

### Développement d'un outil de classification permettant d'analyser et de prédire le devenir et les effets écotoxicologiques de composés pharmaceutiques potentiellement présents dans les produits résiduels organiques : évolution de l'outil TyPol.

#### Description du sujet

##### Contexte et enjeux

Le recyclage de produits résiduels organiques (PRO) ou de matières fertilisantes d'origine résiduelle (MAFOR) en agriculture favorise une augmentation de la quantité de C organique dans les sols (Houot et al., 2016). Cependant, ces MAFOR sont aussi une source potentielle de contaminants. Leur utilisation en agriculture peut conduire au transfert de composés pharmaceutiques comme des antibiotiques et de leurs métabolites dans les sols cultivés. La compréhension du devenir de ces pharmaceutiques dans les sols constitue un fort enjeu de recherche étant donné le risque important en termes de qualité de l'environnement et de santé publique. En effet, la grande variabilité des structures et propriétés physico-chimiques de ces contaminants organiques conduit à une grande variabilité de comportements dans le sol et donc dans l'environnement. De plus les résidus d'antibiotiques potentiellement bioactifs peuvent impacter le fonctionnement microbien des micro-organismes du sol et/ou entraîner l'acquisition d'antibiorésistances.

L'outil TyPol a été développé pour pouvoir extrapoler des connaissances au sein d'une classe de composés à partir des résultats obtenus sur quelques molécules. Il est basé à la fois sur une approche «*in silico*» calculant des descripteurs moléculaires et sur des méthodes de classification statistique combinant des descripteurs moléculaires et des paramètres comportementaux (Servien et al., 2014). Une partie des connaissances disponibles en la matière provient d'études sur des relations structures activités (QSAR) (Mamy et al., 2015). Un prototype de cet outil est déjà opérationnel pour classer des pesticides et d'autres molécules (HAP, PCB...) – actuellement plus de 250 composés y sont répertoriés incluant des molécules mères et des produits de transformation. Il a été récemment utilisé pour explorer le comportement environnemental de métabolites potentiels de certains pesticides (tébuconazole ; Storck et al., 2016 ; chlordécone ; Benoit et al., 2016).

A ce jour, la base de données TyPol ne contient que très peu de composés pharmaceutiques. L'enjeu est donc d'ajouter un nombre suffisant de ces composés pour pouvoir ensuite utiliser cette méthodologie et classer ces contaminants en termes de persistance dans les sols, de mobilité vers les eaux et de transferts sol-plante dans le contexte d'usage agricole de MAFOR.

##### Objectif du stage

L'objectif de ce stage est de compléter la base de données de l'outil TyPol avec un jeu de données moléculaires et environnementales pour différentes classes de composés pharmaceutiques. Pour cela il s'agira de se focaliser sur des paramètres environnementaux déjà pris en compte dans TyPol (Koc, Sw, DT50, BCF...) mais de considérer également des paramètres écotoxicologiques d'intérêt pour évaluer les impacts potentiels de ces contaminants sur les agrosystèmes. Les impacts ciblés concerneront le transfert vers les plantes et les milieux aquatiques mais également des effets sur le fonctionnement microbien des sols. La question de la persistance des composés au cours de traitements tels que la digestion anaérobie et le compostage sera également ciblée.

##### Démarche

Une partie importante du travail consistera à rechercher pour ces composés pharmaceutiques les valeurs des paramètres environnementaux disponibles dans la littérature ou des bases de données dédiées. Une autre partie du travail sera consacrée à l'obtention des descripteurs moléculaires à l'aide de différents outils (ChemOffice 3D, Dragon). Ce travail

# ECOSYS

reposera sur différentes relations prédictives de type QSAR mettant en relation des descripteurs moléculaires et les paramètres comportementaux d'intérêt.

Une fois ces nouvelles données ajoutées à la base de données TyPol, les traitements statistiques (PLS, classification ascendante hiérarchique) seront utilisés pour établir différentes classes de composés pharmaceutiques en réponse à des questions spécifiques impliquant les processus ciblés. Différentes utilisations de la méthode de classification sont envisagées : comparaison des classifications obtenues sur les composés pharmaceutiques insérés et celles obtenues sur les pesticides, classification visant à extrapoler le comportement de molécules pharmaceutiques dont on ne connaît pas le comportement, visualisation du changement de classe et conséquences en terme de comportement environnemental pour des produits de transformation.

## Déroulement du stage (sur 6 mois)

- Recherche bibliographique (~ 1,5 mois) sur les données disponibles (paramètres environnementaux pour différentes catégories de pharmaceutiques).
- Calculs de descripteurs moléculaires (1 mois).
- Insertion des nouvelles données dans TyPol (1 mois)
- Classification et traitements statistiques (2 semaines)
- Interprétation des résultats et rédaction du rapport de stage (~ 2 mois)

## Références bibliographiques

- Benoit P., Mamy L., Servien R., Li Z., Latrille E., Rossard V., Bessac F., Patureau D., Martin-Laurent F. 2016. Categorizing chlordecone potential degradation products to explore their environmental fate. *STOTEN ,Special Issue on Pesticide Risk, in press.*
- Houot S., Pons M.N., Pradel M., Tibi A., (coords.), 2016. Recyclage de déchets organiques en agriculture. Éditions Quæ, Collection Matière à débattre et décider, isbn 978-2-7592-2509-5, 200 p.
- Mamy L., Patureau D., Barriuso E., Bedos C., Bessac F., Louchart X., Martin-Laurent F., Miegé C., Benoit P., 2015. Prediction of the fate of organic compounds in the environment from their molecular properties: a review. *Crit Rev Environ Sci Technol* 45, 1277-1377 (Open access).
- Servien R., Mamy L., Li Z., Rossard V., Latrille E., Bessac F., Patureau D., Benoit P., 2014. TyPol – A new methodology for organic compounds clustering based on their molecular characteristics and environmental behaviour. *Chemosphere* 111, 613-622.
- Storck, V., Lucini, L., Mamy, L., Ferrari, F., Papadopoulou, E.S., Nikolaki, S., Karas, P.A., Servien, R., Karpouzas, D.G., Trevisan, M., Benoit, P., Martin-Laurent, F., 2016. Identification and characterization of tebuconazole transformation products in soil by combining suspect screening and molecular typology. *Environ Pollut* 208 : 537-545

## Compétences recherchées

Bonnes connaissances en chimie et biochimie

Connaissance du logiciel R et des méthodes de traitements des données multivariées

## Équipes d'accueil et encadrement

INRA, AgroParisTech, UMR 1402 ECOSYS 78850 Thiverval-Grignon

INRA - UR 050 LBE 11100 Narbonne

Responsables du stage : Pierre Benoit 01 30 81 54 04, [pierre.benoit@grignon.inra.fr](mailto:pierre.benoit@grignon.inra.fr)

Laure Mamy, [laure.mamy@versailles.inra.fr](mailto:laure.mamy@versailles.inra.fr) / Dominique Patureau, [patureau@supagro.inra.fr](mailto:patureau@supagro.inra.fr) / Eric Latrille [latrille@supagro.inra.fr](mailto:latrille@supagro.inra.fr)

## Durée et indemnités de stage

6 mois, ~554,4 euros/mois