

Contrat doctoral – ED Galilée

Titre du sujet : Etude du rôle de la pollution atmosphérique dans l'évolution de la fibrose pulmonaire Idiopathique

- Unité de recherche : UMR INSERM U1272, « Hypoxie et Poumon », Université Sorbonne Paris Nord, UFR SMBH, 1 rue de Chablis, 93 000 Bobigny.
- Discipline : Science de la vie
- Direction de thèse : Nicolas Voituron (PR, 50%), MCF recruté en Sept 2026 (Co-encadrant, 50%)
- Contact : Nicolas Voituron, nicolas.voituron@univ-paris13.fr, 0148387632
- Domaine de recherche : Physio-pathologie respiratoire
- Mots clés : Fibrose pulmonaire Pollution, Modèles murin, cultures organotypiques

Titre : Etude du rôle de la pollution atmosphérique dans l'évolution de la fibrose pulmonaire Idiopathique

Unité de recherche : UMR INSERM U1272, « Hypoxie et Poumon », USPN, UFR SMBH

Directeurs de thèse : Nicolas Voituron (50%); MCF recruté en Sept 2026 (50%)

La fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est une maladie rare, chronique, progressive et de cause inconnue affectant le poumon distal, appartenant aux pneumopathies interstitielles diffuses (International and Consensus 2002). Son incidence est en augmentation et elle se caractérise par un infiltrat interstitiel diffus et une rigidification du parenchyme pulmonaire visibles à l'imagerie (Fumeaux et al. 2003; Cottin et al. 2017). Cette pathologie évolue vers une insuffisance respiratoire restrictive généralement fatale, avec une médiane de survie de 3 à 5 ans en l'absence de traitement curatif. En raison de sa complexité physiopathologique, de sa gravité et du manque de thérapies efficaces, elle fait l'objet de nombreuses recherches (Crestani 2010; Nalysnyk et al. 2012). Les hypothèses actuelles suggèrent que la désorganisation et la rigidification du poumon, liées à une accumulation excessive de matrice extracellulaire, résultent d'un défaut de réparation de l'épithélium pulmonaire après des microtraumatismes répétés (expositions à des particules, virus, bactéries, etc.) (Richeldi et al. 2017).

La pollution atmosphérique, mélange complexe de gaz et d'aérosols d'origines naturelle et anthropique, est aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique. En 2024, l'OMS la classe comme le 2ème facteur de risque de décès dans le monde, et près de 99 % de la population mondiale y est exposée, en faisant le principal risque environnemental pour la santé. Le tractus respiratoire, directement exposé à l'air ambiant, est particulièrement vulnérable. De nombreuses études montrent que la pollution aggrave des maladies respiratoires comme l'asthme et la BPCO, en augmentant leur morbidité et leur mortalité (Berend 2016 ; Tiotiu et al., 2020 ; Burnett et al., 2018). Plus récemment, elle a également été impliquée dans l'augmentation de l'incidence de la FPI et dans la survenue d'exacerbations aiguës (EA) (Conti et al. 2017 ; Shull et al. 2020 ; Johansson et al. 2014 ; Sese et al., 2018). Les EA ont un caractère saisonnier marqué avec une nette prédominance hivernale. Même si une implication virale semble être en cause dans cette saisonnalité, les variations saisonnières de la pollution atmosphérique urbaine (plus riche en NO₂ l'hiver, en O₃ l'été) pourrait contribuer à cette différence.

Dans ce contexte, le laboratoire a obtenu un financement de l'ANSES (2022-EST-089 ; PI : C. Planès) dans le cadre d'un consortium réunissant plusieurs unités de recherche (UMR INSERM U955; UMR CNRS 7583; UMR CNRS 7235). Ce projet a permis d'exposer des souris atteintes de fibrose pulmonaire induite par la bléomycine à une atmosphère polluée complexe (AtmPC), grâce au dispositif PolluRisk reposant sur l'instrument CESAM (Chambre Expérimentale de Simulation Atmosphérique Multiphasique), capable de reproduire de manière réaliste des atmosphères urbaines (type Paris hiver ou été). L'atmosphère simulée est générée par injection continue de gaz et de particules, puis soumise à une irradiation artificielle produisant des polluants secondaires (comme O₃ ou NO₂). Cette atmosphère polluée, ou un air contrôle, est ensuite administrée à des souris hébergées dans des isolateurs.

Les objectifs de ce projet doctoral seront d'étudier les effets physiologiques, cellulaires et moléculaires de l'AtmPC sur l'évolution de la fibrose pulmonaire par une approche originale *in vivo* et *ex vivo*. Pour cela, le premier objectif sera d'analyser finement les échantillons générés lors des campagnes d'exposition des animaux afin de quantifier la sévérité de la fibrose pulmonaire (histopathologie, analyses moléculaires/biochimiques des collagènes), ainsi que le stress oxydant, l'inflammation et l'apoptose (immunohistochimie, analyses protéiques/moléculaires des homogénats pulmonaires et du liquide de LBA). Des études expérimentales cellulaires/animales ayant identifié certains polluants (O₃, particules diesel, PM₁₀) comme pouvant plus particulièrement participer au processus fibrosant, notre second objectif sera de développer des cultures organotypiques (Precision Cut Lung Slice) qui seront exposées à des cocktails fibrosant puis à différents polluants (O₃, NO₂, PM₁₀, ...) afin d'analyser l'effet de ces composants particuliers sur le stress oxydant, l'inflammation et l'activation de la voie du TGF-β. Les résultats obtenus devraient nous permettre de mettre en évidence un lien de causalité entre pollution et aggravation de la FP, de savoir si l'exposition à une AtmPC (Paris hiver ou Paris été) est suffisante pour initier une EA, déterminer les mécanismes cellulaires/moléculaires impliqués et de comparer les effets de variations saisonnières de la pollution atmosphérique urbaine dans ces modèles expérimentaux. Ces résultats auront sans aucun doute 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.