



Sujet de thèse :

Recherche de marqueurs hépatiques, plasmatiques et caecaux de l'exposition d'animaux d'élevage aux PCBs par une approche multi-omique

Mots-clés : Marqueurs d'exposition - Marqueurs d'effet – Polychlorobiphényles – Métabolomique – Volatolomique – Multiomique – RMN 2D – GC-HRMS

Fiche synthétique

Disciplines : Chimie analytique, métabolomique

Lieux de travail :

INRAE/ENVTEI-Purpan, Université Paul Sabatier, UMR 1331 TOXALIM, équipe AXIOM, Toulouse (24 mois)

INRAE, UR 370 QuaPA, équipe MASS, Clermont-Ferrand (12 mois)

Université d'inscription de l'étudiant : Université Toulouse

Ecole doctorale : SEVAB - Sciences Ecologiques, Vétérinaires, Agronomiques et Bioingénieries, ED 458

Co-directeur(s) de la thèse : Cécile CANLET (UMR TOXALIM) ; Erwan Engel (UR QuaPA)

Début de la thèse : 06/03/2023

Contact : cecile.canlet@inrae.fr; erwan.engel@inrae.fr

Date limite de candidature : 06/02/2023

Résumé du projet de thèse

Afin de renforcer la surveillance sanitaire des aliments, les acteurs du secteur doivent disposer de méthodes de dépistage à haut-débit et faible coût pour contrôler les points critiques de la chaîne alimentaire. Une des approches proposées par le projet ANR SENTINEL consiste à combiner la découverte et l'identification de marqueurs de la contamination de la chaîne alimentaire par des techniques « omiques » à des techniques ciblées haut-débit afin de mesurer facilement et rapidement ces marqueurs dans les tissus ou fluides animaux. Pour cela, à partir d'un cas d'étude (exposition de poulets à des niveaux ultra-traces de PCBs), le projet propose d'explorer le potentiel de la volatolomique (analyse des métabolites volatils) et de la RMN du proton (métabolites non volatils) pour identifier des marqueurs (hépatiques, plasmatiques, caecaux...) de l'exposition des poulets à des niveaux ultra-traces de contaminants (ici les PCBs). Pour surmonter les limitations de la RMN 1D pour l'identification et la quantification des biomarqueurs, l'intérêt et les performances de la RMN 2D seront évalués. Des séquences rapides de RMN 2D (échantillonnage non uniforme (NUS) et/ou expérience RMN ultra-rapide (UF)) seront implémentées et optimisées pour une analyse haut-débit. Enfin, une intégration statistique des données de volatolomique et métabolomique ainsi que la reconstruction des réseaux métaboliques permettront de mieux comprendre les perturbations métaboliques induites par l'exposition à de faibles doses de PCBs.

Programme de recherches :

Le projet s'inscrit dans le cadre du programme ANR SENTINEL dont l'objectif est de faire tomber des barrières techniques qui limitent jusqu'à présent le développement d'outils de dépistage et d'autosurveillance dans la surveillance des contaminants alimentaires.

D'un point de vue scientifique, le projet de thèse questionne la complémentarité informative et la cohérence des marqueurs de la réponse à une exposition aux PCBs mis en évidence par les

différentes approches omiques utilisées et dans les différents organes ciblés. D'un point de vue méthodologique, le projet comporte une large valence de développements en comparant les performances de différentes techniques d'extraction du volatolome (espace de tête SPME, DHS et « statique ») et en évaluant l'intérêt de la RMN 2D en métabolomique.

La première partie de la thèse (24 mois) se déroulera à Toulouse dans l'unité Toxalim au sein de la plateforme Metatoul-AXIOM afin de développer les techniques de RMN 2D rapides pour des études de métabolomique.

La seconde partie de la thèse (12 mois) se déroulera ensuite à Theix dans l'unité Quapa au sein de l'équipe MASS afin de finaliser les analyses volatolomiques (volatolomes hépatique, plasmatique et caecal déjà analysés) et réaliser les analyses statistiques multi-tableaux entre les différentes techniques omiques mais également entre les différents organes avec l'appui de StatSC (ONIRIS), partenaire du projet. En s'appuyant sur ces résultats, il s'agira enfin de proposer des interprétations biologiques aux perturbations métaboliques observées.

Compétences mobilisées et acquises par le doctorant

Ce projet de thèse est clairement interdisciplinaire et le doctorant va acquérir un large panel de compétences allant de la chimie analytique pour la recherche de marqueurs d'effets (Métabolomique par RMN 1D et 2D) et d'exposition (Volatolomique par GC-Q-HRMS) aux traitements chimiométriques pour révéler le potentiel informatif des données multi-omiques obtenues. Plus largement, le doctorant intégrera un consortium pluridisciplinaire de 11 partenaires dans le cadre du projet ANR SENTINEL.