

Titre du sujet de thèse proposé : Diversité et écologie chimiques du genre *Gambierdiscus* dans l'océan Atlantique, avec un focus sur *Gambierdiscus excentricus* et les ciguatoxines dans les Antilles

- **Directeur de thèse** : Philipp HESS
- **Co-directeur de thèse** : Rodolphe LEMEE
- **Laboratoire/unité, département d'accueil** : Laboratoire Phycotoxines, Ifremer, Nantes
- **Ecole doctorale** : Ecole Doctorale des Sciences de la Mer et du Littoral, Université de Bretagne Loire (<https://ed-sml.u-bretagne Loire.fr/fr>), Université de Nantes.
- **Cofinancement envisagé** : Région des Pays de la Loire (printemps 2018)
- **Employeur envisagé** : contrat Ifremer
- **Date limite de candidature** : **30 avril 2018**
- **Modalité de candidature** : Curriculum vitae, lettre de motivation et relevés de notes (M1 et M2) à envoyer directement à philipp.hess@ifremer.fr et à soumettre sur le site <https://theses.u-bretagne Loire.fr/sml/theses-2018>

Résumé et mots-clés en français :

La ciguatera est un empoisonnement connu depuis plusieurs siècles dans les Caraïbes, y compris dans les Antilles françaises, pour toucher régulièrement des consommateurs de poisson (Ciguatera Fish Poisoning = CFP). Les dinoflagellés du genre *Gambierdiscus* ont été incriminés suite aux empoisonnements accrus récents dans les îles Canaries et les récentes études espagnoles. Les études du laboratoire Phycotoxines – en collaboration avec les collègues de la NOAA (Beaufort) – ont confirmé que l'espèce *Gambierdiscus excentricus* produit une forte toxicité, à la fois du type maïtotoxine (MTX) et du type ciguatoxine (CTX). Un analogue de la maïtotoxine, la MTX4, a pu être identifié dans toutes les souches de cette espèce, en provenance des Caraïbes, des îles Canaries ainsi que du Brésil. Cette thèse aura pour but de : (i) identifier la ou les toxines produite(s) par l'espèce *Gambierdiscus excentricus* qui a (ont) une activité du type ciguatoxine ; (ii) clarifier la diversité chimique du genre *Gambierdiscus* afin de confirmer le rôle de contributeur majeur de *G. excentricus* au flux des CTX dans l'océan Atlantique ; et (iii) examiner le rôle écologique des toxines du type MTX ou CTX envers des compétiteurs micro-algaux et des représentants de la faune de la chaîne trophique. Pour ce faire, le doctorant s'appuiera sur les techniques de spectrométrie de masse haute résolution et de fractionnement bioguidé, développées au préalable au laboratoire Phycotoxines et à MMS, ainsi que sur l'expérience du Laboratoire d'Océanographie de Villefranche en matière d'écologie chimique.

Mots clés : *Gambierdiscus*, dinoflagellés benthiques, ciguatera, ciguatoxines, écologie chimique, spectrométrie de masse, fractionnement bioguidé

Profil de candidature souhaitée (Etant à l'interface entre biologie et chimie, cette thèse conviendra à des étudiants en biologie avec un intérêt envers les métabolites algaux, leur chimie et activité, ainsi qu'aux étudiants en chimie avec un intérêt dans le domaine du vivant.

Diplômes d'ingénieur ou M2 en sciences de la vie, pharmacie, chimie analytique.

Contexte scientifique

Les produits de la mer constituent, grâce à leurs valeurs nutritives, une ressource alimentaire importante pour de nombreux consommateurs, en France métropolitaine ainsi que dans les

départements, territoires et pays d'outre-mer. Malheureusement, leur contamination par des toxines naturelles engendre un nombre croissant d'empoisonnements à l'échelle mondiale¹. Beaucoup de ces toxines sont produites par des microalgues et peuvent s'accumuler dans les chaînes trophiques marines suite aux efflorescences des algues toxiques (Harmful Algal Blooms = HAB). La ciguatéra en particulier est un empoisonnement connu depuis plusieurs siècles dans les Caraïbes, y compris dans les Antilles françaises, pour toucher régulièrement des consommateurs de poisson. La ciguatéra est un empoisonnement qui affecte entre 50 000 et 100 000 consommateurs par an à l'échelle mondiale. Cette forte incidence est principalement due à l'absence de gestion sanitaire (e.g. manque de toxines purifiées résultant en l'absence de méthode de détection adéquate validée), les concentrations basses qui peuvent provoquer des malaises et le fait que les poissons carnivores impliqués migrent parfois sur de grandes distances. L'émergence du phénomène en Atlantique Est (îles Canaries et Açores) depuis quelques années^{2,3}, la détection du genre *Gambierdiscus* en Méditerranée⁴ ainsi que les empoisonnements de plus en plus fréquents par les produits de la mer importés ou des poissons pêchés dans les eaux locales⁴ accroissent l'urgence d'agir de manière à pouvoir améliorer la surveillance ainsi que l'évaluation et la gestion du risque posé par ces toxines. En France, ce phénomène a jusque-là été traité comme un phénomène purement d'intérêt pour les îles outre-mer (Polynésie Française, Antilles, Océan Indien). Toutefois, l'augmentation des incidences dans le Pacifique⁵, les Antilles⁶ et l'émergence en Méditerranée et en Atlantique Est²⁻⁴ requièrent des efforts supplémentaires pour gérer ce problème. Alors que dans l'Océan Pacifique, beaucoup est connu sur les toxines de micro-algues et leurs produits de métabolisation dans les poissons, il y a très peu de connaissances sur les toxines ciguatériques dans l'Océan Atlantique, notamment sur les métabolites toxiques produits par les micro-algues. En conséquence, cette thèse a pour objectifs :

- (i) **D'identifier la ou les toxines produite(s) par l'espèce *Gambierdiscus excentricus* qui a (ont) une activité du type ciguatoxine ;**
- (ii) **De clarifier la diversité toxinique du genre *Gambierdiscus* (variabilité inter-espèce) afin de confirmer le rôle de contributeur majeur de *G. excentricus* au flux des CTX dans l'océan Atlantique ; et**
- (iii) **D'examiner le rôle écologique des toxines du type MTX ou CTX envers des compétiteurs micro-algaux et des représentants de la faune de la chaîne trophique.**

Intérêt général et intérêt pour Ifremer

A l'échelle Européenne, les ciguatoxines ont été déclarées prioritaires lors du GdT des laboratoires nationaux et Européens en mai 2012 et à l'échelle mondiale, le phénomène de la ciguatéra a été considéré comme une priorité 1 lors de plusieurs réunions en avril 2013 (UNESCO-IOC Panel Intergouvernemental sur les HAB, GEOHAB).

Le laboratoire Phycotoxines a intensifié ses activités dans le domaine de la ciguatéra depuis 2013, en établissant notamment des collaborations. Comme il y a mondialement très peu de laboratoires compétents dans cette thématique, l'Ifremer en tant qu'institut de recherche peut saisir l'opportunité de piloter des collaborations avec les laboratoires de référence en France et en Europe pour mettre au point une méthodologie de détection ainsi que la clarification de la diversité chimique, notamment toxinique, des souches et espèces du genre *Gambierdiscus* ; cet effort sera intégré dans la démarche interdisciplinaire du GdR Phycotox, actuellement déjà en cours d'incubation pour la thématique ciguatéra avec d'autres équipes, y compris l'Anses, le LOV, L'AIEA et l'ILM.

Notamment, des méthodes chromatographiques de séparation des analogues et de détection par spectrométrie de masse ont été développées au laboratoire Phycotoxines. De plus, un bio-essai pour la détection sensible des ciguatoxines a été mis en place permettant ainsi un criblage pour ce type de toxicité. Actuellement, plusieurs souches de *Gambierdiscus* ont été mises en culture au laboratoire. Une étude dans le cadre de la thèse de Francesco Pisapia (2014-2017) a permis de cribler une

quarantaine de souches et d'identifier une souche de *G. excentricus* avec une très forte toxicité à la fois pour les maïtotoxines et pour les ciguatoxines. Un nouvel analogue de la MTX⁸, la MTX4 a déjà été identifié et est en cours d'isolement préparatif.

Originalité et caractère innovant des recherches

- (i) Les techniques de bio-essais mises en place récemment (durant la thèse de Francesco Pisapia) permettent de cibler le fractionnement bioguidé des CTX dans *G. excentricus*. Cela n'est possible dans notre laboratoire que depuis peu et au niveau mondial, nous sommes un des rares laboratoires au monde à **rassembler les trois compétences requises** (*i.e.* bio-essai, spectrométrie de masse haute résolution, culture de micro-algues) ;
- (ii) Les techniques analytiques seront appuyées par la **spectrométrie de masse haute résolution** (HRMS); cette technique permettra d'améliorer le développement des méthodes d'analyse en détectant de multiples analogues de CTX et MTX ainsi que leur distribution de charge sur les différents clusters pseudo-moléculaires. Cette technique, sous son mode « **métabolomique** » permettra également de clarifier la diversité des métabolites micro-algaux, notamment du genre *Gambierdiscus*, via une approche dérégulative par « réseaux moléculaires » (*i.e.* familles de toxines connectées via leur fragments de masse communs), en s'appuyant sur les compétences d'un chercheur récemment recruté au laboratoire Phycotoxines (Damien Reveillon).
- (iii) La physiologie du genre *Gambierdiscus* et le rôle écologique des toxines et autres métabolites produits par ces micro-algues sont encore peu étudiés. La **technique de co-culture entre organismes producteurs et organismes cibles** (e.g. compétiteurs, prédateurs) est une approche innovante qui permet d'étudier les réponses physiologiques et métabolomiques des organismes en interaction, notamment la sur-production et l'induction de toxines et/ou d'autres métabolites d'intérêts. Ce projet permettra de développer les compétences du laboratoire Phycotoxines en écologie chimique, notamment grâce à l'expérience dans ce domaine d'une jeune chercheuse récemment embauchée au laboratoire Phycotoxines (Enora Briand).

Approches méthodologiques

Rappelons que le sujet proposé s'inscrit dans la thématique récemment mise en place au laboratoire *Phycotoxines* en collaboration avec des équipes spécialisées (ILM, NOAA, Japanese Fisheries Research Laboratories et AIEA). Les tâches qui seront à réaliser par le doctorant sont précisées dans l'échéancier prévisionnel des travaux de thèse .

2.2.4.1 Identification de composés à activité du type CTX dans *G. excentricus*

Le laboratoire Phycotoxines a développé des méthodes de culture pour les dinoflagellés benthiques, notamment pour le genre *Gambierdiscus* dans le cadre de la thèse Francesco Pisapia (2014-2017)^{7,8,9}. Les agents du laboratoire apporteront un soutien important aux travaux de thèse afin que le doctorant puisse disposer d'un éventail de souches provenant d'origines géographiques étendues (Brésil, Îles Canaries et Caraïbes/Antilles). Ces cultures ont déjà été établies et des biomasses importantes seront obtenues à la fois au laboratoire Phycotoxines et dans d'autres laboratoires internationaux (NOAA, Univ. Rio). Une étude écophysiological sur *G. excentricus* permettra d'optimiser la production toxinique en amont de l'isolement des composés bioactifs. Ce type d'études ont été effectuées auparavant au laboratoire *Phycotoxines* pour d'autres organismes^{10,11}. Le test de cytotoxicité sur Neuro2A a été mis en place au laboratoire *Phycotoxines*⁷. L'identification d'analogue(s) de la CTX suivra un fractionnement bioguidé tel que décrit dans nos travaux récents, en se basant sur une combinaison de bio-essais et la spectrométrie de masse haute résolution⁸.

2.2.4.2 Clarifier la diversité chimique du genre *Gambierdiscus*

Le genre *Gambierdiscus* montre une grande biodiversité avec 22 espèces/phylogènes. La diversité chimique de ce genre a pu être abordée pour l'espèce *G. excentricus* durant la thèse de Francesco Pisapia⁸. Néanmoins, des études préliminaires suggèrent une forte complexité et la nécessité de décrire les métabolites de *Gambierdiscus* de manière plus systématique comme cela a été fait pour d'autres genres auparavant¹². Ce type de revue systématique pourra être accéléré en se basant sur des outils comme les *réseaux moléculaires*. Le concept des réseaux moléculaires (basés sur la fragmentation en spectrométrie de masse) a été récemment introduit par le groupe de Pieter Dorrestein de l'Université de Californie¹³⁻¹⁶, et est actuellement en train d'être mis en place au laboratoire Phycotoxines¹⁷. Pour ce faire, il faudra cultiver de multiples souches d'une même espèce et de différentes espèces qui seront par la suite analysées en spectrométrie de masse tandem haute résolution.

2.2.4.3 Examiner le rôle écologique des toxines du type MTX ou CTX

La compréhension de l'écologie des organismes benthiques tels que *Gambierdiscus* est à la base de l'étude de l'écologie chimique. Le Laboratoire d'Océanographie de Villefranche a développé des compétences dans ce domaine depuis plusieurs années^{18,19}. Plus récemment, la thèse d'Aurélien Boisnoir a permis d'étendre ces connaissances sur le genre *Gambierdiscus* (publications en cours de rédaction). Les travaux proposés seront basés sur des modèles d'écotoxicologie, c.à.d. les effets des espèces de *Gambierdiscus* sur les organismes prédateurs de la chaîne trophique de ces micro-algues (crustacés...) ainsi que les micro-organismes compétiteurs, notamment d'autres micro-algues, par exemple celles des genres *Ostreopsis* et *Prorocentrum*. Le doctorant mettra donc les espèces de *Gambierdiscus* en présence de ces organismes prédateurs et compétiteurs. Pour des combinaisons avec effets, un criblage des composés produits pourra être effectué afin d'identifier les composés actifs^{20,21}. Les toxines type maïtotoxine seront examinées en particulier pour ce type d'effet car leur forte production dans plusieurs espèces suggère un possible rôle écologique.

Identification des avancées qui donneront lieu à des publications

Les avancées anticipées à donner lieu à publications de rang A sont les suivantes :

- (i) **L'identification de ciguatoxines dans les espèces du genre *Gambierdiscus* en Atlantique** est un domaine de recherche depuis les années 1980. Les avancées acquises durant la thèse de Francesco Pisapia sont prometteuses pour la démarche de fractionnement bioguidé combiné avec l'analyse en HRMS. La forte toxicité de *G. excentricus* en particulier suggère l'intérêt de se focaliser sur cette espèce (1 à 2 publications selon le progrès) ;
- (ii) **La chimiodiversité du genre *Gambierdiscus*** pourra être clarifiée grâce aux collaborations/échanges mis en place depuis 2013 d'un côté et l'application de plus en plus approfondie de la HRMS par les chercheurs du laboratoire PHYC de l'autre côté. Un nouveau chercheur au laboratoire PHYC, Damien Reveillon, aidera dans l'application de la HRMS pour établir des *Réseaux Moléculaires*, c'est-à-dire des familles chimiques de métabolites corrélées via leurs fragments de masse parmi les différentes espèces/souches de *Gambierdiscus* (1 à 2 publications selon le progrès) ;
- (iii) **Evaluation de potentiels rôles écologiques des métabolites du genre *Gambierdiscus***. Les effets de *G. excentricus* seront évalués sur (i) des crustacés et (ii) sur d'autres micro-algues qui co-existent et donc potentiellement compétitrices. Une visite du doctorant au LOV aidera à focaliser les travaux sur le premier volet alors que la collaboration avec les chercheurs écophysiologistes au sein du laboratoire Phycotoxines et MMS avec permettra d'évaluer la perturbation métabolique associée à la co-culture (1 à 2 publications selon le progrès).

Application possibles

Les connaissances obtenues dans le cadre de cette étude pourront être utilisées dans divers cadres :

- (i) production d'étalons de toxines pour une meilleure surveillance
- (ii) contribution à une méthodologie de confirmation dans les cas d'empoisonnement du type CFP
- (iii) contribution à la modélisation de l'occurrence des organismes producteurs de CTX
- (iv) approfondissement des connaissances toxicologiques pour les analogues identifiés
- (iv) contribution à l'évaluation du risque posé par ces toxines

Collaborations avec les laboratoires extérieurs

La codirection de la thèse étant assurée par le **Dr. Rodolphe Lemée (MCF HC HDR, UMPC, Laboratoire Océanographique de Villefranche)**, plusieurs accueils sont prévus dans ce laboratoire en année 2 et 3, notamment pour vérifier le rôle écologique des composés du type MTX et CTX produits par les espèces du genre *Gambierdiscus*. Ce laboratoire a mis au point des modèles biologiques à Villefranche pour ce type de tests dans le cadre de plusieurs thèses en cours (Aurélié Boisnoir, Anne-Sophie Pavaux) sur des dinoflagellés benthiques de Guadeloupe et de Méditerranée.

Une collaboration rapprochée est également proposée avec **l'Université de Nantes**, pour certains travaux sur l'isolement de toxines non-répertoriées. **Samuel Bertrand**, maître de conférences à l'université de Nantes, a une expérience approfondie dans le domaine de la purification de substances naturelles, la métabolomique – en particulier en co-culture et dérégulation, et fera partie de l'encadrement de la thèse. **Christine Herrenknecht**, Professeur a une expérience approfondie dans le domaine de l'élucidation structurale de toxines et fera partie du comité de suivi de la thèse.

Une collaboration d'excellence est en cours avec **Wayne Litaker (Beaufort Laboratory, NOAA, USA)**. Ce groupe a une reconnaissance internationale dans le domaine de la culture et biodiversité des microalgues toxiques, et en particulier des espèces de *Gambierdiscus*. En plus de l'accord-cadre entre Ifremer et la NOAA, un accord particulier est en cours de renouvellement pour la thématique *Gambierdiscus* et ciguatoxines. Des premiers échanges de matériaux ont déjà eu lieu et un accord enthousiaste a été obtenu pour l'accueil d'un doctorant Ifremer (Francesco Pisapia) sur cette thématique.

D'autres collaborations sont également en cours, par exemple avec **Francisco Rodriguez (IEO)** pour l'obtention de souches de *Gambierdiscus* des différents océans. Un accord a été signé avec **l'Institut Louis Malardé** pour l'échange de matériaux, notamment des extraits de microalgues, de ciguatoxines purifiées et d'extraits de poissons contaminés ; le responsable scientifique de plusieurs collaborations sur cette thématique (CARISTO-Pf, GlobalCig,...) est **Mireille Chinain (responsable du laboratoire des Micro-Algues Toxiques)**. Un projet en cours (EuroCigua, EFSA, 2016-2020) facilite les échanges européens. Une offre d'accueil a été également formulée par une collègue de **l'Université d'Alabama (Alison Robertson)** travaillant sur une thématique proche de cette thèse. Enfin, une convention a été signée avec l'Agence Internationale de l'Energie Atomique (**Marie-Yasmine Bottein, responsable du laboratoire de radio-écologie à Monaco**) pour collaborer avec le laboratoire *Phycotoxines* sur les ciguatoxines.

2.2.9 Comité de suivi de thèse

En plus du directeur (P. Hess) et du co-directeur (R. Lemée) de thèse. Le Dr. Samuel Bertrand (Maître de Conférences, Université de Nantes, spécialisation en analyse non-ciblée des produits naturels en particulier en co-culture, et en purification de molécules) s'est engagé à co-encadrer le doctorant. Les scientifiques suivants se sont également engagés pour participer aux travaux de la thèse et de participer au comité formel de suivi de thèse (d'autres experts seront appelés à assister si besoin, en gras : personnalités hors ED-SML) :

- **Véronique Séchet** (expert en culture de microalgues toxiques, chercheur au laboratoire *Phycotoxines*), PhD

- Damien Reveillon (chercheur en chimiodiversité des micro-algues toxiques au laboratoire *Phycotoxines*, spécialisation en métabolomique, réseaux moléculaires)
- Enora Briand (chercheur en écologie des micro-algues toxiques au laboratoire *Phycotoxines*, spécialisation interactions chimiques entre micro-algues toxiques et autres organismes marins)
- Manoëlla Sibat (ingénieur chimiste en spectrométrie de masse au laboratoire *Phycotoxines*)
- **Mohamed Laabir (Prof. à l'Université de Montpellier, écologie de micro-algues, en particulier des benthiques)**
- Nicolas Chomérat (expert taxinomiste en phytoplancton et microphytobenthos au laboratoire Ifremer de Concarneau, spécialisation en dinoflagellés benthiques)
- Christine Herrenknecht (Professeur en pharmacie à l'Université de Nantes)
- **Marie-Yasmine Bottein (chercheuse à l'Agence Internationale de l'Energie Atomique, Laboratoire Environnement, Monaco)**

2.2.10 Bibliographie

1. Van Dolah FM. Marine algal toxins: Origins, health effects, and their increased occurrence. *Environ Health Perspect.* 2000 108, 133-41.
2. Otero P, Perez S, Alfonso A, Vale C, Rodriguez P, Gouveia NN, et al. First Toxin Profile of Ciguateric Fish in Madeira Arquipelago (Europe). *Anal Chem.* 2010 82 (14) 6032-9.
3. Fraga S, Rodriguez F, Caillaud A, Diogene J, Raho N, Zapata M. *Gambierdiscus excentricus* sp nov (Dinophyceae), a benthic toxic dinoflagellate from the Canary Islands (NE Atlantic Ocean). *Harmful Algae.* 2011 11, 10-22.
4. Parsons ML, Aligizaki K, Bottein M-YD, Fraga S, Morton SL, Penna A, et al. *Gambierdiscus* and *Ostreopsis*: Reassessment of the state of knowledge of their taxonomy, geography, ecophysiology, and toxicology. *Harmful Algae.* 2012 14, 107-29.
5. Skinner MP, Brewer TD, Johnstone R, Fleming LE, Lewis RJ. Ciguatera Fish Poisoning in the Pacific Islands (1998 to 2008). *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 5(12):e1416.
6. Cassadou S., Daudens E. La ciguatera dans les Antilles françaises. *Bull. Veille Sanit.* 2013 3, 1-17.
7. Pisapia F., Holland W.C., Hardison D.R., Litaker R.W., Fraga S., Nishimura T., Adachi M., Nguyen-Ngoc L., Séchet V., Amzil Z., Herrenknecht C., Hess P. (2017) Toxicity screening of 13 *Gambierdiscus* strains using neuro-2a and erythrocyte lysis bioassays. *Harmful Algae.* 63, 173-183.
8. Pisapia F., Sibat M., Herrenknecht C., Lhaute K., Gaiani G., Ferron P.-J., Fessard V., Fraga S., Nascimento S.M., Litaker R.W., Holland W.C., Roullier C., Hess P. (2017) Maitotoxin-4, a novel MTX analog produced by *Gambierdiscus excentricus*. *Marine Drugs*, 15(7) 220.
9. Litaker R.W., Holland W.C., Hardison D.R., Pisapia F., Hess P., Kibler S.R., Tester P.A. (2017) Ciguatotoxicity of *Gambierdiscus* and *Fukuyoa* species from the Caribbean and Gulf of Mexico. *PLoS1*, 12(10): e0185776.
10. Jauffrais T., Séchet V., Herrenknecht C., Truquet T., Savar V., Tillmann U., Hess P. (2013) Effect of environmental and nutritional factors on growth and azaspiracid production of the dinoflagellate *Azadinium spinosum*. *Harmful Algae* 27, 138-148.
11. Jauffrais T., Kilcoyne J., Séchet V., Herrenknecht C., Truquet T., Bérard J.P., Taylor S., Nulty C., Tillmann U., Miles C.O., Hess P. (2012) Production and Isolation of Azaspiracid-1 and -2 from *Azadinium spinosum* Culture in Pilot Scale Photobioreactors. *Mar. Drugs* 10 1360-1382.
12. Lassus, P., Chomérat, N., Nézan, E., Hess, P., 2016. Toxic and harmful microalgae of the World Ocean - Micro-algues toxiques et nuisibles de l'océan mondial. IOC Manuals and Guides 68 (English/French). Intl. Society for the Study of Harmful Algae (ISSHA) / Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO (IOC), Copenhagen, Denmark, 523 pp.
13. Watrous, J., Roach, P., Alexandrov, T., Heath, B.S., Yang, J.Y., Kersten, R.D., van der Voort, M., Pogliano, K., Gross, H., Raaijmakers, J.M., Moore, B.S., Laskin, J., Bandeira, N., Dorrestein, P.C., 2012. Mass spectral molecular networking of living microbial colonies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, E1743-E1752.
14. Wang, M.X., ..., Briand, E., ..., Gerwick, W.H., Moore, B.S., Dorrestein, P.C., Bandeira, N., 2016. Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. *Nat. Biotechnol.* 34, 828-837.
15. Naman, C.B., Rattan, R., Nikoulina, S.E., Lee, J., Miller, B.W., Moss, N.A., Armstrong, L., Boudreau, P.D., Debonsi, H.M., Valeriotte, F.A., Dorrestein, P.C., Gerwick, W.H., 2017. Integrating Molecular Networking and Biological Assays To Target the Isolation of a Cytotoxic Cyclic Octapeptide, Samoamide A, from an American Samoan Marine Cyanobacterium. *J. Nat. Prod.* 80, 625-633.
16. Briand, E., Bormans, M., Gugger, M., Dorrestein, P.C., Gerwick, W.H., 2016. Changes in secondary metabolic profiles of *Microcystis aeruginosa* strains in response to intraspecific interactions. *Environ. Microbiol.* 18, 384-400.
17. Briand E., Reubrech S., Mondeguer F., Sibat M., Hess P., Amzil Z., Bormans M., 2017. Chemically mediated interactions between *Microcystis* and *Planktothrix*: Impact on their physiology and metabolic profiles. *Phycotox2017: Conférence annuelle Gdr Phycotox - GIS Cyano 2017.* 14-16 mars 2017, Gif sur Yvette, France. <http://archimer.ifremer.fr/doc/00374/48515/>
18. Cohu, S., Lemeé, R., 2012. Vertical distribution of the toxic epibenthic dinoflagellates *Ostreopsis cf. ovata*, *Prorocentrum lima* and *Coolia monotis* in the NW Mediterranean Sea. *Cah. Biol. Mar.* 53, 373-380.
19. Blanfune, A., Cohu, S., Mangialajo, L., Lemeé, R., Thibaut, T., 2012. Preliminary assessments of the impact of *Ostreopsis cf. ovata* (Dinophyceae) development on macroinvertebrates in the North Western Mediterranean Sea. *Cryptogam. Algol.* 33, 129-136.
20. Geurts B.P., Neerinx A., Bertrand S., Leemans, M., Wolfener J.-L., Cristescu S., Buydens L.M.C., Jansen J.J. « ANOVA-PCA adapted for analysing pathogen development in a polymicrobial dynamic environment », *Analytica Chimica Acta*, 2017, 963, 1-16
21. Bertrand S., Bohni N., Schnee S., Gindro K., Wolfender J.-L., « Metabolite induction via microorganism co-culture: A potential way to enhance chemical diversity for drug discovery », *Biotechnology Advances*, 2014, 32(6) 1180-1204