

**ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE L'ENVIRONNEMENT
d'Ile de France N° 129 (SEIF)**

Proposition de sujet de thèse pour la rentrée 2021

Nom du Laboratoire d'accueil : **LISA**

N° UMR : **CNRS 7583**

Nom du Directeur du laboratoire : **Patrice COLL, LISA UMR 7583**

Adresse complète du laboratoire : **Campus Centre UPEC, 61 avenue du Général de Gaulle,
94010 Créteil Cedex**

Nom de l'Equipe d'accueil et adresse si différente de celle du laboratoire : /

Nom du Directeur de thèse **HDR** : **COLL Patrice**

Téléphone : **01.82.39.20.70**

Mail : **pcoll@lisa.ipsl.fr**

Nom du Co-Directeur de thèse **HDR** : **LANONE Sophie**

Téléphone : **01.49.81.37.25**

Mail : **sophie.janone@inserm.fr**

• **Titre de la thèse en Français : comprendre la contribution de l'exposome – et notamment de sa composante atmosphérique - à deux maladies respiratoires incurables dans le cadre du projet européen H2020 Remedia : simulations atmosphériques innovantes de l'exposome en laboratoire.**

• **Titre de la thèse en Anglais : understand the contribution of the exposome - and in particular its atmospheric component - to two incurable respiratory diseases in the framework of the European H2020 project Remedia: innovative atmospheric simulations of the exposome at the laboratory.**

• **Résumé Sujet en Français (2 pages maximum) :**

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé à 3,7 millions le nombre de décès prématurés liés à la pollution de l'air en 2014, et déclaré que la pollution atmosphérique représentait le plus grand risque environnemental pour la santé. La pollution serait ainsi responsable d'une perte de plus de 3% de la productivité (décès prématurés, incapacité de travail due à des maladies, etc.). Un important constat des études menées jusqu'ici est que les effets de la pollution atmosphérique sur la santé dépendent non seulement de la qualité de l'air ambiant, mais aussi des sujets exposés et de leur vulnérabilité individuelle [asthme, BronchoPneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), obésité, âges de la vie, etc]. Malgré

le faisceau de preuves de plus en plus important sur les effets sanitaires néfastes de l'exposition aux polluants atmosphériques, il reste encore des incertitudes sur la nature de ces effets, et des progrès à réaliser sur leur quantification. Cette limitation de nos connaissances est attribuée à la complexité des atmosphères polluées, et à la grande difficulté qu'il en résulte, de modéliser l'impact de situations réalistes d'exposition. Parmi les constituants de la pollution atmosphérique individuellement associés à des effets délétères sur la santé, on trouve à la fois des polluants gazeux (O₃, SO₂, CO, NO_x, COV...) et des particules (PM₁₀, PM_{2.5}, ultrafines). Cependant, la pertinence d'une approche basée sur l'étude des composants isolés de la pollution est entamée du fait de l'absence de considération de la synergie suspectée entre les différents constituants de la pollution atmosphérique. Quant à l'exposition d'organismes vivants aux conditions extérieures réelles, elle pose le problème de la diversité des taux de pollution auxquels les organismes peuvent être exposés - du fait de la haute variabilité temporelle des émissions et des conditions météorologiques et de dispersion - et de l'impossibilité de contrôler finement les conditions expérimentales pour la reproductibilité des études.

Afin de simuler de façon réaliste, et au laboratoire, les mélanges atmosphériques dans toute leur complexité, les chimistes de l'environnement ont développé des photo-réacteurs suréquipés permettant de reproduire et de contrôler les processus atmosphériques : rayonnement solaire, concentrations des espèces, injection d'aérosols primaires et formation des secondaires... Ces chambres de simulation atmosphérique offrent ainsi la possibilité d'étudier la myriade de produits résultant de l'oxydation atmosphérique de composés primaires.

En nous appuyant sur la chambre CESAM (cesam.cnrs.fr), nous avons développé une plateforme totalement innovante d'exposition de modèles murins (souris) et de cellules à des atmosphères polluées parisiennes, pékinoises...

Sur la base de nos premiers résultats (analyses toxicologiques des organes de ces modèles précliniques (souris) après diverses expositions) nous avons présenté et obtenu, forts d'un consortium de 13 partenaires européens, le projet européen REMEDIA (h2020-remedia.eu) L'objectif global du projet REMEDIA est de déterminer comment et dans quelle mesure l'exposome affecte la gravité et la morbidité de la BPCO et de la mucoviscidose tout au long de la maladie, fournissant ainsi des éléments clés pour concevoir des programmes de prévention et de soins plus adaptés.

Le projet de doctorat ici proposé s'articule parfaitement avec un WorkPackage de ce projet européen, intitulé « Simulation of Exposome in Preclinical Models » et principalement centré sur la période fin 2021 – fin 2024, et dont le responsable est Patrice Coll (LISA).

L'objectif principal de ce WP est de reproduire les impacts sanitaires du ou des exposomes dans des modèles précliniques a) naïfs b) de la BPCO ou c) de la mucoviscidose, c'est-à-dire conceptualiser (étude de données, définition des campagnes expérimentales) et mettre en œuvre (simuler les situations atmosphériques complexes dans leurs dimensions gazeuses et particulaires, qualifier, quantifier, etc.) afin d'exposer des souris de référence ou porteuses

de pathologies à ces environnements sur des temps relativement longs, afin de juger des impacts sanitaires sur ces dernières.

Ce travail trans-disciplinaire par nature sera mené avec notamment deux partenaires clés, à savoir l'équipe de Sophie Lanone (Directrice de recherche à l'INSERM, France) en ce qui concerne le volet recherche biomédicale, et l'équipe de Spyros Pandis (Professeur à l'Université de Patras, Grèce, et Chercheur associé au Carnegie Mellon, USA), toutes ces équipes étant amenées à travailler (chercheurs et ingénieurs) sur le site de Créteil plusieurs mois par an dans une grande collégialité, ces partenaires étant bien entendu impliqués dans REMEDIA et ce WorkPackage.

Afin d'être un peu plus illustratif, les objectifs de ce WorkPackage sont les suivants :

- 1/ Générer des atmosphères représentatives, notamment en termes de micro-polluants atmosphériques, depuis les espèces gazeuses jusqu'aux particules, dans toutes leurs dimensions (par exemple minéral, suies, combustion de biomasse...),
- 2/ Mettre en œuvre une simulation plus complexe de l'exposome externe (bruit, activité physique...)
- 3/ Exposer les modèles précliniques à ces atmosphères

Le Doctorant sera amené à concevoir et prendre en charge certains aspects de cette simulation expérimentale d'exposome. Pour cela tout le matériel nécessaire est disponible au sein de plateformes expérimentales « de pointe » au LISA ainsi qu'avec le consortium de REMEDIA. Il sera intégré au collectif multi-laboratoires, tout autant les chercheurs, ingénieurs et autres étudiants, et bien entendu contribuera directement au traitement de données et donc à apporter des réponses aux questions scientifiques posées.

• **Résumé Sujet en Anglais (2 pages maximum) :**

The World Health Organization (WHO) has estimated 3.7 million premature deaths from air pollution in 2014, and declared that air pollution is the greatest environmental health risk. Pollution would thus be responsible for a loss of more than 3% of productivity (premature deaths, work incapacity due to illness, etc.). An important finding of the studies carried out so far is that the health effects of air pollution depend not only on the quality of the ambient air, but also on the exposed subjects and their individual vulnerability [asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), obesity, age, etc]. Despite the growing body of evidence on the adverse health effects of exposure to air pollutants, there are still uncertainties about the nature of these effects, and progress needs to be made in quantifying them. This limitation of our knowledge is attributed to the complexity of polluted atmospheres, and the resulting great difficulty in modeling the impact of realistic exposure situations. Among the constituents of air pollution that are individually associated with deleterious health effects are both gaseous pollutants (O₃, SO₂, CO, NO_x, VOC...) and particles (PM₁₀, PM_{2.5}, ultrafine). However, the relevance of an approach based on the study of the isolated components of pollution is undermined by the lack of consideration of the suspected synergy between the different constituents of air pollution. As for the exposure of living organisms to real outdoor conditions, it raises the problem of the diversity of pollution

rates to which the organisms may be exposed - due to the high temporal variability of emissions and meteorological and dispersion conditions - and the impossibility of finely controlling experimental conditions for reproducibility of studies.

In order to realistically simulate atmospheric mixtures in all their complexity in the laboratory, environmental chemists have developed over-equipped photo-reactors to reproduce and control atmospheric processes: solar radiation, species concentrations, injection of primary aerosols and formation of secondary aerosols... These atmospheric simulation chambers thus offer the possibility to study the myriad products resulting from the atmospheric oxidation of primary compounds.

Based on the CESAM chamber (cesam.cnrs.fr), we have developed a totally innovative platform for exposing preclinical models (mouse) and cells to polluted atmospheres in Paris and Beijing...

On the basis of our first results (toxicological analyses of the organs of these preclinical models (mice) after various exposures) we presented and obtained, with a consortium of 13 European partners, the European project REMEDIA (h2020-remedia.eu). The overall objective of the REMEDIA project is to determine how and to what extent the exposome affects the severity and morbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Cystic Fibrosis (CF) throughout the disease, thus providing key elements to design more tailored prevention and care programs.

The PhD project proposed here fits perfectly with a WorkPackage of this European project, entitled "Simulation of Exposome in Preclinical Models" and mainly focused on the period end 2021 - end 2024, and whose leader is Patrice Coll (LISA).

The main objective of this WP is to reproduce the health impacts of the exposome(s) in a) naïve, b) COPD or c) CF preclinical models, i.e. to conceptualize (data study, definition of experimental campaigns) and implement (simulate complex atmospheric situations in their gaseous and particulate dimensions, qualify, quantify, etc.) in order to expose reference mice or mice carrying pathologies to these environments over relatively long periods of time, in order to judge the health impacts on the latter.

This trans-disciplinary work by nature will be conducted with two key partners, namely the team of Sophie Lanone (Director of Research at INSERM, France) for the biomedical research component, and the team of Spyros Pandis (Professor at the University of Patras, Greece, and Associate Researcher at Carnegie Mellon, USA), all of these teams will work (researchers and engineers) on the Créteil site several months a year in a highly collegial atmosphere. All teams are of course partners of the REMEDIA project.

To be a little more illustrative, the objectives of this WorkPackage are the following:

- 1/ To generate representative atmospheres, especially in term of atmospheric micro-pollutants, from gaseous species to particles, in all their dimensions (e.g. mineral, soot, biomass combustion...),

2/ To implement more complex simulated external exposome (noise, physical activity...)

3/ To expose preclinical models to these atmospheres

The PhD student will have to design and manage several aspects of this experimental exposome simulation. For this purpose, all the necessary equipment is available within "state-of-the-art" experimental platforms at LISA as well as with the REMEDIA consortium. It will be integrated into the multi-laboratory collective, as well as researchers, engineers and other students, and will of course contribute directly to the data processing and thus provide answers to the scientific questions addressed.

• **Type de financement autre que les contrats doctoraux de l'ED 129, préciser le pourcentage et si envisagé, demandé ou acquis (CNES, CEA, ADEME, ANR etc...) : en plus du financement doctoral de l'ED 129 (100% sollicité) ...**

- ½ financement doctoral sollicité auprès de l'ADEME
- ½ financement européen envisagé

• **Encadrement :**

. Liste des doctorants que vous encadrez ou co-encadrez au 1^{er} janvier 2021 avec le pourcentage pour chaque doctorant (Merci d'indiquer leur Nom, Université d'inscription, type de financement, date de soutenance envisagée)

AL MARJ Elie	Directeur	Université de Paris	IDEX Univ. Paris	Mars 2023
BLAYAC Marion	Co-Directeur	UPEC	Région IDF	Octobre 2022