

Titre : Etude de l'impact de la pollution atmosphérique urbaine sur l'évolution de la fibrose pulmonaire

Unité de recherche : UMR INSERM U1272, « Hypoxie et Poumon », Université Sorbonne Paris Nord, UFR SMBH, 1 rue de Chablis, 93 000 Bobigny.

Directeurs de thèse :

- Nicolas Voituron. Email: nicolas.voituron@sorbonne-paris-nord.fr (01 48 38 76 32)

- Emilie Boncoeur. Email: emilie.boncoeur@sorbonne-paris-nord.fr (01 48 38 77 19)

Résumé :

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une pneumopathie fibrosante dont l'incidence augmente, caractérisée par l'accumulation de tissu conjonctif dans les poumons conduisant à une insuffisance respiratoire restrictive d'évolution fatale (médiane de survie 3-5 ans) sans traitement médical réellement curatif. L'hypothèse physiopathologique actuelle suggère que des micro-agressions répétées, notamment environnementales, de l'épithélium alvéolaire conduisent à un défaut de la réparation tissulaire consécutif à une dérégulation du dialogue entre cellules épithéliales alvéolaires (CEA) et fibroblastes sous-jacents. Ces phénomènes entraînent une perte du phénotype épithélial des CEA, une différenciation des fibroblastes et une activation des macrophages pulmonaires vers un phénotype pro-fibrosant (King et al., 2011 ; Selman et al., 2001). Les CEA, subissent un stress du réticulum endoplasmique (RE) chronique (Korfei et al., 2008 ; Tanjore et al., 2011-2013) pouvant conduire à l'activation de voies impliquées dans les processus fibrosants. De plus, l'induction d'un phénotype sénescence des cellules alvéolaire ou des fibroblastes activés a également été rapportée, et semble être un élément central de la physiopathologie de la FPI (Liu & Liu 2020). Ainsi, au lieu de proliférer et de ré-épithélialiser la membrane basale mise à nu, les CEA entrent en apoptose et peuvent se transformer en fibroblastes par transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) (Thannickal & Horowitz 2006 ; Uzunhan et al., 2015 ; Willis et al., 2005 ; Zhou et al., 2010 ; Liu & Liu 2020). Le profil évolutif de la FPI est variable : rapide, lentement progressif, ou émaillé de phases d'exacerbations aiguës (EA) souvent mortelles, et pourrait être influencé par des expositions environnementales.

La pollution atmosphérique est un mélange complexe multiphasique (gaz et aérosols) de plusieurs milliers de composés ayant des origines très variées. Bien qu'il soit difficile d'appréhender les effets sanitaire de la pollution atmosphérique de par sa nature et sa complexité, il a été montré qu'elle était impliquée dans d'une part importante de la mortalité mondiale (Cohen et al., 2017). Le tractus respiratoire étant en contact permanent avec l'air ambiant, il est une cible privilégiée de cette pollution. En effet, les effets de la pollution ont été décrits dans la survenue de phase d'exacerbation de l'asthme ou de la broncho-pneumopathie chronique obstructive) et augmente leur morbidité et leur mortalité (Berend 2016 ; Tiotiu et al., 2020). Une corrélation entre certains polluants et l'évolution de la FPI (EA, déclin de la fonction respiratoire et mortalité) a été montré dans le laboratoire (Sese 2018 ; Sese 2020). D'autre part, l'utilisation de modèles cellulaires ou animaux a permis de mettre en évidence les effets de certains polluants individuels tels que l'ozone ou les particules diesel sur le stress oxydant, l'inflammation, les voies pro-fibrosantes, le raccourcissement des télomères,... autant d'éléments pathogéniques potentiels de la FPI. Cependant, l'impact de la pollution atmosphérique complexe sur la fibrose pulmonaire (FP) expérimentale et notamment sur la survenue des EA n'a à notre connaissance jamais été étudié.

Ainsi, nous émettons l'hypothèse que la pollution atmosphérique pourrait favoriser ou aggraver la FP soit directement en accélérant les processus physiopathologiques, soit indirectement en potentialisant l'effet d'un autre facteur déclenchant. Dans ce contexte, notre projet est d'évaluer les effets potentiellement délétères d'atmosphères polluées complexes (AtmPC) reproduisant de façon réaliste (Coll et al., 2018) la pollution de l'air de Paris lors de la saison hivernale ou estivale sur la FP

induite expérimentalement par la bléomycine chez la souris. Pour ce faire, nous utiliserons une chambre de simulation atmosphérique dédiée à l'étude des processus atmosphériques multiphasiques (CESAM - www.lisa.u-pec.fr, instrument national CNRS) équipée d'isolateurs pouvant héberger des souris (Plateforme PolluRisk - www.pollurisk.cnrs.fr, collaboration entre le LISA UMR CNRS 7583 et l'équipe GEIC₂O de l'UMR INSERM U955). Nos objectifs spécifiques seront :

1) d'évaluer si l'exposition à une AtmPC (Paris hiver ou Paris été) est suffisante pour initier une EA de FP, et déterminer les mécanismes cellulaires/moléculaires impliqués ;

2) d'évaluer si l'exposition préalable à une AtmPC (Paris hiver ou Paris été) potentialise une EA induite expérimentalement, et déterminer les mécanismes cellulaires/moléculaires impliqués ;

3) comparer les effets de l'AtmPC « Paris été » à ceux de l'atmosphère « Paris hiver » dans ces modèles expérimentaux.

A notre connaissance, ce projet est le premier à étudier dans un modèle expérimental intégré les effets de l'exposition à la pollution atmosphérique urbaine sur l'aggravation de la fibrose pulmonaire grâce à la plateforme PolluRisk, dispositif unique en Europe. Si les résultats obtenus mettent en évidence un lien de causalité entre pollution et aggravation de FP, ils auront un fort impact en termes de santé publique et permettront la mise en place de mesure préventive pour les patients en cas de pics de pollution.

Référence :

- Berend 2016. *Respirology* 21(2) :237-44
Cohen et al., 2017. *Lancet* 389(10082) :1907-1918
Coll et al., 2018. *Air Pollution* pp.557-565,
King et al., 2011. *Lancet* 378 :1949-1961
Korfei et al., 2008. *AJRCCM* 178 :838-46
Liu & Liu 2020. *Exp Gerontol* 132 :110836
Selman et al. 2001. *Ann Intern Med* 134 :136-151
Sesé et al., 2018. *Rev Mal Respir* 37(5) : 389-398.
Sesé et al., 2020. *Thorax* 73(2) :145-150
Tanjore et al. 2011. *J Biol Chem* 286(35) :30972-80
Tanjore et al., 2013. *Biochim Biophys Acta* 1832 :940-7
Thannickal & Horowitz 2006. *Proc Am Thorc Soc* 3 :350-356
Tiotiu et al., 2020. *Int J Environ Res Public Health* 17(17) :6212
Uzunhan et al., 2015. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*
Willis et al., 2005. *Am J Pathol* 166 :1321-1332
Zhou et al., 2010. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297 : L1120-L1130