



anses



LABORATOIRE DE Fougères

Rapport d'activité 2020

Le Laboratoire de l'Anses à Fougères est spécialisé dans l'analyse des résidus de médicaments vétérinaires et de biocides dans les produits animaux, la modélisation du devenir et des effets des médicaments vétérinaires, l'évaluation des effets antibactériens et la caractérisation de dangers toxicologiques pour la santé humaine des contaminants d'origine naturelle (toxines) ou associés aux activités humaines (produits phyto-sanitaires, nanomatériaux). Ces connaissances sont acquises par le biais de développement de projets de recherche nationaux et internationaux et l'accueil d'étudiants pour la formation par la recherche. Le laboratoire gère et exploite également un parc d'équipements technologiques, qui inclut l'analyse d'images à haut contenu informatif et un ensemble de spectromètres de masse et anime une plateforme d'analyse statistique. Ces savoir-faire contribuent à la surveillance des dangers dans le cadre de ses mandats de référence : il est laboratoire national de référence pour les résidus de médicaments vétérinaires, ainsi que pour la résistance aux antibiotiques et laboratoire de référence européen pour les résidus d'antibiotiques et de colorants à activité pharmacologique.

CHIFFRES CLÉS

567 rapports
d'analyse émis

9 rapports d'EILA
terminés

3 thèses en cours

36 publications
dans des revues
A et A+

Pour mieux comprendre et caractériser les différentes étapes de la chaîne d'évènements menant de l'exposition à une ou des substances à la survenue d'effets indésirables, le laboratoire déploie avec ses partenaires un ensemble d'outils et de méthodes qui contribuent à l'évaluation du risque toxique. À cela s'ajoute la mise en oeuvre de méthodes opérationnelles pour caractériser l'exposome humain et animal. Ceci est un préalable incontournable pour conduire des programmes de recherche dans le champ de la santé environnementale, dans le but de comprendre les mécanismes étio-pathogéniques des maladies chroniques émergentes et identifier les sources d'exposition sur lesquelles agir.

Nos travaux sont centrés sur les médicaments vétérinaires et leurs résidus, l'influence des antibiotiques et des désinfectants sur la résistance aux antibiotiques, la caractérisation du devenir des substances au niveau cellulaire et la mesure des effets toxiques *in vitro* et *in vivo*. Notre laboratoire exploite des technologies recueillant de plus en plus de données dont l'analyse et la compréhension sont permises par les capacités croissantes de calcul et de modélisation informatique. En particulier notre laboratoire a augmenté ses capacités pour recueillir à l'échelle cellulaire et moléculaire une information riche de type génomique, transcriptomique, protéomique et métabolique avec et sans *a priori*. L'un des défis majeurs de notre temps est l'accroissement de nos connaissances en biologie et en chimie sur le fonctionnement des cellules et des organismes face à ces dangers toxiques. En particulier l'intégration des signaux « omics » (comprenant la cellulomique, la génomique, la transcriptomique, la protéomique et la métabolomique) va représenter une étape critique dans notre développement à venir avec l'émergence de la data science et la mise en place des outils pour la gestion des données.



TRAVAUX RÉALISÉS



BIOCIDES DÉSINFECTANTS - RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Un projet exploratoire, financé par l'Anses pour favoriser la transversalité au sein de l'Agence, a été initié pour répondre à deux préoccupations de la filière porcine : la résistance des bactéries aux antibiotiques et la sécurité sanitaire. Ce projet, QESABIO¹, coordonné par l'unité Antibiotiques, biocides, résidus et résistance a associé le laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort la direction de l'évaluation des produits réglementés. L'étude, effectuée dans trois élevages, a montré que les produits biocides à base d'ammoniums quaternaires et de glutaraldéhyde appliqués lors des opérations de nettoyage et de désinfection sont efficaces pour réduire d'environ 1 000 fois la quantité d'*E. coli* et la flore totale. L'exposition à ces biocides n'a pas conduit à un développement de résistance chez *E. coli* vis-à-vis de quatre antibiotiques ciblés, ni des substances biocides, représentatives des principales familles chimiques employées dans ce secteur. Le niveau d'excrétion de Salmonella par les porcs charcutiers était relativement faible avec deux-tiers des prélèvements présentant moins de dix Salmonella par gramme de fèces. L'excrétion était variable entre les élevages et entre les porcs d'un même élevage. Les résultats ont été présentés en 2020 lors des journées scientifiques et doctorales de l'Anses et à la réunion d'information et d'échanges du secteur porcin.

¹ Évaluation quantitative de la variabilité d'excrétion des salmonelles, et impact de l'utilisation de biocides sur le développement de résistance aux antibiotiques après nettoyage/désinfection, en élevage de porcs.

PROJET OCEAN15

Après cinq ans de recherche, le projet Ocean15, coordonné par l'université de Galway (Irlande) et qui regroupe quatre partenaires dont le laboratoire de Fougères, arrive à sa fin. Ce projet a été financé par l'Agence nationale de la recherche. Il s'est attaché à mieux cerner le comportement d'une microalgue toxique, *Ostreopsis cf ovata*, retrouvée en Méditerranée ainsi qu'à identifier les composés produits et leurs effets toxiques pour l'homme. En effet, *Ostreopsis* produit des toxines appelées ovatoxines, qui sont des analogues d'une toxine bien connue, la palytoxine. Il a été rapporté des effets cutanés, oculaires et de la sphère ORL, générés par les efflorescences d'*Ostreopsis* en Méditerranée chez l'homme. Même si ces toxines sont également retrouvées dans certains produits de la mer, aucune intoxication humaine associée à leur consommation n'a été rapportée. Cependant l'évaluation toxicologique reste encore très succincte en raison de l'absence ou de la très faible quantité de toxines purifiées. Deux variants (ovatoxines a et d) ont été purifiés à partir de cultures d'*Ostreopsis* et leur toxicité a été recherchée sur différents modèles cellulaires par le laboratoire de Fougères. Ces ovatoxines se sont révélées toxiques sur des cellules du système nerveux ainsi que sur des cellules pulmonaires, sans différence notable entre les variants et à des niveaux équivalents à la palytoxine. Cependant, sur des cultures humaines mimant la barrière intestinale, les deux toxines se sont montrées moins toxiques que la palytoxine.

Les biocapteurs pour renforcer l'outil d'autocontrôle des biocides désinfectants en industrie

Les biocapteurs optiques sont utilisés pour la détection d'une grande diversité de contaminants alimentaires car ils présentent les meilleures caractéristiques (sensibilité, rapidité, coût faible, haut débit) pour une application sur le terrain. Déjà évalués dans le cadre des missions de référence du laboratoire pour la détection des résidus d'antibiotiques, ils pourraient être une alternative prometteuse pour la détection de résidus de biocides à partir des liquides de rinçage suite aux opérations de nettoyage et de désinfection et dans les aliments. Pour relever ce challenge, le projet CAPBIOLA (Développement de biocapteurs électrochimiques et colorimétriques pour la détection des résidus de biocides désinfectants pour l'industrie laitière) est financé par la région Bretagne dans le cadre d'un appel Stratégie d'attractivité durable. Un post-doctorant sera recruté pour 18 mois. L'étude portera sur le développement, l'optimisation, l'évaluation et la validation de biocapteurs optiques (colorimétriques et fluorimétriques) et électrochimiques pour la détection de composés de la famille des ammoniums quaternaires et amines dans les produits laitiers. En plus de l'expertise du laboratoire sur la détection des résidus d'antibiotiques et médicaments vétérinaires, en particulier dans le lait, elle s'appuiera sur les compétences scientifiques et techniques d'un laboratoire de l'Université de Perpignan (unité Biocapteurs – analyses – environnement).

ÉVALUATION ET VALIDATION DE KITS ELISA POUR LA DÉTECTION DE NITROFURANES ET DE LA COLISTINE

Dans le cadre de ses missions de référence, le laboratoire a réalisé l'évaluation et la validation des performances techniques de plusieurs kits ELISA². Ces kits étaient pour certains destinés à détecter des résidus de métabolites des nitrofuranes, qui sont des substances interdites, dans des produits aquacoles (crevette, poisson). Les autres servaient à détecter la colistine, antibiotique qui est essentiellement utilisé chez le porc et la volaille et est classé dans la liste des antibiotiques à usage humain d'importance critique à priorité élevée en terme de risque d'antibiorésistance par l'OMS. Trois des quatre kits testés pour la détection des résidus de métabolites de nitrofuranes montrent des capacités de détection inférieures aux exigences réglementaires européennes actuelles (1 µg/kg) et environ 10 % de résultats faussement positifs. Pour la colistine trois kits ont été évalués et validés. Ils sont tous très spécifiques (aucun faux-positif) pour la détection de la colistine dans le muscle de porc et de volaille. Un seul des kits présente une capacité de détection vraiment satisfaisante (30 µg/kg) par rapport à la limite maximale de résidus (150 µg/kg). Ces résultats ont été valorisés par des publications dans des journaux européens à comité de lecture.

Partenariat Horizon Europe pour l'évaluation des risques associés aux substances chimiques (PARC, Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals)

En 2020, un partenariat sur l'évaluation des risques associés aux substances chimiques a été proposé dans le cadre du cluster « Santé » du pilier 2 du programme cadre de l'Union européenne pour la recherche et l'innovation, Horizon Europe. La coordination a été confiée à l'Anses. Une équipe de management travaille avec les partenaires de PARC (agences d'évaluation du risque nationales et européennes, universités, instituts de recherche et laboratoires de référence) de 24 États membres pour élaborer une proposition qui sera soumise à la fin du premier semestre 2021.

Ce programme de recherches et d'innovations répond aux besoins de l'évaluation du risque en terme d'intégration des innovations méthodologiques dans le cadre réglementaire. Avec les instances européennes, les ministères et les parties prenantes, PARC mettra en place un agenda de travail entre science et réglementation, destiné à accompagner la stratégie de l'Union européenne dans le cadre du pacte vert pour l'Europe et plus particulièrement de la stratégie d'une chimie durable. Cet agenda définira les priorités dans le domaine de la surveillance chez l'homme et dans l'environnement et de la caractérisation du danger de substances chimiques prioritaires. L'objectif est de soutenir et renforcer la collaboration entre les différents domaines disciplinaires et réglementaires, afin de construire des démarches expérimentales, d'analyse de données et d'évaluation du risque. Ce partenariat de sept ans, est doté d'un budget prévisionnel de 400 M€ co financé à 50 % par la Commission européenne. Il offre de nombreuses opportunités aux équipes du Laboratoire de Fougères, aux équipes des laboratoires et des directions d'évaluation des risques associés aux substances chimiques de l'Anses. Le projet PARC place l'Anses au cœur des réseaux scientifiques nationaux, européens et internationaux.

² Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay.

RÉSIDUS MARQUEURS DE COLORANTS

Dans le cadre de la thèse d'Estelle Dubreil, et en lien avec les activités de référence sur les résidus de médicaments vétérinaires et de colorants à activité pharmacologique, des travaux sur les résidus marqueurs de traitements aux colorants en aquaculture ont été finalisés. Dans cette filière, l'usage de composés colorants de la famille des triarylméthanés, possédant des propriétés antiseptiques et antifongiques est interdit du fait de leur toxicité. Le devenir dans l'organisme de certains de ces composés est peu décrit, et par conséquent l'apport de connaissances pour définir les résidus marqueurs à rechercher à des fins de surveillance dans des denrées d'origine alimentaire s'avérait nécessaire. Les travaux de thèse ont permis d'explorer différentes approches pour étudier le métabolisme d'un de ces colorants, le Victoria Pure Blue BO. En combinant les résultats des études de métabolisme, *in vitro* et *in-vivo*, un métabolite direct issu de l'exposition au Victoria Pure Blue a été proposé comme résidu marqueur pertinent chez les salmonidés. Il a également été observé une perturbation biologique sur la production d'acides biliaires après exposition de truites à deux triarylméthanés. Ces travaux ont été réalisés avec la collaboration de la Faculty of fisheries and protection of Waters (République tchèque) et du Laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort de l'Anses pour les expérimentations animales sur les poissons. Les résultats ont fait l'objet de trois publications scientifiques.



PERSPECTIVES ET PROJETS ENGAGÉS

SILVERPROTECT

Financé par des fonds européens, ce projet est coordonné par le Laboratoire de santé animale à Boulogne-sur-Mer et doit évaluer les performances de matériaux antimicrobiens recouvrant les surfaces de préparation du poisson. Il est effectué en collaboration avec des industries de la filière aquacole, le consortium PureZone, le Laboratoire de Fougères, l'IUT de Saint-Brieuc et le Centre technique d'expertise agroalimentaire de Saint-Lô.

QAC-BIOM

Pour la première fois, l'interaction entre l'exposition à de faibles concentrations de biocides désinfectants, le microbiote intestinal et la barrière intestinale vont être étudiés afin d'élargir les connaissances sur les maladies inflammatoires chroniques en utilisant une approche interdisciplinaire holistique. Ce projet financé par le programme national de recherche environnement-santé-travail est coordonné par l'unité infinie (Inserm- université de Lille - CHU Lille) et associe trois unités du laboratoire.

CONTALIM

La contamination croisée des aliments pour animaux par les antibiotiques, résultant de l'utilisation de lignes de production communes à tous les types d'aliments, y compris les aliments médicamenteux, est une réalité mise en évidence par des plans de surveillance réalisés en 2017 et 2018 dans les élevages en France. Une thèse est menée pour évaluer les risques de transfert de résidus aux aliments pour animaux ainsi que d'émergence de résistance dans le microbiote des porcs soumis à une alimentation contaminée par les antibiotiques retrouvés le plus fréquemment lors des plans de surveillance.



ANTIBIOTRACE

Ce projet concerne l'évaluation des résidus d'antibiotiques dans le lait. La présence de résidus favorise l'émergence et le développement de bactéries résistantes. Mais les études de résidus se heurtent à diverses difficultés, en particulier analytiques. Elles sont longues, complexes et onéreuses. Elles pourraient bénéficier des progrès récents en modélisation pharmacocinétique-physiologiques (PB/PK). Ce projet, en collaboration avec le laboratoire de Ploufragan-Plouzané-Niort et l'Inserm, l'Université de Poitiers, la société Ceva Santé animale, les lycées agricoles de Melle et Venours, a été réalisé sur trois espèces animales productrices de lait. Les analyses des teneurs dans le lait sont en cours de réalisation.

Thèse d'Océane Réale sur des modèles originaux du système intestinal humain pour l'étude du danger des phycotoxines

Les phycotoxines, métabolites secondaires produits par certaines espèces phytoplanctoniques, peuvent s'accumuler dans la chair des coquillages filtreurs et provoquer des intoxications chez l'homme suite à leur consommation. Pour certaines toxines dites lipophiles, les données épidémiologiques ont souligné divers symptômes, en particulier intestinaux. Cependant pour d'autres, aucun impact n'a été documenté chez l'homme malgré une toxicité avérée chez le rongeur. Par ailleurs, les études de toxicité intestinale *in vitro* disponibles ont utilisé seulement des modèles cellulaires en monoculture ne prenant pas en compte l'unité fonctionnelle du système intestinal, en particulier la présence du système nerveux entérique. Ainsi, ce travail s'est attaché à mieux prendre en compte la diversité cellulaire intestinale à l'aide de lignées cellulaires représentatives des entérocytes (Caco-2), des cellules à mucus (HT29-MTX) et des cellules gliales (EGC) pour évaluer la toxicité de 6 phycotoxines : acide okadaïque (AO), pecténotoxine-2 (PTX2), yessotoxine (YTX), azaspiracide-1 (AZA1), spirolide-C (SPX) et palytoxine.

Hormis la spirolide-C, toutes les toxines ont montré une cytotoxicité sur les cellules gliales avec une diminution de la viabilité et l'augmentation de médiateurs surexprimés lors d'un stress par ces cellules.

Sur le modèle de co-culture Caco-2/HT29-MTX, la yessotoxine et, azaspiracide-1 ont montré une légère toxicité avec une diminution de la viabilité et de la perméabilité. Par ailleurs, avec acide okadaïque et la pecténotoxine-2, on observe une réponse inflammatoire et une légère augmentation de la production de mucus. L'effet toxique de l'acide okadaïque et de la pecténotoxine-2 ciblerait davantage les cellules à mucus que les entérocytes.

En tri-culture, la présence de cellules gliales accentue la toxicité de la pecténotoxine-2 alors qu'au contraire, elles protègent les cellules épithéliales de la toxicité de l'acide okadaïque. Il semblerait que l'augmentation de la production de GDNF et de BDNF par les cellules gliales, soit impliquée dans cette protection, ces gliomédiateurs renforcent en effet les fonctions de la barrière intestinale.

Les résultats de ce projet apportent des données complémentaires pour l'évaluation du danger des phycotoxines. Ils soulignent le rôle joué par d'autres cellules que les entérocytes dans la réponse toxique engendrée par ces toxines.

PRINCIPALES PUBLICATIONS

Baron, S., D. Ceccarelli, I. Dalsgaard, Sophie A. Granier, O. Haenen, E. Jansson, L. Madsen, E. Jouy, I. Kempf, E. Larvor, T. Morin, J. Testerink, K. Veldman, K. K. Mouritsen, B. Van Gelderen, M. Voorbergen-Laarman, E. Saker, E. Blomkvist et P. Smith. 2020. «Influence of incubation time on antimicrobial susceptibility testing of pathogenic *Vibrio anguillarum* and *Vibrio vulnificus* isolated from fish.» *Aquaculture* 524. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2020.735258>.

Bridier, Arnaud, J. C. Piard, R. Briandet et T. Bouchez. 2020. «Emergence of a Synergistic Diversity as a Response to Competition in *Pseudomonas putida* Biofilms.» *Microbial Ecology* 80: 49-57. <https://doi.org/10.1007/s00248-019-01470-z>.

Chen, Dongmei, Jean-Michel Delmas, Dominique Hurtaud-Pessel et Eric Verdon. 2020. «Development of a multi-class method to determine nitroimidazoles, nitrofurans, pharmacologically active dyes and chloramphenicol in aquaculture products by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.» *Food Chemistry*: 125924. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125924>.

Dubreil, Estelle, Michel Laurentie, Jean-Michel Delmas, Morgane Danion, Thierry Morin, Dominique Hurtaud-Pessel, Alexis Viel, Pascal Sanders et Eric Verdon. 2021. «Tissue distribution, metabolism, and elimination of Victoria Pure Blue BO in rainbow trout: Main metabolite as an appropriate residue marker.» *Chemosphere* 262: 127636. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127636>.

Gaudin, Valérie. 2020. «The Growing Interest in Development of Innovative Optical Aptasensors for the Detection of Antimicrobial Residues in Food Products.» *Biosensors (Basel)* 10 (3): 21-58. <https://doi.org/10.3390/bios10030021>.

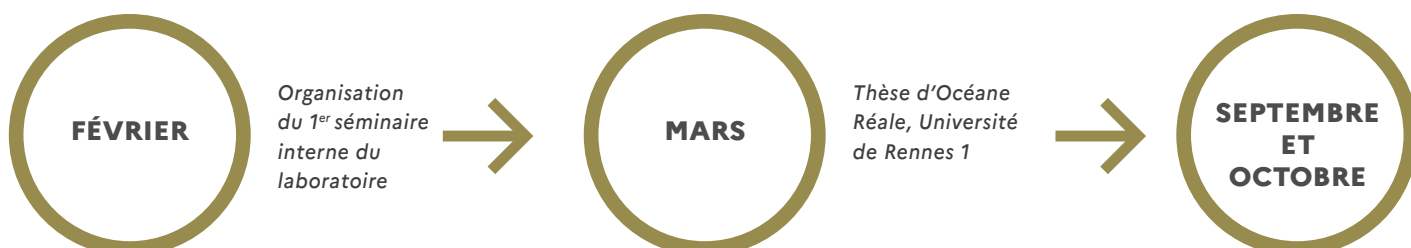
Gaudin, Valérie, Céline Hédou, Annie Rault, Eric Verdon et Christophe Soumet. 2020. «Evaluation of ELISA kits for the screening of four nitrofurans metabolites in aquaculture products according to the European guideline for the validation of screening methods.» *Food Additives & Contaminants: Part A*: 1-18. <https://doi.org/10.1080/19440049.2020.1849821>.

Gaudin, Valérie, Céline Hédou, Annie Rault, Eric Verdon et Christophe Soumet. 2020. «Evaluation of three ELISA kits for the screening of colistin residue in porcine and poultry muscle according to the European guideline for the validation of screening methods.» *Food Additives and Contaminants. Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment* 37 (10): 1651-1666. <https://doi.org/10.1080/19440049.2020.1778191>.

Gaugain, Murielle, Marie-Pierre Fourmond, Régine Fuselier, Eric Verdon, Brigitte Roudaut et Dominique Pessel. 2020. «Control of Antimicrobials in Feed Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: Assessment of Cross-Contamination Rates at the Farm Level.» *Journal of agricultural and food chemistry* 68 (34): 9033-9042. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c02999>

Gueniche, Nelly, Arnaud Bruyere, Mélanie Ringeval, Elodie Jouan, Antoine Hugué, Ludovic Le Hégarat et Olivier Fardel. 2020. «Differential interactions of carbamate pesticides with drug transporters.» *Xenobiotica* 50 (11): 1380-1392. <https://doi.org/10.1080/00498254.2020.1771473>.

CHRONOLOGIE



Guichard, Pierre, Michel Laurentie, Dominique Hurtaud-Pessel et Eric Verdon. 2020. «Confirmation of five nitrofurans metabolites including nifursol metabolite in meat and aquaculture products by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Validation according to European Union Decision 2002/657/EC.» *Food Chemistry* (in press): 128389. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128389>.

Helsens, Nicolas, Ségolène Calvez, Hervé Prevost, Agnès Bouju-Albert, Aurélien Maillat, Albert Rossero, Dominique Hurtaud-Pessel, Monique Zagorec et Catherine Magras. 2020. «Antibiotic Resistance Genes and Bacterial Communities of Farmed Rainbow Trout Fillets (*Oncorhynchus mykiss*).» *Frontiers in microbiology* 11: 590902. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.590902>.

Jalili, Pégah, Sylvie Huet, Rachelle Lanceleur, Gérard Jarry, Ludovic Le Hégarat, Fabrice Nesslany, Kevin Hogeveen et Valérie Fessard. 2020. «Genotoxicity of Aluminum and Aluminum Oxide Nanomaterials in Rats Following Oral Exposure.» *Nanomaterials (Basel, Switzerland)* 10 (2): 305-. <https://doi.org/10.3390/nano10020305>.

Le Hégarat, Ludovic, Alain- Claude Roudot et Valérie Fessard. 2020. «Benchmark dose analyses of yH2AX and pH3 endpoints for quantitative comparison of in vitro genotoxicity potential of lipophilic phycotoxins.» *Mutation research - Genetic toxicology and environmental mutagenesis* 852: 503169. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2020.503169>.

Paul, Maxi B., Valerie Stock, Julia Cara-Carmona, Elisa Lisicki, Sofiya Shopova, Valérie Fessard, Albert Braeuning, Holger Sieg et Linda Böhmert. 2020. «Micro- and nanoplastics – current state of knowledge with the focus on oral uptake and toxicity.» *Nanoscale Advances* 2 (10): 4350-4367. <https://doi.org/10.1039/d0na00539h>.

Perrin-guyomard, Agnès, Eric Jouy, Delphine Urban, Claire Chauvin, Sophie A. Granier, Gwenaëlle Mourand, Anne Chevance, Cécile Adam, Gérard Moulin et Isabelle Kempf. 2020. «Decrease in fluoroquinolone use in French poultry and pig production and changes in resistance among *E. coli* and *Campylobacter*.» *Veterinary microbiology* 243: 108637. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108637>.

Reale, Océane, Antoine Huguet et Valérie Fessard. 2020. «Co-culture model of Caco-2/HT29-MTX cells: a promising tool for investigation of phycotoxins toxicity on the intestinal barrier.» *Chemosphere*: 128497. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128497>.

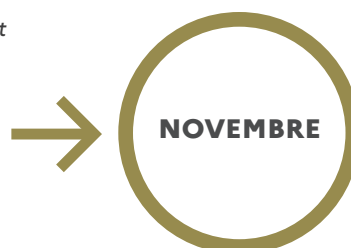
Sévellec, Yann, Sophie A. Granier, Simon Le Hello, François-Xavier Weill, Laurent Guillier, Michel-Yves Mistou et Sabrina Cadel-Six. 2020. «Source Attribution Study of Sporadic Salmonella Derby Cases in France.» *Frontiers in Microbiology* 11 (889): 1-13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00889>.

Verliat, Fabien, Anne Hemoni, Sylvie Chouet, Philippe Le Coz, Mélanie Liber, Eric Jouy, Agnès Perrin-Guyomard, Anne Chevance, Didier Delzescaux et Claire Chauvin. 2021. «An efficient cephalosporin stewardship programme in French swine production.» *Veterinary Medicine and Science* 7 (2): 432-439. <https://doi.org/10.1002/vms3.377>.

Ateliers virtuels du laboratoire européen de référence Résidus d'antibiotiques et colorants et du laboratoire national de référence Résidus de médicaments vétérinaires



Obtention de l'agrément pour cinq ans (2021-2025) du réseau mixte technologique Actia Chlean 3 « Conception hygiénique des lignes et équipement et amélioration de la nettoyabilité »



Thèse Estelle Dubreil, Université de Rennes 1



anses

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Laboratoire de Fougères
10 B rue Claude Bourgelat - Javené
CS 40608
35306 Fougères Cedex

www.anses.fr

@Anses_fr

CONNAÎTRE, ÉVALUER, PROTÉGER