

## Poste Maître de Conférences - TOXICOLOGIE

### Affiliation :

Département de toxicologie  
UFR de Pharmacie de Limoges



### Principales activités d'enseignement :

Étudiants en Pharmacie  
Licence option Accès Santé (LAS)  
Élèves préparateurs  
DIU toxicologie médico-légale  
DIU médecine légale

### Thématiques de recherche :

Toxicologie environnementale  
Toxicologie médico-légale  
Toxicologie professionnelle  
Toxicologie analytique

### Profil recherché :

Diplômé(e) d'une Thèse Doctorale avec une qualification aux fonctions de maître de conférences (MCF).  
Connaissances avancées dans différents domaines de la toxicologie  
Compétences élevées en chimie analytique

### Contact :

Pr Franck Saint-Marcoux, PU-PH  
[franck.saint-marcoux@unilim.fr](mailto:franck.saint-marcoux@unilim.fr)  
Responsable Département de toxicologie ; UFR Pharmacie, Limoges  
Service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance ; CHU de Limoges

### DESCRIPTION DU POSTE

Toutes les conditions sont réunies pour l'épanouissement professionnel et personnel d'un Enseignant-Chercheur au sein du département de toxicologie de l'UFR de pharmacie de Limoges.

Il participera très activement à l'enseignement de la discipline, notamment au sein de la faculté de pharmacie (CM, ED et TP), mais également dans d'autres composantes.

Il trouvera également un terrain favorable pour mener des activités de recherche porteuses. Une dynamique réelle s'est mise en place en toxicologie environnementale. De nombreux projets sont en cours sur la thématique de l'exposition des populations aux pesticides, notamment les femmes enceintes et les nouveau-nés. Un projet de chaire d'excellence est débuté.

Parallèlement, il existe une thématique forte de développement d'outils analytiques dédiés à la toxicologie médico-légale, professionnelle et environnementale (3 Thèses en cours).

Ces 2 axes forts sont en lien direct avec les enseignements qui seront confiés.

D'autre part, ces activités de recherche sont menées en étroite collaboration avec le service hospitalier dans lequel le PU-PH, dirigeant le département de la faculté, exerce également. Qu'il s'agisse de toxicologie environnementale, de toxicologie professionnelle, de toxicologie clinique ou de toxicologie médico-légale, les projets menés par l'Enseignant-Chercheur y trouveront leur inspiration et leur concrétisation. Bien entendu, le nouvel entrant devra toutefois apporter des compétences nouvelles autour de ces thématiques, pour à la fois les dynamiser, les élargir et favoriser les collaborations avec d'autres équipes.

### ACTIVITÉS PÉDAGOGIQUES PROPOSÉES

Les Unités d'Enseignement de toxicologie à la faculté de Pharmacie :

- DFGSP3 (3e année) ; UE « Base de toxicologie »
- DFASP1 (4e année) ; UE « Toxicologie générale, biologique et clinique »
- DFASP1 (4e année) ; UE « Toxicologie analytique »
- DFASP1 (4e année) ; UE « Préparation à l'internat »
- DFASP2 filière internat (5e année) ; UE « Préparation à l'internat »
- DFASP2 filière officine (5e année) ; UE « Toxicovigilance et addictologie »

- UE de « Préparation aux prises de fonctions hospitalières » ; DFASP2 toutes filières
- Organisation du Certificat de Synthèse Pharmaceutique ; CSP (écrits et oraux)

Autres enseignements :

- Licence SPS ; 2<sup>e</sup> année ; Sciences pharmaceutiques
- DEUST Préparateur en pharmacie
- DIU de Pratiques Médicales en Santé au Travail. Faculté de Médecine de Limoges
- DIU de Santé au Travail pour les infirmiers. Faculté de Médecine de Limoges
- DIU de Médecine Légale. Université de Limoges
- DIU Santé Environnementale. Université de Bordeaux
- Coordination pédagogique locale du DIU/DESIU de Toxicologie Médicolégale. Universités de Limoges, Marseille et Lille 2.

## ACTIVITÉS DE RECHERCHE

Une partie des activités de recherche est intimement liée au service hospitalier.

### **1- Recherche et dosage de pesticides dans les matrices biologiques :**

Le service dispose de nombreuses méthodes analytiques (LC-MS/MS et GC-MS/MS) permettant la recherche et le dosage d'un grand nombre de résidus de pesticides dans les milieux biologiques humains. Cette expertise « pesticides » a débuté dans les années 1990 avec la recherche et le dosage de résidus de pesticides dans des matrices alimentaires (environ 250 molécules sous accréditation 17025 et analyses pour l'industrie agro-alimentaire, depuis 1998 ; ANDROS SAS, notamment). Le service a été reconnu en juillet 2021 comme Laboratoire de Biologie Médicale de Référence (LBMR) pour la recherche et le dosage de pesticides dans les milieux biologiques (JO du 15 juillet 2021). La recherche et le dosage des pesticides sont réalisés en routine dans des contextes multiples de toxicologie hospitalière, professionnelle ou environnementale.

L'équipe comprend un ingénieur analyste, 5 techniciens de laboratoire. L'équipement comprend : un HRMS, 2 TQ-MS, 2 GC-MS/MS et 1 GC-HS/MS.

Un projet d'une chaire d'excellence sur la thématique de l'exposition aux pesticides en périnatalité est en maturation. Cette chaire d'excellence pourrait voir le jour en 2024, concomitamment à l'ouverture du poste de MCF.

En lien direct avec cette création, différents travaux sont en cours :

- Une thèse doctorale en co-encadrement avec le Professeur Cabral-Dior de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar. Cette thèse s'articule autour d'un projet nommé Pmetox (co-financement Banque Mondiale et Centre d'Excellence Africain Environnement Santé Sociétés). Menée dans 4 régions sénégalaises, l'étude vise à évaluer l'impact sanitaire des résidus de pesticides sur la mère et l'enfant. L'objectif second est de déterminer le niveau d'imprégnation des nouveau-nés avant de tester la capacité des pesticides à induire des perturbations cellulaires. L'imprégnation réelle servira de point de départ pour la mise en évidence d'éventuels perturbations cellulaires. Cette recherche inclura l'évaluation de la toxicité in vitro des pesticides, l'évaluation du stress oxydatif, et la recherche d'atteintes génotoxiques en utilisant 3 tests à savoir le test d'Ames, le post marquage, le test des comètes, le test des micronoyaux.
- Une étude pilote visant à évaluer l'exposition fœtale aux pyréthrinoides par la recherche de leurs métabolites urinaires chez les nouveau-nés et leurs mères. Nous avons montré la présence d'au moins un métabolite urinaire chez 60% d'un groupe de 20 nouveau-nés du CHU de Limoges. Encouragés par ces résultats, une étude a inclus plus de 150 couples mère-enfant (*Measurement in urines of newborns and their mother to evaluate the foetal exposure to pyrethrinoids* ; MeriPoPyNs) visant à 1) déterminer la prévalence de la présence des métabolites des pyréthrinoides dans l'urine des nouveau-nés (à terme ou prématurément) et de leur mère, le jour de la naissance, puis dans les premiers jours de vie ; et 2) rechercher l'association entre le niveau d'exposition, gradué par la présence dans les milieux biologiques explorés, et les marqueurs de développement fœtal dont le poids corporel. Les inclusions de cette étude sont terminées.

Plus largement, en ce qui concerne cette thématique de recherche et dosage des pesticides dans les matrices biologiques :

- La littérature rapportant des données d'exposition au glyphosate dans la population générale est paradoxalement très pauvre au regard des nombreuses polémiques concernant cet herbicide. Au cours de l'année 2019, une méthode permettant le dosage du glyphosate dans l'urine par LC-MS/MS a été développée.

Une étude débutera au 1<sup>er</sup> semestre 2024 et inclura 300 agents du CHU de Limoges. Ce projet s'intitule *Variation temporelle de l'exposition aux pesticides chez le personnel du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges (VESTAL)*. Aucune étude épidémiologique d'une telle envergure avec une méthode de dosage spécifique et sensible, n'a été publiée à ce jour.

- Une seconde étude a été retenue à l'appel d'offre national de la MSA. Ses inclusions débuteront également début 2024. Elle propose de déterminer la prévalence des sujets ayant potentiellement été exposés à une dose de glyphosate supérieure à la dose journalière admissible (DJA) dans un échantillon de 700 sujets adultes affiliés à la MSA du Limousin, par une mesure de la concentration urinaire par une méthode spécifique et sensible de LC-MS/MS, et d'associer ces valeurs d'exposition à des données issues d'auto-questionnaires.

### **2- Le développement de méthodes analytiques innovantes avec des applications en toxicologie.**

A l'automne 2023, 2 thèses doctorales sont en cours sur cette thématique. Une 3<sup>e</sup> thèse débutera en mars 2024.

Ces travaux sont favorisés par un partenariat avec une société commerciale ; le service étant contractuellement défini comme *Innovative Centre* (3 centres dans le monde) depuis le printemps 2017 et du matériel en cours de développement lui étant confié pour développer/valider des outils analytiques (environ 1 million d'euros de matériel à l'automne 2023). De par ses activités de toxicologie biologique et médico-légale, le laboratoire a la possibilité de développer, valider, mais également tester à grande échelle des méthodes avec des échantillons de patients dans différents contextes d'intérêt en toxicologie (recherche des causes de décès, contrôles routiers, exposition professionnelle, intoxication aiguë, etc.).

C'est dans ce cadre que s'est effectuée une première thèse doctorale avec une « bourse CIFRE ». Cette thèse s'intitulait « Mise au point de méthodes de recherche large de xénobiotiques par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem ». Ces travaux ont permis de développer des méthodes de screening qualitatives, quantitatives et automatisées avec du matériel alors en cours de commercialisation: un spectromètre de masse en tandem (LCMS8060) et un préparateur automatisé d'échantillons (CLAM-2000). Ces méthodes sont désormais positionnées comme des méthodes de première ligne pour des laboratoires travaillant 24h/24 7j/7, dans un contexte d'urgence.

Dans la droite ligne de ces travaux, une deuxième thèse a été débutée en février 2021 avec pour objectif de développer des méthodes analytiques dédiées à la toxicologie clinique et médico-légale à l'aide d'une nouvelle solution analytique de spectrométrie de masse à haute résolution (LC-HR/MS) associée à un spectromètre de masse quadripôle à temps de vol (Q-TOF). Ce système dit « LCMS-9030 » est couplé à un robot permettant de réaliser une extraction entièrement automatisée des échantillons (CLAM 2030). Un pharmacien issu de la filière Industrie a été recruté pour ce projet qui s'intitule « Développement de solutions analytiques dédiées à la toxicologie clinique et médicolégal par construction d'une base de données de spectres acquis sur un système de masse haute résolution et préparation automatisée des échantillons ».

Une troisième thèse a également été débutée en novembre 2020. Nous proposons de développer des méthodes analytiques à l'aide d'une source PESI (Probe ElectroSpray Ionisation) couplée à un spectromètre de masse en tandem. Ces méthodes sont dédiées à la détection de xénobiotiques (médicaments et/ou toxiques) dans des contextes de toxicologie clinique et médicolégal. Brièvement, la source PESI est une source d'ionisation comprenant une aiguille qui « pique » directement dans un échantillon, ionise les molécules, puis les achemine vers le spectromètre de masse en tandem. La source PESI présente donc l'avantage de ne pas nécessiter de séparation chromatographique en amont, et ne requiert aucune préparation d'échantillon, si ce n'est une dilution de ce dernier dans un solvant. Ne nécessitant par ailleurs que quelques microlitres d'échantillon, la source PESI suscite un réel intérêt pour toutes les applications où les échantillons sont disponibles en quantité limitée : recherche biomédicale, expertises médicolégal, prélèvements pédiatrique, etc.

**Au total, au 1<sup>er</sup> septembre 2023, les projets de recherche en toxicologie correspondent à l'encadrement ou co-encadrement 5 thèses Doctorales. Par ailleurs, l'encadrement inclut 1 à 2 Master 2<sup>e</sup> année, tous les ans. Plusieurs étudiants inscrits au Master 1<sup>ère</sup> année « médecine personnalisée » (Université de Limoges, faculté de médecine) ou au Master 1<sup>ère</sup> année « Biologie-Santé - Développement de produits de santé » sont également accueillis annuellement.**

#### CONTEXTE DE L'ACTIVITÉ HOSPITALIÈRE EN LIEN AVEC LES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DE L'ENSEIGNANT-CHERCHEUR

Il est attendu que dans le cadre de ses activités de recherche, l'Enseignant-Chercheur du département de toxicologie de l'UFR de Pharmacie travaille en étroite collaboration avec le service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance du CHU de Limoges. Voici quelques informations concernant ce dernier :

L'UF de Toxicologie Biologique et Médico-légale comprend du personnel médical : 1 PUPH, 1 PH, 1 interne; et du personnel non-médical : 1 ingénieur, 2 secrétaires médicales et 6 techniciens de laboratoire. Cette UF assure des activités d'expertises médico-légale. Pour cette activité médico-légale, le CHU de LIMOGES jouit d'une réputation nationale. Pour l'année 2022, cela représentait 300 dossiers d'expertise de recherche des causes de la mort et 3000 dossiers de recherche de stupéfiants dans le cadre de la conduite automobile.

Les projets dits « méthodes analytiques innovantes avec des applications en toxicologie » sont en grande partie liés aux activités de cette UF, où ils trouvent une application concrète.

La deuxième unité de toxicologie du service s'intitule « Toxicologie environnementale et santé au travail ». Elle compte 5 autres techniciens de laboratoire et un second ingénieur analyste. Cette UF regroupe les activités de recherche et dosage de résidus de pesticides dans les matrices non biologiques et biologiques, et des activités de surveillance des travailleurs (plus de 250 dossiers dits « exposition professionnelle » en 2022). Comme mentionné plus haut, cette UF est labélisée Laboratoire de Biologie Médicale de Référence pour les activités de recherche et dosage de pesticides dans les milieux biologiques (*Journal Officiel de la République Française du 15 juillet 2021*). C'est une reconnaissance officielle de la qualité des activités menées depuis de nombreuses années sur ces thématiques, qu'il s'agisse de la prise en charge de patients victimes d'intoxications aiguës ou chroniques, d'origines professionnelles ou non, ou des travaux de recherche en lien avec l'exposition des populations aux pesticides.