

**FICHE SUJET DE THESE**

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	<b>FINANCEMENT :</b> <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	<b>Origine du financement : Anses + EFSA</b>
Titre de la thèse : Caractérisation des effets hépatotoxiques associés à l'exposition aux particules de silice amorphe utilisées en alimentation.		3 mots-clés : Nanoparticules Hépatotoxicité NAMs
Unité/équipe encadrante : <b>ANSES laboratoire de Fougères (Equipe Toxicologie des Contaminants)</b>		
Directrice ou Directeur de thèse : <b>FESSARD Valérie</b>		N° de tél : +33 (0)2.99.94.66.85 Mail : valerie.fessard@anses.fr Année de l'HDR ou dérogation HDR : 2006
<u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> <p>Le dioxyde de silicium amorphe synthétique (SAS) est utilisé dans de nombreuses applications couvertes par diverses réglementations (additif de l'alimentation humaine et animale, biocide, complément alimentaire). L'additif E551 est largement utilisé dans l'alimentation pour diverses de ses propriétés dont celle anti-agglomérante. Il est composé de nanoparticules avec une taille des particules primaires inférieure à 20 nm, qui s'agrègent ensuite pour donner des particules de plus de 100 nm. La présence de nanoparticules dans les additifs interroge compte tenu de la plus forte absorption des particules de petite taille à travers les barrières biologiques dont la barrière intestinale. S'il a été clairement démontré que les particules de silice amorphe sont globalement faiblement absorbées au niveau intestinal, des préoccupations subsistent ainsi quant à leur bioaccumulation. Ainsi, des niveaux élevés de silice ont été récemment retrouvés dans des foies humains (Peters et al 2020). Concernant leur toxicité, certaines études in vivo ont montré des lésions hépatiques (Liang et al 2022 ; Hassankhani et al., 2015). L'activation des cellules de Kupffer a été identifiée comme un médiateur de l'hépatotoxicité générée par des nanoparticules de silice (Chen et al., 2013). De plus, des différences de toxicité entre sexe ont été observées dans différents organes dont le foie (Tassinari et al 2021 ; ATSDR, 2019). Récemment, il a été conclu que la relation entre la silice amorphe de synthèse, la dose externe, les concentrations tissulaires et les effets toxiques ne pouvaient pas être établies et que des études complémentaires étaient nécessaires (Brand et al 2021). Ceci est d'autant plus important que les bébés et les très jeunes enfants présentent des doses d'exposition plus élevées en raison de la présence de l'additif E551 dans de nombreuses formulations comme le lait infantile</p>		
<u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> <p>L'objectif de ce projet de thèse est de mesurer les effets hépatiques de 5 SAS utilisés en alimentation qui diffèrent en distribution de taille et ainsi de contribuer à l'évaluation des risques liés à l'exposition aux SAS. Le projet de thèse s'inscrit dans un projet plus large pluri-partenaires et financé par l'EFSA, afin de favoriser l'utilisation des nouvelles approches méthodologiques (NAMs) pour contribuer à l'évaluation du risque des nanomatériaux. Dans ce projet, il s'agira de déterminer les effets toxiques et les mécanismes d'action mis en jeu dans l'hépatotoxicité des SAS ainsi que d'évaluer l'implication du sexe et des cellules de Kupffer. Les résultats devraient permettre de lever des incertitudes sur la réponse toxique des SAS utilisées comme additif alimentaire au niveau hépatique. Les objectifs seront ainsi de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- déterminer si un effet sexe est à prendre en compte dans l'évaluation du risque</li> <li>- d'évaluer le rôle des cellules de Kupffer dans la toxicité</li> <li>- de déterminer les mécanismes d'action impliqués dans la toxicité hépatique</li> <li>- de classier divers SAS selon leur toxicité à court et moyen terme sur le foie.</li> </ul>		
<u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> <p>La thèse sera réalisée par des expérimentations sur cultures cellulaires (hépatocytes humains et cellules de Kupffer seules et en co-cultures). Il s'agira d'abord de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- collecter les données bibliographiques existantes.</li> <li>- déterminer les effets des SAS (viabilité, stress oxydants, phagocytose et inflammation) sur les 2 modèles cellulaires.</li> <li>- mettre en place le modèle de co-culture.</li> <li>- identifier les mécanismes et les voies de signalisation mises en jeu dans la réponse hépatotoxique des SAS testées par analyses protéomique, métabolomique et transcriptomique.</li> <li>- Intégrer l'ensemble des analyses omiques (multi-omique intégrative).</li> </ul> <p>Rq : la caractérisation physicochimique des SAS testées, leur digestion in vitro, leur cinétique et leur toxicité au niveau de la barrière intestinale seront évaluées par les partenaires du projet EFSA NAMS4Nano.</p>		
<u>Compétences scientifiques et techniques requises par le-la candidat-e (2 lignes) :</u> <b>Master 2 en chimie analytique et/ou biologie cellulaire</b> <b>Compétences souhaitées en toxicologie cellulaire</b> <b>Bon niveau en anglais</b>		
<u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leger, T., Balaguer, P., Le Hegarat, L., and Fessard, V. (2023). Fate and PPARgamma and STATs-driven effects of the mitochondrial complex I inhibitor tebufenpyrad in liver cells revealed with multi-omics. J Hazard Mater 442, 130083.</li> <li>- Jalili P, Huet S, Burel A, Krause BC, Fontana C, Chevance S, Gauffre F, Guichard Y, Lampen A, Laux P, Luch A, Hogeveen K, Fessard V (2022). Genotoxic impact of aluminum-containing nanomaterials in human intestinal and hepatic cells. Toxicol In Vitro. ;78:105257.</li> <li>- Jalili P, Krause BC, Lancelleur R, Burel A, Jungnickel H, Lampen A, Laux P, Luch A, Fessard V, Hogeveen K. (2022). Chronic effects of two rutile TiO2 nanomaterials in human intestinal and hepatic cell lines.Part Fibre Toxicol. 19(1):37.</li> </ul>		

Collaborations nationales et internationales :

Ce sujet sera réalisé au sein de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES, laboratoire de Fougères). Des collaborations avec les partenaires du projet EFSA NAMS4Nano seront indispensables. De même, l'étudiant participera aux réunions avec les partenaires du projet qui seront régulièrement planifiées pour évaluer le bon déroulé du projet.