

**Sujet : Développement d'approches de profilage non ciblé pour la mise en évidence de dangers chimiques émergents : application à l'identification de nouveaux marqueurs d'exposition interne chez l'Homme au service de la biosurveillance et de l'étude du lien entre exposition chimique et santé humaine**

**Unité de recherche :** Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminants dans les Aliments (LABERCA)  
UMR 1329 INRA-Oniris

**Financement envisagé :** Région Pays-de-Loire / Europe H2020

**Début envisagé :** Septembre/Octobre 2017

**Contexte et problématique :**

La réalité de l'exposition humaine aux agents chimiques est multiple et complexe. D'une part sur le plan descriptif, de par l'étendue et la variété des substances concernées. D'autre part sur le plan dynamique, suivant une évolution temporelle induite par les dispositions réglementaires et/ou les usages des filières de production et d'utilisation de ces substances (par exemple via l'introduction de substituts à certains composés et/ou de substances nouvelles). De fait, il est désormais admis que le nombre de substances suivies classiquement par des analyses chimiques ciblées n'est pas suffisant pour permettre une vision exhaustive de cet exposome chimique de l'Homme. Les programmes actuels de biosurveillance en particulier, sont centrés sur un nombre limité de marqueurs d'exposition interne, connus a priori, et pour lesquels des données existent déjà en termes de caractérisation du danger associé. Ces programmes ne permettent donc pas de prendre en compte, et a fortiori d'anticiper, la problématique des substances émergentes non encore décrites en tant que marqueur d'intérêt du point de vue de l'exposition comme de leur impact au plan toxicologique. Les nouvelles technologies de phénotypage non ciblé permettent aujourd'hui d'envisager de nouvelles approches pour adresser cette problématique. Le profilage d'échantillons biologiques par des techniques spectrométriques à haute résolution, couplé à des outils de retraitement des données adaptés, représentent ainsi une voie de recherche actuelle dans ce domaine relevant du front de science et de l'innovation.

Cette problématique fait partie intégrante d'une initiative Européenne d'envergure à laquelle s'adosse la présente demande de thèse. Cette initiative, lancée dans le cadre d'un projet Cofund H2020 (Projet 733032 « European Human Biomonitoring Initiative », acronyme HBM4EU), ambitionne de doter l'Europe d'un dispositif et d'un consortium permettant d'adresser ces enjeux autour de la biosurveillance et du lien environnement-santé, à une échelle qui la rende compétitive et visible à côté de structures du même type existants sur les continents américains ou asiatique. Le support aux politiques publiques est l'un des objectifs majeurs de ce projet, qui inclue un volet de recherche en parallèle d'un volet visant à structurer et harmoniser un réseau de structures de référence pour la génération de ces données d'exposition interne. Ce projet particulièrement ambitieux regroupe plus de 100 structures partenaires. Il fait l'objet d'une subvention totale de 50 millions d'Euros sur 5 ans, à partir de Janvier 2017. Au sein d'un Hub Français regroupant les principaux instituts de recherche nationaux, l'INRA (représenté par les Unités LABERCA et Toxalim) siège au sein de son management board en tant que responsable du WorkPackage 16 dédié aux « Emerging Substances » (17 partenaires, 3 m€).

Le plan de travail du projet de thèse proposé s'inscrira dans le cadre de ce WP16, et plus précisément au sein des tâches T16.2 « Method development and harmonisation of methods for non-target screening of yet unknown compounds » et T16.3 « Generation of new human biomonitoring data ».

### **Objectifs et méthodologie :**

L'objet de ce travail de thèse est de développer de nouvelles stratégies analytiques et bioinformatiques permettant la caractérisation plus exhaustive de l'exposome chimique interne de l'Homme. Sa finalité sera la mise en évidence et l'identification de nouveaux marqueurs d'exposition relatifs aux contaminants émergents. Ce sujet associe à la fois une recherche méthodologique de pointe basée sur des technologies avancées (spectrométrie de masse haute résolution), et un cadre thématique faisant appel à des concepts et connaissances scientifiques également de haut niveau et novateurs (exposome, exploration de données, lien environnement-santé). Parallèlement à ce contenu d'intérêt en termes de formation à et part la recherche, l'ambition de ce travail de thèse est de contribuer significativement à un support aux politiques publiques, via la génération de données et de connaissances venant guider les futurs programmes de biosurveillance et plus largement alimenter les travaux d'évaluation du risque.

La mise en évidence de marqueurs d'exposition non encore décrits peut passer par plusieurs types de stratégies. Une première approche consiste à rechercher des signatures particulières au sein des signaux descripteurs générés, basées par exemple sur les massifs isotopiques observés en spectrométrie de masse haute résolution. Cette approche a déjà fait l'objet de premiers développements au sein du LABERCA, les éléments de faisabilité et de preuve de concept étant acquis pour certaines matrices environnementales et alimentaires [1]. A partir de cette base méthodologique, ce travail de thèse consistera à développer une stratégie analytique non ciblée similaire, destinée dans un premier temps à la caractérisation de contaminants halogénés dans diverses matrices biologique humaines, en couplant une acquisition d'empreinte chimique globale par spectrométrie de masse à ultra-haute résolution (instruments de dernière génération de type Orbitrap et hybride quadripôle-temps de vol) à des outils bioinformatiques automatisés de filtrage et d'analyse des données (R, xcms, Shiny), en exploitant le défaut de masse comme élément discriminant. Cette stratégie de « fishing » permettra ainsi de dépister et d'identifier de nouveaux marqueurs internes en lien avec des substances organohalogénées d'origine anthropique, pouvant recouvrir différentes classes de substances d'intérêt dans le cadre de la biosurveillance et du lien entre exposition chimique et santé. L'analyse non ciblée sera envisagée suivant plusieurs techniques de séparation chromatographique (GC, LC, SFC) avec des modes d'ionisation adaptés (ESI, APCI), afin d'appréhender différentes fractions accessibles à l'analyse, et ainsi d'étendre la couverture des substances chimiques d'intérêt. Ce travail inclura également une composante de traitement des échantillons biologiques (fractionnement, concentration...) ainsi qu'une composante bioinformatique permettant d'automatiser et d'optimiser la recherche de massifs halogénés selon des scripts informatiques. L'observation de signaux inconnus ouvrira enfin la voie à un travail d'identification structurale.

[1] Cariou R, Omer E, Léon A, Dervilly-Pinel G, Le Bizec 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.

### **Unité d'accueil :**

Le Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminants dans les Aliments (LABERCA) est une Unité Mixte de Recherche de l'Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes Atlantique (Oniris) et de l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA, département AlimH), labellisée par la Direction Générale de l'Enseignement et de la Recherche (DGER, MAAP). Elle est par ailleurs Laboratoire National de

Référence (LNR) conventionnée par la Direction Générale de l'Alimentation (DGAI, MAAP) et la Direction Générale Health and Consumer (Commission Européenne) pour ce qui est de l'accompagnement de l'autorité compétente en matière de gestion de risque dans ses activités liées aux substances chimiques dans les denrées alimentaires. Du point de vue scientifique, le domaine d'activité de l'Unité est celui de la sécurité chimique des aliments et de la santé environnementale, et s'inscrit dans une démarche globale et intégrée de caractérisation des expositions, depuis l'agrofourniture jusqu'à l'Homme et sa descendance. Le LABERCA s'attache en effet à générer des connaissances afin de caractériser à la fois l'exposition externe (alimentaire) du consommateur (mesures d'occurrence dans les denrées alimentaires) mais aussi son exposition interne (indicateur d'imprégnation). L'Unité génère également des données contribuant à l'identification des dangers - en particulier pour les substances perturbatrices du système endocrinien - par l'identification de biomarqueurs d'exposition et/ou d'effet signant l'exposition au danger étudié, mais aussi par l'étude d'éventuelles associations entre prévalence du paramètre (exposition externe ou interne) et observation clinique. Les principaux axes de recherche de l'Unité consistent ainsi à (1) caractériser la présence et le devenir des contaminants chimiques de l'environnement à l'Homme via la chaîne alimentaire, (2) caractériser les signatures biologiques associées à ces expositions, et enfin (3) amener ces marqueurs d'exposition et/ou d'effet, et plus largement la connaissance produite, jusqu'à une interprétation et exploitation finalisée à l'interface environnement-alimentation-santé. Les activités de recherche de l'Unité sont gérées selon un mode projet encadré par un système de management de la qualité certifié selon le référentiel ISO 9001:2008.

**Profil du candidat recherché :** Compétences en chimie analytique et première expérience en spectrométrie de masse et métabolomique.

**Pour candidater :** CV, lettre de motivation et relevés de notes de master 1 et master 2. Des lettres de référence peuvent accompagner le dossier de candidature.

**Contact :**

Jean-Philippe Antignac, IR1 INRA HDR, Responsable Scientifique

LABERCA, Oniris

CS 50707, 44307 Nantes Cedex 3

02 40 68 78 80

[jean-philippe.antignac@oniris-nantes.fr](mailto:jean-philippe.antignac@oniris-nantes.fr)