

**PROPOSITION DE SUJET POUR UN CONTRAT DOCTORAL/
Clôture des candidatures le : 5 juin 2026**

<p>Laboratoire : LIENSs</p>
<p>Titre de la thèse :</p> <p>Le wakame, un super aliment contre les néphropathies ou comment des composés extraits d'<i>Undaria pinnatifida</i> inhibent la formation de produits avancés de la glycation et l'enzyme de conversion de l'angiotensine.</p> <p>Projet WAKAAGE</p>
<p>Direction de la thèse <i>directeur-trice-s (grade, HDR) et éventuels co-directeur-trice-s</i></p> <p>Stéphanie Bordenave-Juchereau, MCF HC, HDR.</p>
<p>Adéquation scientifique avec les priorités de l'établissement</p> <p>Le Wakamé est un super aliment contribuant à la longévité des populations côtières asiatiques ou d'Amérique centrale. La consommation des algues entre dans les habitudes alimentaires des charentais maritimes d'autant plus quand celle-ci est recommandée par des professions médicales et validée par des données scientifiques.</p> <p>Le sujet de thèse contribuera à expliquer le mode d'action de composés issus du wakamé notamment dans une pathologie souvent liée au vieillissement : l'insuffisance rénale chronique.</p> <p>Le sujet proposé est surtout disciplinaire et s'inscrit dans la priorité intitulée « Innover au service d'objectifs de développement durable et de santé globale ». En effet, la santé globale est ici celle de l'Homme impacté par le vieillissement, les syndromes métaboliques liés à un environnement alimentaire inadéquat. La santé globale est aussi celle de l'environnement qui fournit à l'Homme les ressources en eau et en aliments.</p> <p>L'innovation portera ici sur l'usage alimentaire d'une algue dont la culture peut devenir locale et source de diversification de revenus pour les acteurs économiques de la mer. Cette innovation sera soutenue par une approche scientifique rigoureuse qui expliquera pourquoi la consommation de cette algue est d'intérêt pour résoudre des dysfonctionnements conduisant à des pathologies.</p> <p>Les questions auquel il faut répondre sont les suivantes :</p> <p>Quels sont les composés du wakame libérés au cours d'une digestion simulée ?</p> <p>Est-ce que ces composés sont réellement « bon pour la santé » et impliqués dans la diminution de la production de composés délétères comme les produits avancés de la glycation, par quels mécanismes d'action ?</p> <p>Est-ce que ces composés ont d'autres rôles, notamment sur le contrôle d'activités enzymatiques connexes.</p> <p>Est-ce qu'il sera possible de produire localement ces algues, d'encourager leur consommation, de communiquer sur leurs bienfaits et les risques éventuels encourus.</p> <p>Cette dernière question est volontairement interdisciplinaire car les retombées informatives de ce projet sont à destination des populations et des utilisateurs du littoral.</p>
<p>Descriptif du sujet</p> <p>WAKAAGE confirmera que des composés issus de l'algue <i>Undaria Pinnatifida</i> transformée en wakame sont des inhibiteurs de la formation de produits avancés de glycation (AGE). Ces AGEs sont responsables de la dégradation de</p>

fonctions vitales lors de pathologies et du vieillissement. Ils se forment lorsque des composés carbonylés, tels que le glucose et ses produits d'oxydation réagissent avec des protéines (alimentaires et/ou endogènes) pour former des structures telles que la Nε-(carboxyméthyl) lysine (Nε-CML).

Ces travaux accompagnent le projet du Dr. Gabriel Normand, néphrologue du centre hospitalier de La Rochelle, Ré, Aunis, lauréate de la bourse « France Rein 2025 » en octobre 2025. Les néphropathies sont des atteintes rénales entraînant une dégradation des fonctions de filtration. La remédiation classique consiste en un régime pauvre en protéines mais celle-ci n'est pas bien supportée par les patients qui doivent modifier leur alimentation. Une supplémentation en wakame est proposée en recherche clinique à hauteur de 5g/jour pour 3 mois afin de vérifier si cette quantité peut ralentir la dégradation des reins et notamment la progression de l'insuffisance rénale chronique.

Les enjeux scientifiques sont les suivants : - la supplémentation alimentaire en wakame est-elle à l'origine d'une stabilisation ou d'une moindre dégradation des fonction rénales via l'inhibition de la formation de composés délétères comme les AGE. Nos travaux contribueront à soutenir le fondement scientifique de cette supplémentation et à en expliquer les bénéfices. – Quels molécules sont impliquées, quelles sont leurs concentration efficaces et quels sont leurs modes d'action ?

Nous mettrons en œuvre du wakame commercial biologique (Caviar de Neuvic, 24) dont la composition proximale sera caractérisée. Une digestion in vitro sera menée pour comprendre quels composés sont principalement libérés lors de leur consommation par l'homme. Le digestat sera ensuite incubé avec des protéines clefs impliquées dans les pathologies du vieillissement comme le collagène (protéine fibreuse de la matrice) et l'albumine (protéine soluble de transport) en présence de glucose et de fructose. L'effet inhibiteur de la formation de composés AGE par le digestat sera évalué, les composés impliqués identifiés et leur mécanisme d'action élucidé. Une étude bio-informatique préliminaire (Emon, 2025) montre que des composés du Wakame peuvent s'insérer dans le site actif d'une enzyme clé impliquée dans la filtration rénale. Le projet de thèse support de WAKAAGE vérifiera donc également que ces actifs sont des inhibiteurs de cette enzyme in silico et devra le confirmer in vitro.

Le projet de thèse démontrera donc que les composés du wakame ont potentiellement un double rôle sur la santé humaine : ils contribuent à réduire la production de composés délétères pour les reins et préservent la filtration glomérulaire. Bien sûr, l'impact de la consommation d'algues sur d'autres pathologies pourra également être exploré à travers des collaborations et notamment au sein du laboratoire.

Puisque le wakame est également connu pour être un organisme bioaccumulant, une attention particulière sera portée à sa composition en métaux lourds (plomb, cadmium, mercure) et en micronutriments essentiels comme l'iode. En effet, un excès d'iode chez le jeune enfant ou chez la personne âgée n'est pas recommandé (Shimshoni 2025). Les informations recueillies au cours de ces travaux sont indispensables pour conseiller efficacement cette supplémentation et en mesurer les éventuels effets délétères.

Les bénéfices de la consommation d'algue avérés, il sera pertinent d'étudier sa culture et l'impact des variations saisonnières sur sa composition. Son appropriation comme super aliment par les patients mais également par les consommateurs non atteints de pathologies est également questionnable. Les équipes du LIENSs seront sollicitées pour alimenter cette problématique. AGILE pourra être impliqué sur la thématique de l'appropriation de la ressource et l'impact de la culture sur les usages du territoire. AMARE pourra se pencher sur les questions de bioaccumulation de métaux.

Contexte partenarial (cotutelle internationale, EU-CONEXUS, partenariat avec un autre laboratoire, une entreprise...)

Contexte partenarial (cotutelle internationale, EU-CONEXUS, partenariat avec un autre laboratoire, une entreprise...)

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'un partenariat récent (octobre 2024) avec une médecin du centre hospitalier de La Rochelle. Le Dr. Normand a sollicité le LIENSs car elle souhaitait proposer une supplémentation en wakame à ses patients atteints d'insuffisance rénale chronique et avait besoin d'en comprendre le contexte moléculaire. Notre expertise en biochimie et la réactivité a permis de déposer et d'obtenir un petit projet exploratoire financé par le fond de dotation de l'Hôpital (Horizon Atlantique 17). Ce projet a permis le financement de premiers résultats prometteurs. Cette allocation de thèse vise à poursuivre ce projet à une échelle plus importante.

Il est à noter que le Dr. Normand a obtenu une bourse « France rein 2025 » pour une étude clinique exploratoire sur la supplémentation en wakame. Grace à la synergie entre la recherche clinique et la recherche plus fondamentale, la résolution de problématiques de santé humaine sera accélérée.

Les étudiants internationaux du Joint Master Program in Marine Biotechnology de La Rochelle Université sous l'égide de l'alliance européenne EU CONEXUS contribuent également à accumuler des données d'intérêt pour ce projet. Grace à la bioinformatique et à l'exploitation des bases de données accessibles, il a été montré que des composés

communément identifiés dans le wakamé peuvent interagir avec le site actif d'une enzyme impliquée dans les néphropathies. Enfin, en cours de thèse, le questionnement de la culture de l'algue *Undaria Pinnatifida* sera étudié car cette espèce est cultivée actuellement en Bretagne et pourrait devenir également une ressource pour les communautés exploitant le littoral charentais. Pour ces travaux portant sur une exploitation holistique de l'algue, un spécialiste de la culture des macro algues et de leur valorisation est associé. Il s'agit du Dr. J. Chirrivella, de l'Université Catholique de Valence (Espagne) (partenaire de l'alliance EU CONEXUS). Les collègues du LIENSs seront également sollicités, notamment pour étudier la représentation des algues auprès des populations et des patients ainsi que l'appropriation de la ressource avec ESTRAN. L'adaptation éventuelle des territoires pourra être évoquée avec AGILE. Enfin, la problématique de la présence de métaux lourds et d'iode pourra être abordée grâce aux compétences de l'équipe AMARE. Ce dernier volet est ambitieux mais important car les algues sont une ressource d'avenir.

Impacts (scientifiques, technologiques, socio-économiques, environnementaux, sociétaux...)

Impacts (scientifiques, technologiques, socio-économiques, environnementaux, sociétaux...)

Ce projet montrera que le wakamé est source de molécules d'intérêt. Pour cela, au moins deux défis scientifiques et techniques seront relevés :

-Quel est le mode d'action des composés extraits du wakamé sur la formation de produits de glycation avancés. Un développement analytique sera nécessaire pour expliquer comment ces composés interagissent avec les protéines endogènes et ralentissent voire empêchent leur glycation. Des kits de dosage existent pour quelques molécules réactives (comme le méthylglyoxal et la carboxyméthyl-lysine) mais un dosage n'est pas suffisant. Il conviendra de caractériser la présence de protéines glyquées soit par électrophorèse, soit par mesure de la présence de fonctions modifiées par analyse infrarouge. Ces méthodologies devront être validées.

-L'approche bioinformatique est-elle suffisante pour affirmer que des composés extraits du wakamé inhibent l'enzyme de conversion de l'angiotensine, impliquée dans la régulation de la pression artérielle et la filtration glomérulaire. L'apprenti chercheur devra se former aux outils de la bioinformatique, les appliquer et vérifier *in vitro* les résultats obtenus. Cet outil deviendra ainsi pérenne au laboratoire.

Ce projet s'associe à une problématique de santé humaine car se focalise sur la néphropathie mais la présence endogène de produits avancés de la glycation est caractéristique de nombreux dysfonctionnements liés à l'âge, au stress, à la présence d'inflammation. Les connaissances et les techniques développées pourront alimenter les recherches fondamentales et appliquées connexes menées par les collègues du laboratoire.

Le grand public et les patients pourront s'approprier les résultats de ces travaux qui intéressent directement leur santé.

L'exploitation des macroalgues étant actuellement en devenir, toute recherche conduisant à démontrer leur intérêt pour les populations, l'environnement est pertinente. L'évaluation des impacts immédiats et futurs doit être réalisée.

Programme de travail du doctorant (tâches confiées au doctorant)

Le doctorant devra dans un premier temps (2mois) caractériser la ressource sélectionnée (bibliographie, composition proximale, teneur en métaux lourds et en iode).

Un extrait aqueux sera produit ainsi qu'un digestat (digestion *in vitro* du wakamé séché selon le protocole validé type « infogest » INFOGEST static *in vitro* simulation of gastrointestinal food digestion, Brodkorb, et al. Nature Protocols volume 14, pages991–1014 (2019)). Les molécules obtenues seront analysées par HPLC et HPLC Haute résolution (2mois).

Les deux extraits précédents seront incubés avec des protéines (collagène et albumine sérique humaine) lors de glycations. Deux glycations seront testées : glycation lente, mimant celle du corps humain, 37°C, pH stomacal et intestinal, plusieurs jours. Glycation « rapide » par chauffage à 120°C quelques minutes. Les protéines glyquées seront caractérisées par électrophorèse, chromatographie d'exclusion stérique et FTIR.

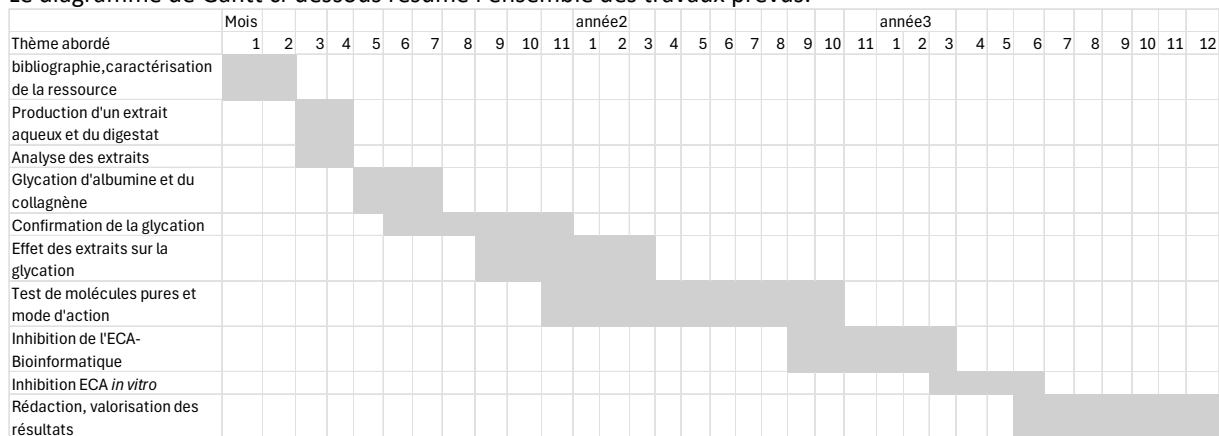
L'effet des extraits d'algue sur la glycation sera mesuré en utilisant les techniques précédentes et la spectrofluorimétrie (technique à optimiser).

Concomitamment à ces travaux, des molécules pures connues pour être d'intérêt dans le wakamé (fucoxanthine, acide coumarique, férulique, fucoïdane dépolymérisé...) seront incubées lors d'expériences de glycation des protéines à différents pH et concentrations (qui mimeront l'environnement digestif et sanguin).

Ces expériences constituent le cœur de la thèse et dureront 18 à 20mois.

L'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par des composés de wakamé sera évalué informatiquement à partir du 20ème mois et validé par des expériences *in vitro* entre le 24ème et le 30ème mois. Les résultats issus des travaux précédents seront valorisés au fur et à mesure. Les 6 derniers mois seront consacrés à la finalisation des travaux expérimentaux et à la rédaction du manuscrit.

Le diagramme de Gantt ci-dessous résume l'ensemble des travaux prévus.



Accompagnement du doctorant / Fonctionnement de la thèse (*accompagnement humain, matériel, financier, en particulier pour la prise en charge du fonctionnement de la thèse et des dépenses associées*)

L'accompagnement du doctorant sera assuré par la directrice de thèse qui suivra l'avancée des travaux au quotidien, sera force de proposition, soutien scientifique et logistique (maîtrise des techniques envisagées, innovations analytiques prévalidées...). Un accompagnement contextuel et scientifique sera aussi assuré par le Dr. Normand et le Dr. Chirrivella lors de réunions dès que nécessaire. Le projet se veut rassembleur et holistique. Outre l'aspect biochimique du sujet, l'étudiant pourra questionner les aspects appropriation de la ressource en algue par la société civile et économique avec le soutien des collègues des autres équipes et de stagiaires qui pourront contribuer aux travaux.