

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : INRAE (acquis)- Région Pays de la Loire (en cours)
Titre de la thèse : Quel est le rôle d'un additif alimentaire identifié comme nanomatériau dans la mise en place de l'allergie alimentaire ?		3 mots-clés : Allergie, additif alimentaire, animal
Unité/équipe encadrante : Allergie		
Directrice de thèse : Ropers, Marie-Hélène Co-directrice de thèse : Bodinier, Marie		N° de tél : 02 40 67 51 89 Mail : marie-helene.ropers@inrae.fr N° de tél : 02 40 67 50 27 Mail : marie.bodinier@inrae.fr
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> En France, la prévalence des allergies alimentaires chez les enfants (œuf, arachide, protéines du lait de vache...) est actuellement de l'ordre de 8% et malheureusement en constante augmentation. L'impact économique de l'allergie alimentaire est à plusieurs niveaux mais en grande partie supporté par le système de santé. La prise en charge de l'allergie alimentaire n'en constitue pas moins une charge mentale quotidienne pour les familles et l'environnement extra-familiale de l'enfant. La fréquence et la sévérité des allergies alimentaires ont beaucoup augmenté ces 20 dernières années. Elles coïncident avec l'augmentation de la consommation d'aliments ultra-transformés qui incluent souvent des additifs alimentaires. Certains de ces additifs sont classés comme nanomatériaux, c'est-à-dire comportant des nanoparticules avec au moins une dimension inférieure à 100 nm et pour lesquels les agences sanitaires exercent une surveillance accrue. L'un d'entre eux, le phosphate tricalcique est ajouté dans les formulations infantiles pour servir à la fois d'apport minéral et d'anti-agglomérant. La littérature indique que le phosphate tricalcique possède une grande capacité d'adsorption des protéines, qui a été mise à profit pendant une dizaine d'années dans certains vaccins où il jouait le rôle d'adjuvant. Si la capacité du phosphate tricalcique à stimuler le système immunitaire est intéressante pour certaines applications comme les vaccins, elle n'est en revanche pas souhaitée dans les aliments, qui contiennent naturellement des allergènes.		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> Notre hypothèse est que le phosphate tricalcique, présent dans les formulations infantiles, génère des réactions immunitaires et sensibilise le système immunitaire immature des nourrissons, conduisant à des réactions allergiques vis-à-vis des protéines alimentaires. L'objectif de cette thèse est alors de déterminer si et comment l'additif alimentaire phosphate tricalcique joue un rôle dans la réaction allergique chez le nourrisson, en mimant les effets chez la souris.		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Le doctorat se déroulera en 5 tâches : • Tâche 1 : Etablissement de l'état de l'art et assimilation des compétences scientifiques et techniques nécessaires à la réalisation du projet. • Tâche 2 : Analyse de l'effet du phosphate tricalcique sur le profil peptidique des protéines laitières et de l'œuf après digestion (in vitro). • Tâche 3 : Impact de l'exposition chronique au E341 sur la mise en place d'une allergie au cours de la diversification alimentaire. Les effets de l'additif E341 sur l'intégrité de la paroi intestinale et le déclenchement de l'allergie seront analysés sur un modèle de souris avec un modèle d'allergène : le lait ou le blanc d'œuf en fonction des résultats de la tâche 2. Les biomarqueurs suivis seront la perméabilité intestinale, l'histologie, les changements transcriptomiques, les populations de cellules dendritiques, cellules Th and T régulatrices et les cellules B et B régulatrices. • Tâche 4 : Perspectives pour la santé humaine. • Tâche 5 : Synthèse. Traitements statistiques. Rédaction des articles. Dissémination des résultats Cette dernière tâche consistera 1) à rédiger et publier les articles envisagés et 2) à analyser l'ensemble des données à l'aide des outils statistiques. Dans cette tâche, le doctorant consacrera aussi du temps à des actions de culture scientifique.		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> Compétences scientifiques : Le doctorant devra avoir de solides connaissances en allergologie et immunologie, et être ouvert à d'autres disciplines Compétences techniques : modèles animaux (murins), cytométrie en flux, culture cellulaire, ELISA.		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> Gillois, K., C. Rivard, C. Levasseur-Garcia, V. Bezirard, H. Terrisse, R. Leonard, C. Robbe-Masselot, E. Maguin, M. L. Richard, V. Theodorou, M.-H. Ropers, M. Mercier-Bonin and H. Robert (2023). "Fate, uptake and gut toxicity of two colloidal silver products in mice:		

how micro X-ray fluorescence, micro X-ray absorption spectroscopy and near-infrared spectroscopy provide new insights in food nanotoxicology." *Environmental Science: Nano* 10(3): 902-921.

Selle A, Brosseau C, Duval A, Bruneau A, Cherbuy C, Cariou V, Qannari E, Barbarot S, Bodinier M. Prebiotic Supplementation During Gestation Induces a Tolerogenic Environment and a Protective Microbiota in Offspring Mitigating Food Allergy. *Front Immunol.* (2022) 5;12:745535. doi: 10.3389/fimmu.2021.745535.

Dudefoi, W., H. Rabesona, C. Rivard, M. Mercier-Bonin, B. Humbert, H. Terrisse and M. H. Ropers (2021). "In vitro digestion of food grade TiO₂ (E171) and TiO₂ nanoparticles: physicochemical characterization and impact on the activity of digestive enzymes." *Food & Function* 12(13): 5975-5988. doi : 10.1039/d1fo00499a.

Collaborations nationales et internationales :

- Equipe Physique des Matériaux Nanostructurés (Institut des Matériaux de Nantes, Nantes): Sophie Quillard, Bernard Humbert et Héléne Terrisse
- Equipe Interactions microbiote/mucus dans les maladies inflammatoires chroniques (Institut Cochin, Paris) : Benoit Chassaing
- CHU de Nantes : Sébastien Barbarot