

## Thèse de Thomas Contini

Après un master en biologie moléculaire obtenu à l'université Toulouse 3, j'ai commencé mon parcours professionnel en tant qu'ingénieur d'étude en biochimie végétale, au sein de l'école d'ingénieurs de Purpan à Toulouse. Durant cette expérience, j'ai développé mes compétences en spectrométrie de masse, en métabolomique, ainsi qu'en biologie moléculaire et génétique en me focalisant sur l'analyse de la variabilité des molécules sucrantes (glycosides de stéviol) d'une plante originaire d'Amérique du Sud, *stevia rebaudiana*.

Passionné par la recherche, c'est dans cette optique que j'ai voulu poursuivre en doctorat. J'ai débuté ma thèse en Janvier 2022, financée par le programme européen Alliance EDUC (European Digital UniverCity). Ce doctorat est en cotutelle entre l'Université de Rennes 1 et l'Université Masaryk à Brno (République tchèque), sous la direction d'Arthur David et Elliott J. Price (co-directeurs). Je passerai ainsi les 18 premiers mois au LERES, puis les 18 mois suivant à l'Université Masaryk. Le projet bénéficie d'un support de différents experts (épidémiologistes, statisticiens, sages-femmes) et est réalisé en étroite interaction avec deux chercheurs de notre équipe de l'Irset (Equipe 9 - ELIXIR), Luc Multigner et Rémi Béranger, ainsi qu'avec Irène Clerget, interne en médecine du service d'obstétrique du CHU de Rennes pour la collection des placentas.

Le contexte de ma thèse concerne l'évaluation de l'exposition des fœtus aux mélanges complexes de contaminants chimiques durant la période prénatale. En effet, l'exposition aux contaminants chimiques durant cette période de vulnérabilité est suspectée d'induire de multiples effets potentiellement néfastes pour le développement de l'enfant. Afin d'étudier cette exposition, le placenta pourrait être une matrice pertinente. En effet il a été démontré que de nombreux xénobiotiques s'accumulent au fil de la grossesse dans cet organe essentiel au développement du fœtus. Bien qu'il s'agisse d'une barrière protectrice, une grande diversité de composés chimiques peuvent traverser le placenta et se retrouver dans le système sanguin fœtal.

Afin d'étudier ces expositions au cours de la grossesse, des méthodes de chimie analytique basées sur la spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS) permettent d'avoir une vue d'ensemble des métabolites et xénobiotiques présents dans l'échantillon analysé, et de comparer l'empreinte chimique d'échantillons issus de matrices biologiques. Une stratégie analytique robuste, allant de l'extraction et la préparation des échantillons à l'analyse LC-HRMS, a été mise au point avant le début de cette thèse par Arthur David et son équipe. Ce workflow analytique a permis l'identification d'une large gamme de xénobiotiques dans des placentas issus de la cohorte PELAGIE, et sera utilisé dans le cadre de ma thèse, pour l'analyse de 25 placentas en LC-HRMS au sein du LERES.

**L'objectif principal de la thèse consiste à mettre au point une méthode standardisée pour la collection et l'analyse chimique d'échantillons de placentas issus de larges cohortes mère-enfant, par spectrométrie de masse haute résolution.**

Le premier sous-objectif de la thèse est de mesurer la variabilité intra-placenta et inter-placenta de l'exposome et du métabolome, afin de fournir des méthodes permettant un échantillonnage représentatif du placenta. En raison de sa masse importante (~500g) et de sa complexité biologique, le placenta présente une hétérogénéité tissulaire qui peut être une source de variabilité importante. Étant donné que seule une fraction minime de l'organe entier est généralement analysée (i.e. <100 mg), la standardisation de l'échantillonnage est cruciale pour éviter toute erreur d'interprétation.

Dans un second temps, le but sera d'établir l'annotation la plus complète possible de l'exposome chimique et du métabolome du placenta, et de créer une base de données regroupant ces informations. A l'heure actuelle, les données concernant les xénobiotiques détectés dans le placenta sont peu nombreuses. Des données supplémentaires sont nécessaires pour améliorer l'évaluation de l'exposition prénatale aux xénobiotiques.

Les étapes de mise au point d'un protocole standardisé et l'application de ce protocole lors de la collecte des échantillons de placenta au sein de l'Hôpital Sud (CHU Rennes) ont été réalisées lors de ces premiers mois de thèse.

