

Profil de thèse
ANR NextFoodPack
Date limite de candidature : 15 juin 2025
Début de thèse : septembre 2025

TITRE DU PROJET : Développement d'un système microfluidique innovant sur cellules intestinales pour évaluer la toxicité des emballages alimentaires de demain

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse :

Directeur de thèse HDR : 50%
Nom : **SEVERIN**
Prénom : **ISABELLE**
Grade : **MCF-HC**
HDR : Date de soutenance : 10/01/2022 Discipline : **Toxicologie alimentaire**
Coordonnées : Institut Agro Dijon bâtiment Epicure, 1 esplanade Erasme 21000 Dijon
isabelle.severin@agrosupdijon.fr, 03 80 77 40 38
Unité d'appartenance : équipe NUTOX, UMR 1231 INSERM UBE CTM

Co-directeur de thèse : 50%
Nom : **VIDIC**
Prénom : **Jasmina**
Grade : **IR-HC**
HDR : Date de la soutenance 30/01/2010 Discipline : **Biotechnologie**
Coordonnées : Institut Micalis, Centre INRAE, Domaine de Vilvert, 78350 Jouy en Josas,
jasmina.vidic@inrae.fr, 07 76 22 76 23
Unité d'appartenance : Unité Micalis, UMR 1319, Philippe Noiro

2) Descriptif du projet de thèse :

Développement d'un système microfluidique innovant sur cellules intestinales pour détecter la cytotoxicité simultanée de substances présentes dans des extraits d'emballages au contact des denrées alimentaires

Cette thèse s'inscrit dans le cadre d'un projet ANR Nextfoodpack (Conception et évaluation intégrée des nouvelles générations d'emballages pour protéger les aliments périssables) vise à évaluer les performances et les limites des nouveaux matériaux d'emballages hybrides recyclables qui arrivent sur le marché, dans le but de remplacer les matériaux barrières multicouches à base de plastique à usage unique actuellement utilisé. Or, les matériaux destinés au contact des denrées alimentaires (MCDA) doivent satisfaire au règlement cadre européen n°1935/2004 qui exige notamment que, dans les conditions normales ou prévisibles de leur emploi, ils ne cèdent pas aux denrées alimentaires des constituants en une quantité susceptible de présenter un danger pour la santé humaine. Les substances qui migrent des MCDA ne sont pas que des substances intentionnelles utilisées dans la fabrication des emballages, mais également des NIAS (**N**on **I**ntentionally **A**dded **S**ubstances) regroupant des produits de dégradation du polymère et de ses additifs, des impuretés de matières premières, des produits secondaires indésirables. La plupart des alertes sanitaires des MCDA sont liées à ces NIAS. De plus, la réglementation européenne (PPWR) et française (loi AGECE, décret 3R) incite à recycler les MCDA en boucle fermée (pour un nouvel usage alimentaire) et/ou à réemployer les contenant après lavage et reconditionnement, ces pratiques générant un nombre de plus en plus conséquent de NIAS dus à la perte de traçabilité de l'emballage lors de sa fin de vie chez le consommateur. Ces NIAS peuvent présenter un risque sanitaire pour le consommateur et/ou

entraîner des effets « cocktail » (Muncke, 2011). Ainsi, il apparaît nécessaire d'évaluer GLOBALEMENT la toxicité de l'ensemble des molécules susceptibles de migrer de ces nouveaux emballages. Cette stratégie d'évaluation de la toxicité « globale » d'un mélange a été validée par l'EFSA (2019).

Consommés avec l'aliment, ces contaminants vont devoir passer la barrière intestinale pour éventuellement avoir une action délétère dans l'organisme, à la fois sur l'hôte mais aussi sur les bactéries du microbiote intestinal. De nombreux tests de toxicité *in vitro* ont déjà été utilisés pour évaluer ces extraits d'emballages, en particulier sur des cellules hépatiques pour rechercher un effet génotoxique ou pour étudier un mode d'action de perturbation endocrinienne. Cependant, peu de travaux ont été faits pour regarder la toxicité de ces mélanges sur les cellules intestinales et leur capacité à être absorbés. Il semble donc pertinent de développer un système *in vitro* de barrière intestinale permettant de mimer cette phase d'absorption et de pouvoir mesurer les effets toxiques potentiels de migrants/extractions d'emballages sur cette matrice.

Il est ainsi nécessaire de disposer d'un modèle biomimétique du tractus gastro-intestinal humain qui puisse être utilisé pour évaluer la toxicité des contaminants oraux. Le choix de concevoir un système *in vitro* a été fait pour optimiser le coût d'un tel système et répondre à la réglementation sur l'expérimentation animale. Malheureusement, les modèles conventionnels sont encore trop simples (comme la coculture qui ne tient pas compte de la structure extracellulaire de l'intestin) pour mimer correctement cette barrière.

Les développements actuels dans les domaines de l'ingénierie tissulaire et de la micro-électronique (photolithographie, lithographie douce) permettent de proposer l'utilisation de bioréacteurs microfluidiques comme outil d'investigation *in vitro* renforcée. Ces techniques offrent la possibilité de concevoir des micro-canaux qui rendent accessibles l'étude des écoulements simples ou complexes à l'échelle micrométrique. Elles permettent également de par l'augmentation du ratio volume-surface, d'accroître la vitesse de réaction au sein de ces micro-canaux. L'analyse de la réponse biologique dans ces systèmes peut aussi bien se faire à posteriori (par protéomique, génomique, etc ...) qu'*in situ* par imagerie.

Ainsi, pour réaliser un modèle de culture cellulaire sur structure extracellulaire 3D réaliste, la technologie microfluidique semble être un candidat prometteur pour les systèmes d'études des contaminants afin de résoudre les défis techniques liés au contrôle des différents processus d'absorption et de distribution de ces molécules chimiques. L'un des principaux avantages du système microfluidique est de pouvoir étudier le comportement de molécules actives *in situ* en fonction du microenvironnement des cellules et des structures tissulaires.

En parallèle de la mise en place de cet outil, il faudra étudier la faisabilité de mesurer la toxicité de cet extrait sur les cellules du système. Un état de l'art devrait être réalisé pour choisir parmi les différentes techniques existantes, la plus pertinente, et l'adapter au système microfluidique développé.

D'autre part, les NIAS présents dans les aliments pourraient perturber la composition du microbiote intestinal, en favorisant certaines bactéries pathogènes et en inhibant les bactéries bénéfiques, et ainsi provoquer des dysfonctionnements dans la digestion et la régulation du système immunitaire. Ainsi, il est important de tester les effets des NIAS sur la croissance et le métabolisme de bactéries anaérobies strictes représentatives de différents groupes du microbiote colique humain.

L'enjeu final est d'assurer la sécurité du consommateur mais aussi de garantir à l'industriel l'innocuité de ses matériaux d'emballages quels que soient les traitements appliqués, d'en améliorer leur qualité tout en permettant leur innovation.

Références :

1. Botin, T., Ramirez-Chamorro, L., Vidic, J., Langella, P., Martin-Verstraete, I., Chatel, J. M., & Auger, S. (2023). The tolerance of gut commensal *Faecalibacterium* to oxidative stress is strain dependent and relies on detoxifying enzymes. *Applied and Environmental Microbiology*, 89(7), e00606-23.
2. Calzuola, S. T., Newman, G., Feaugas, T., Perrault, C. M., , Blonde, J. B., Roy E., Porrini C., Stojanović & G. M., Vidic, J. (2024). Membrane-based microfluidic systems for medical and biological applications. *Lab on a Chip*. 24, 3579-3603.
3. R. Hayrapetyan, R. Cariou, A. Platel, J. Santos, L. Huot, V. Monneraye, M.C. Chagnon, I. Severin. Identification of non-volatile non-intentionally added substances from polyester food contact coatings and genotoxicity assessment of polyester coating's migrates. 2024. *Food Chemical and Toxicology*. 185,114484.
4. I. Séverin, E. Souton, L. Dahbi, M.C. Chagnon. Use of bioassays to assess hazard of food contact material extracts: State of the art. 2017. *Food Chem. Tox.* 105 : 429-447.

Financement pour le fonctionnement de la thèse : il sera assuré par le projet ANR Nextfoodpack, n°ANR-24-EMCO-0001 (01/03/2025-28/02/2029).

<https://umr-pam.fr/equipe/physico-chimie-de-laliment-et-du-vin-pcav/projets-new-2025/nextfoodpack/nextfoodpack>

Connaissances et compétences requises : connaissances de base en toxicologie et en culture cellulaire nécessaires. Connaissances en biologie moléculaire et chimie analytique souhaitées. Esprit rigoureux, curieux, capacité à travailler en équipe et à communiquer facilement.

Point d'attention : La thèse se fait en codirection entre deux équipes de recherche, l'une basée à Dijon et l'autre à Jouy-en-Josas. La personne recrutée devra pouvoir être mobile entre ces deux sites, vraisemblablement, le déroulement se fera comme suit :

- 12 mois à Dijon (formation/développement tests toxicologiques)
- 18 mois à Jouy-en-Josas (mise en place du système microfluidique, microbiologie anaérobie)
- 6 mois à Dijon (transposition du système)

Résumé français/anglais

Cette thèse a pour objectif d'étudier la toxicité d'extraits de nouveaux emballages alimentaires pour garantir leur innocuité et assurer la sécurité des consommateurs. Plusieurs tests toxicologiques classiques seront utilisés (test d'Ames et test du Micronoyau) mais un modèle d'organe sur puce en microfluidique sera développé avec des cellules intestinales pour évaluer la toxicité de ces extraits sur la première barrière de l'organisme et les bactéries anaérobies strictes du microbiote intestinal.

The aim of this PhD is to study the toxicity of extracts from new food packaging in order to guarantee their safety and ensure consumer health. Several classic toxicological tests will be used (Ames test and Micronucleus test) but an organ-on-a-chip microfluidic model will be developed with intestinal cells to assess the toxicity of these extracts on the first barrier of the organism and the strict anaerobic bacteria of the intestinal microbiota.

Profil du candidat

Master 2 en Biologie, Toxicologie, Physico-Chimie, Science de l'ingénieur

Mots clefs

Emballages alimentaires, intestin, ingénierie tissulaire, matrice extracellulaire, microfabrication, toxicité, microbiote