

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	<b>Origine du financement : 50% Projet EU-PARC + 50% Région Pays de la Loire</b>
Titre de la thèse : <b>Méthodes innovantes d'échantillonnage et d'analyses non ciblées pour caractériser l'exposition périnatale humaine à des produits chimiques préoccupants émergents.</b>	3 mots-clés : Exposition chimique Analyses non ciblées Spectrométrie de masse à haute résolution	
Unité/équipe encadrante : <b>LABERCA – ONIRIS/INRAE</b>		
Directeur de thèse : <b>Jean-philippe Antignac</b>	N° de tél : + 33 2 40 68 78 80 Mail : jean-philippe.antignac@oniris-nantes.fr	
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>Le sujet de thèse se place dans un contexte global d'analyse du risque chimique et de support aux politiques publiques dans ce domaine. Il vise plus précisément à alimenter l'expertise publique autour de la connaissance d'une phase moins connue de l'exposome humain qui est la période périnatale. Comme formulé par plusieurs agences (par exemple, l'EFSA), l'exposition humaine à un stade précoce apparaît en effet comme une préoccupation élevée encore mal abordée, tant en termes d'évaluation des risques que de lien avec l'impact sur la santé aux stades les plus récents (concept DoHAD). Les méthodes conventionnelles d'échantillonnage et les méthodes de mesure quantitatives ciblées dédiées aux analyses chimiques sont disponibles pour soutenir la surveillance environnementale, alimentaire et humaine, l'évaluation des risques et les décisions de gestion des risques. Cependant, ces approches souffrent d'un manque de sensibilité pour caractériser les populations les moins exposées, d'un manque de faisabilité pour un déploiement à large échelle et, surtout, se limitent à un nombre limité de marqueurs d'exposition connus et sélectionnés a priori. Pour une étude de l'exposome chimique humain plus exhaustive, de nouvelles approches méthodologiques innovantes, qui reposent sur la dernière génération d'instruments de pointe (Spectrométrie de masse à haute résolution) et des approches non ciblées (suspect / non-targeted screening) permettent de dépasser certaines des limites actuelles. Ces nouvelles approches analytiques, couplées avec des méthodes d'échantillonnage moins invasives (<i>dry bloodspot</i>, <i>silicone wristbands</i>) et/ou des matrices biologiques alternatives (sang de cordon ombilical, placenta, méconium...) doivent ainsi faire l'objet d'une phase de recherche et de mise à l'épreuve avant un éventuel déploiement.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>L'objectif général de ce projet est de développer et de conduire une preuve de concept permettant d'évaluer les performances et d'illustrer l'utilité de ces méthodes innovantes, en complément des approches conventionnelles et ciblées, en mettant l'accent sur des échantillons humains cédés chez des couples mères/nouveau-nés-enfants. Les principales questions posées dans ce travail sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quelle est la réalité de co-exposition chimique en période périnatale mise en évidence par des approches non ciblées ?</li> <li>• Quelle est la complémentarité entre les données d'exposition chimique apportée par les approches d'analyse non ciblée et ciblées ?</li> <li>• Quelles sont les avantages et les inconvénients de l'utilisations des méthodes d'échantillonnage moins invasives (<i>dry bloodspot</i> et <i>silicone wristbands</i>) ou matrices (sang de cordon ombilical, placenta, méconium...) innovantes par rapport aux méthodes et matrices conventionnelles ?</li> </ul>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p>Les travaux de recherche inclueront des composantes de préparation des échantillons, de génération de données, et d'analyse de données. Le travail de recherche du doctorant consistera donc à la préparation des échantillons provenant de différents cohortes mère/enfant, qui vont couvrir une large variété de matrices humaines : sang maternel, urine maternelle, lait maternel, placenta, sang de cordon ombilical, méconium... Puis une phase de génération de données de la spectrométrie de masse à haute résolution couplée à différents types de séparations chromatographiques aura lieu en adoptant des approches d'analyses non ciblées. Après la génération de données, le candidat sera mené à utiliser de différents outils bio-informatiques pour l'analyse données et leur traitement afin d'accéder à la caractérisation de l'exposition chimique des individus. Le travail de retraitements de données sera un travail conséquent vu la complexité et la quantité d'information générée par ces approches. Une deuxième partie sera consacrée à l'évaluation des nouvelles méthodes d'échantillonnage et à leur comparaison avec des techniques conventionnelles plus invasives. Le candidat débutera ses recherches en comparant les modes opératoires et les conditions d'emplois de ces méthodes d'échantillonnage innovantes pour optimiser un protocole d'utilisation qui porte une influence très importante sur l'efficacité de ses supports. Une phase de test sera consacrée pour la validation de méthode développée, avant de pouvoir implémenter ces nouvelles méthodes d'échantillonnages sur des populations humaines.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u></p> <p>Le candidat présente une bonne formation en chimie analytique et un profil avec des compétences en bonnes pratiques de laboratoire, ayant déjà manipulé des matrices humaines. De plus, il possède une expérience dans de l'analyse avancée de données multivariées.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <p>Antignac <i>et al.</i> Persistent organochlorine pesticides in periprostatic adipose tissue from men with prostate cancer: Ethno-geographic variations, association with disease aggressiveness, <i>Environmental Research</i>, 2023, doi.org/10.1016/j.envres.2022.114809.</p> <p>Pourchet <i>et al.</i> Non-targeted screening methodology to characterise human internal chemical exposure: Application to halogenated compounds in human milk, <i>Talanta</i>, 2021, doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121979.</p>		

David *et al.* Towards a comprehensive characterisation of the human internal chemical exposome: Challenges and perspectives, Environment International, 2021, doi.org/10.1016/j.envint.2021.106630.

Collaborations nationales et internationales :

Le laberca fait partie, et codirige l'infrastructure de recherche nationale France Exposome qui regroupe la communauté scientifique française travaillant dans le champ environnement-santé sur la thématique de l'exposition chimique humain. Cette infrastructure joue le rôle d'une plateforme qui facilite l'échange et les collaborations entre les acteurs du domaine au niveau national mais également Européen de part son statut de miroir de l'infrastructure EIRENE.

D'autre part, ce projet de doctorat fait partie d'un grand consortium européen sur l'exposition aux produits chimiques (projet PARC "Partnership for Assessment of Risk of Chemicals", EU Horizon EU Cofund, 2022-2029, <https://www.eu-parc.eu/>) – regroupant plus de 200 institutions provenant de 28 pays. Coordonné par l'ANSES, ce consortium offrira au candidat un vaste réseau de contacts et une expérience internationale.