

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 : ILVO (Belgique) (acquis)+ ARED (demandé)
Titre de la thèse : Effet de la fermentation sur les mycotoxines : identification et études de toxicité des métabolites formés		3 mots-clés : mycotoxine ; fermentation ; toxicité
Unité/équipe encadrante : ANSES laboratoire de Fougères (Toxicologie des contaminants)		
Directrice ou Directeur de thèse : FESSARD Valérie Co-direction : HABAUZIT Denis		N° de tél : 02 99 94 66 85 Mail : valerie.fessard@anses.fr Année de l'HDR ou dérogation HDR : 2006
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>Les mycotoxines produites par des champignons (<i>Alternaria</i>, <i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i> et <i>Penicillium</i>) peuvent contaminer un large éventail de denrées alimentaires et générer des effets délétères chez les hommes et les animaux exposés. Les aliments fermentés sont devenus de plus en plus populaires pour plusieurs raisons (conservation des aliments, nouvelles saveurs, possibles effets bénéfiques sur la santé). Cependant, ils sont susceptibles d'être contaminés par des mycotoxines, en particulier ceux à base de matières premières végétales (céréales, riz, soja). L'origine des mycotoxines peut être diverse (matières premières ou ingrédients contaminés, contamination fongique pendant ou après traitement, utilisation de souches toxigènes avec production de mycotoxines lors de la fermentation). Les cultures inoculées peuvent aussi affecter les mycotoxines pendant la fermentation.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>Les risques de sécurité alimentaire dus aux mycotoxines ou métabolites toxiques dans les produits fermentés ne doivent pas être négligés.</p> <p>Dans ce projet, nous étudierons l'impact sur les mycotoxines des processus de fermentation utilisant des champignons filamenteux. Nous contribuerons à répondre à 6 questions de recherche :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La fermentation avec ces micro-organismes induit-elle la production de mycotoxines ? 2. La fermentation peut-elle métaboliser les mycotoxines dans une matière première contaminée ? 3. Peut-on identifier les métabolites formés ? 4. Peut-on en retrouver certains dans des produits fermentés sur le marché ? 5. La fermentation entraîne-t-elle une diminution de la toxicité des mycotoxines ? 6. Quelle est la toxicité des métabolites formés après fermentation ? 		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p>Notre stratégie sera scindée en 4 tâches :</p> <p>T1 Production éventuelle de mycotoxines et devenir des mycotoxines pendant la fermentation (ILVO)</p> <p>La fermentation sera réalisée dans un système contrôlé : milieu de culture avec un micro-organisme (bactérie, levure, champignon) supplémenté avec chaque mycotoxine sélectionnée (2 réglementées et une émergente.) Plusieurs concentrations de mycotoxines et/ou conditions de fermentation (micro-organisme et temps de fermentation) seront testées. Des contrôles adéquats seront également réalisés afin de détecter, par différence, les molécules d'intérêt produites.</p> <p>Les analyses pour la présence de mycotoxines (approche ciblée, quantitative) ainsi que pour les éventuels métabolites formés pendant la fermentation (approche non ciblée, qualitative) seront réalisées identification par HRMS. Pour faciliter l'identification et la purification des composés d'intérêt, une approche d'analyse par effet dirigé avec des fractionnements couplés à des tests cellulaires (voire T3) pourra être envisagée.</p> <p>T2 Recherche des composés identifiés dans des matières fermentées présentes sur le marché (ILVO)</p> <p>Une étude de marché préliminaire sera réalisée afin de rechercher la présence éventuelle à la fois de</p>		

mycotoxines et des métabolites identifiés. Sur la base des micro-organismes sélectionnés, un nombre maximum de 40 échantillons pertinents seront analysés.

T3 Etude de la toxicité des échantillons (ANSES)

La toxicité (apoptose, inflammation, dommages à l'ADN, stress oxydant, etc.) des échantillons générés en T1 sera évaluée sur des cultures cellulaires (intestin, foie) en fonction des mycotoxines testées.

T4 Toxicologie prédictive (ANSES)

La toxicité des métabolites caractérisés à partir des échantillons analysés en T1 sera prédite par des approches in silico. A partir de leur formule chimique, les informations disponibles seront recherchées dans différentes bases de données. De plus, leur toxicité (mutagénicité, cancérogénicité, perturbation endocrinienne, etc.) sera prédite par des outils de type structure/activité (QSARs).

Compétences scientifiques et techniques requises par le-la candidat-e (2 lignes) :

Master 2 en chimie ou toxicologie

Bon niveau en anglais

3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :

- Lemée P, Fessard V, Habauzit D Prioritization of mycotoxins based on mutagenicity and carcinogenicity evaluation using combined in silico QSAR methods. Expo Health (in revision)
- Habauzit, D., Lemée, P., Botana, L.M., Fessard V. Toxicity Predictions for Mycotoxins: A Combined In Silico Approach on Enniatin-Like Cluster. Expo Health (2022).
- Alarcán J, Barbé S, Kopp B, Hessel-Pras S, Braeuning A, Lampen A, Le Hégarat L, Fessard V. Combined effects of okadaic acid and pectenotoxin-2, 13-desmethylspirolide C or yessotoxin in human intestinal Caco-2 cells. Chemosphere (2019) 228:139-148.

Collaborations nationales et internationales :

Ce projet sera réalisé dans le cadre d'une collaboration avec l'institut belge ILVO (Flanders research institute for agriculture, fisheries and food). La thèse sera réalisée les 18 premiers mois en Belgique (Bruxelles) sur la fermentation et l'analyse chimique par spectrométrie de masse et les derniers 18 mois en France (Fougères) sur la toxicité prédictive et expérimentale des différents échantillons.