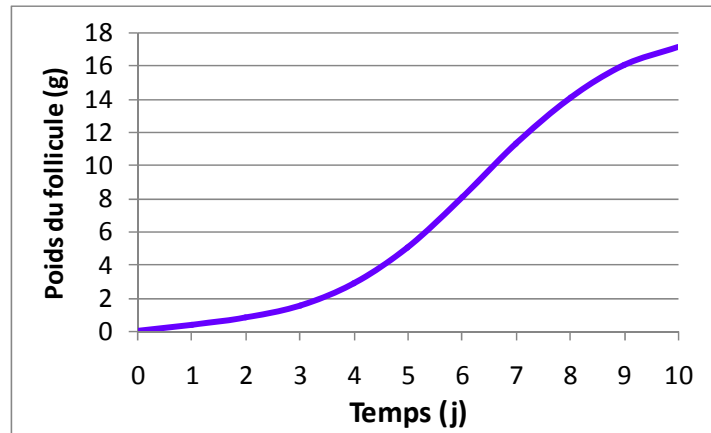


# Sous modèle physiologique – Ponte (littérature)

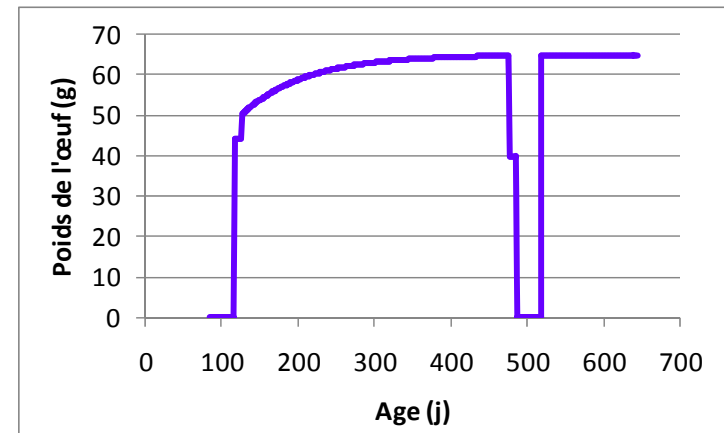


# Sous modèle physiologique – Ponte (littérature)

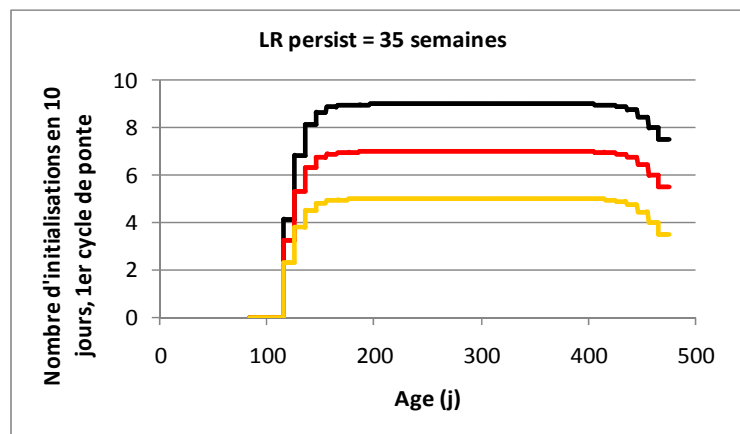
## Formation du jaune en 10 jours



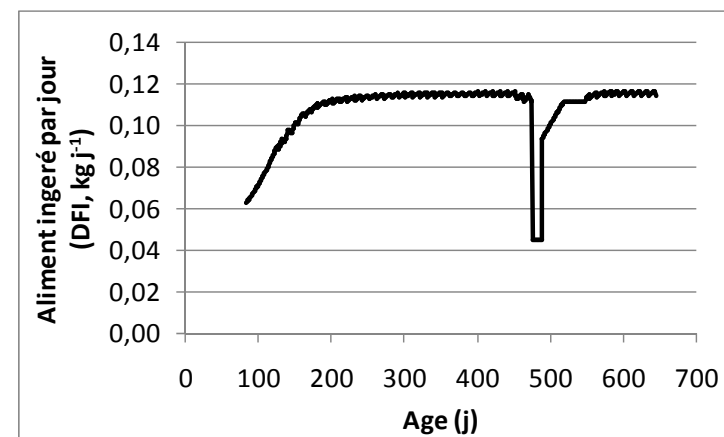
## Evolution du poids de l'œuf



## Modulation du taux de ponte



## Aliment ingéré = f (PV, ponte)

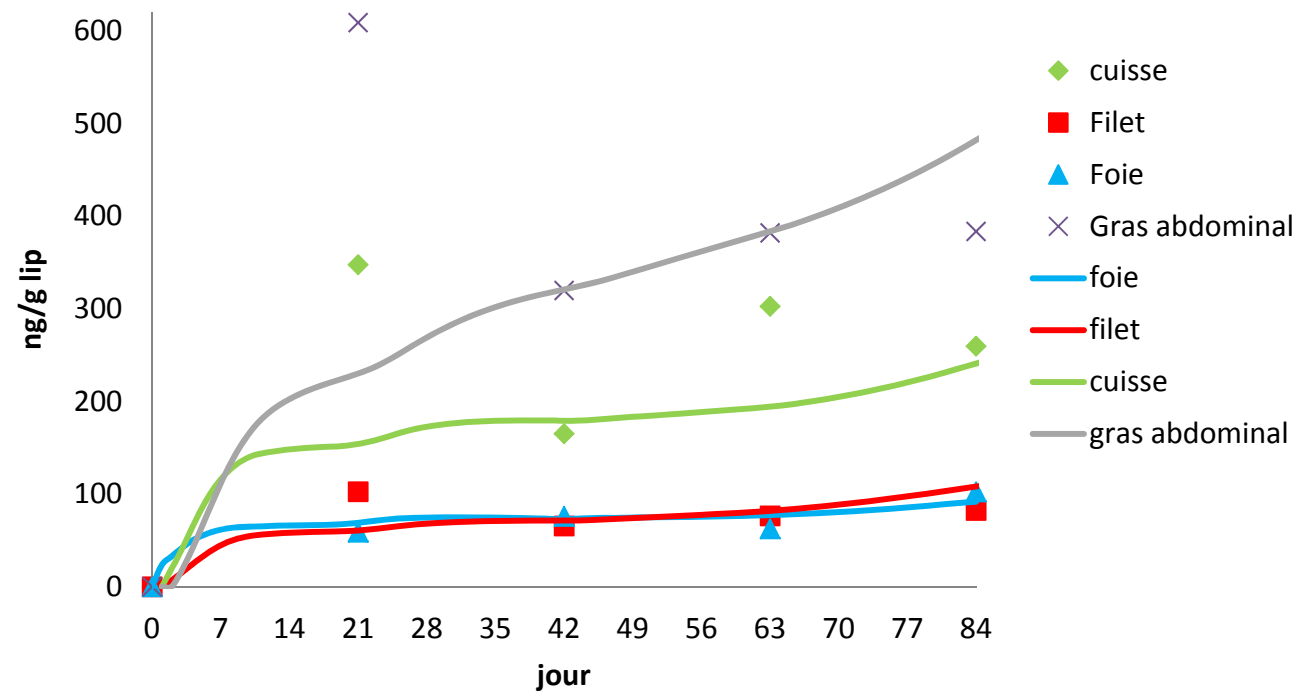




## Travail en cours....

- Validation (pour chaque production)

### Poulets à croissance lente





## Travail en cours... prédiction

- Analyse de sensibilité
- Impact des performances pour chaque type de production (vitesse de croissance, indice de consommation, poids d'abattage, engraissement...)
- Test de scénarii d'élevage

Variable	Paramètres modèle	Unités	Valeurs modèle	Particulier	Plein air	Cage
PV	BWmax	kg	2,0	1,6	1,9	1,9
Taux de ponte	max	%	90	70	80	90
	min	%	76	40	60	75
Poids œuf	W <sub>egg</sub> max	g	65	50	65	68
Mue	Age en début de mue	J	42 j, à partir de 476 j	42 j, à partir de 476 j	Pas de mue	Pas de mue



## Travail en cours... modèles

- Tester la possibilité de changement de production
  - Poule → poulet
  - Etablissement des facteurs d'échelle entre productions
- Elaboration de techniques visant à accélérer la décontamination
  - Amaigrissement, mue...
- Test du modèle pour d'autres polluants (pour lesquels existent des données) → PCB, CLD..



Merci pour votre attention

Ce travail a été co-financé dans le cadre du “Compte d’Affectation Spéciale Développement Agricole et Rural” (Projet CASDAR 1256)

