

## Qu'est-ce que le dispositif ExposUM Doctoral Nexus ?

Les Doctoral Nexus proposés par [l'Institut ExposUM](#) sont des réseaux de 3 à 4 doctorantes et doctorants, issus de disciplines différentes et affiliés à au minimum deux unités de recherche différentes.

Par rapport à une thèse classique, participer à un Doctoral Nexus favorisera la capacité à travailler en équipe et à concevoir des projets de manière transdisciplinaire tout en approfondissant son propre champ d'expertise.

Un programme pédagogique spécifique sera proposé et les doctorant(e)s concerné(e)s auront également l'opportunité d'organiser un séminaire au sein du réseau Nexus.

Les thèses sont financées d'emblée pour 4 années, comprenant le salaire du doctorant ou de la doctorante ainsi qu'une enveloppe d'environnement.



### Sujet de thèse

**Impact de l'exposome interne évaluée via l'analyse de l'air exhalé sur les systèmes cardio-vasculaire et pulmonaires au cours de l'exposition chronique aux polluants émergents.**

**Directeur de thèse :** GOUZI Fares, Co-direction CAZORLA Olivier

**UMR:** CNRS9214, INSERM U1046, UM PhyMedexp / ED CBS2 GOUZI

### *Rationnel scientifique*

Selon l'OMS, l'exposition à la pollution environnementale serait responsable de 13 décès toutes les minutes dans le monde, essentiellement de cause cardio-vasculaire et respiratoire. Les polluants environnementaux constituent un exposome externe qui impacte la santé, et qui peut être appréciée par des capteurs de qualité de l'air extérieur dans des stations situées dans des lieux clés. Ces stations permettent de fournir des alertes à la population, mesures de prévention démontrées comme efficaces. Cependant, les polluants émergents sont retrouvés essentiellement dans l'environnement intérieur (domestique ou professionnel), tels le benzène (Wallace 1996), et l'exposition des sujets à ces polluants est donc un défi scientifique et médical.

Parmi ces **polluants émergents**, le **benzène (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)**, le **monoxyde de carbone (CO)**, le **formaldéhyde (CH<sub>2</sub>O)** et le **dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>)** auraient un impact négatif sur les **systèmes cardio-vasculaire et respiratoire**. Cependant, les preuves d'un rôle délétère de ces polluants en condition écologique manquent, en raison du caractère chronique et des faibles concentrations d'exposition, mais aussi en raison d'exposition intermittentes. Alors que les capteurs environnementaux ne sont pas adaptés pour évaluer ces types d'exposition, la mesure de leurs **concentrations dans l'air exhalé constitue un moyen simple, non-invasif d'accéder à l'exposition d'un sujet** (Pleil 2011). En effet, la composition de l'air exhalé est bien sûr influencée par les polluants et les contaminant intérieurs (Filipiak 2012). Mais aussi et surtout, la composition en polluants de l'air exhalé reflète mieux l'impact de ces polluants sur l'organisme (Majumdar 2016), car elle reflète l'interaction dynamique entre l'environnement externe et l'organisme humain, et est le fruit de leur capacité à diffuser, à être métabolisé, excrété et stocké dans les compartiments de l'organisme. Les concentrations des polluants dans l'air exhalé correspondent à la définition d'un exposome interne. A ce titre, la mesure en temps réel de ces polluants exhalés pourrait permettre d'identifier les compartiments d'origine des polluants (environnement, poumons, milieu interne).

Ainsi, nous faisons **l'hypothèse** que dans un modèle expérimental d'exposition chronique aux polluants émergents (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, CO, CH<sub>2</sub>O et SO<sub>2</sub>), les concentrations exhalées de ces polluants auraient un impact délétère sur les systèmes cardio-vasculaire et respiratoire,

**Les objectifs de cette thèse** sont donc :

1. De caractériser les concentrations exhalées durant la ventilation courante des polluants ciblés (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, CO, CH<sub>2</sub>O and SO<sub>2</sub>) chez des rats sains et avec atteinte cardio-respiratoire, au cours d'expositions chroniques/faible concentration ou intermittentes
2. Evaluer la dynamique des concentrations de ces polluants dans l'air exhalé de rats exposés de manière chronique et intermittente.
3. Evaluer l'impact sur les systèmes et fonction cardio-vasculaire et respiratoire des concentrations de polluants dans l'air exhalé *in vivo* et *ex vivo* chez des rats sains et avec atteinte cardio-respiratoire.

Dans le cadre du projet EXPAIR un objectif de cette thèse vise le **développement d'un réseau de recherche** collaboratif au sein de l'Université de Montpellier, liant l'Institut d'Electronique et des Systèmes (IES) de Montpellier pour le développement de capteurs, notre laboratoire de recherche PhyMedExp pour la validation de ces capteurs dans l'air exhalé chez l'animal et potentiellement chez l'homme, et Institut Desbrest d'Épidémiologie et de Santé Publique (IdesP), pour l'intégration de ces nouveaux capteurs dans une approche exposomique interne et externe.

**Activités du/de la doctorant(e) - Méthodes**

L'exposition aux polluants (C6H6, CO, CH2O and SO2) des animaux sera contrôlée rigoureusement via l'utilisation d'une tour d'exposition haute résolution (Buxco Inhalation Exposure System, SDI instruments). Les polluants pourront être délivrés simultanément chez 8 rats, avec des concentrations et des débits contrôlés durant 8 semaines. Différents protocoles combinant expositions aiguës intermittentes et chronique faible dose devront être mis au point, sur la base d'une analyse systématique de la littérature.

Les mesures temps-réel des concentrations des polluants dans l'air exhalé utilisera un système placé en dérivation du circuit de la tour d'exposition, et connecté à un analyseur de CO2 (capnographie) puis aux capteurs QEPAS (Quartz-enhanced photoacoustic spectroscopy) développés à l'IES de Montpellier (A. Vicet) dans la première thèse du projet EXPAIR, qui sont spécifique de chaque polluant. Les capteurs développés pour des mesures chez l'homme (Benzène, CO, actuellement) devront être adaptés sur la tour d'exposition pour des mesures chez le rat, ventilant en continu sans réaliser de manœuvre ventilatoire particulière. Ces mesures permettront de définir une courbe exposition-réponse dans l'air exhalé, afin de définir une gamme de concentrations dans l'air exhalé pour l'évaluation de l'impact cardiovasculaire et respiratoire

L'impact de ces polluants dans l'air exhalé sur les systèmes cardio-vasculaire et respiratoire sera testé expérimentalement chez des rats sains et chez des rats présentant une atteinte cardio-respiratoire préalable. Ce dernier modèle sera celui d'un emphysème associé à une insuffisance cardiaque à fraction préservée et élévation de la pression artérielle, secondairement à des instillations d'élastase porcine et de LPS que nous avons développé au sein du laboratoire PhyMedExp (Grillet 2022, Desplanche 2023). La fonction cardiaque sera évaluée par échocardiographie. La variabilité sinusale et les potentiels anomalies rythmiques évaluées par télémonitoring ECG. La fonction vasculaire sera évaluée *in vivo* par mesure de la pression artérielle à la queue, et la fonction pulmonaire par pléthysmographie. Après 8 semaines d'exposition, les rats seront sacrifiés et les organes isolés, pour analyses de contractilité cardiaque et de réactivité vasculaire. Le remodelage cardio-vasculaire et pulmonaire sera étudié par histologie. Les analyses *ex vivo* seront effectuées en lien avec les personnels de l'équipe.

### Compétences requises pour le/la doctorant(e)

- Interactions indispensables avec les deux autres équipes et en particulier avec l'IES en vue de l'adaptation des capteurs à la tour d'exposition pour mesures chez l'animal.
- Connaissances de bases en analyse du signal, et logiciels Matlab/Python
- Capacité à collaborer avec ingénieurs biomédicaux (tour d'exposition et appareils de mesure) et adapter ses outils et méthodes.
- Connaissances solides en biologie, si possible en physiologie cardiovasculaire et respiratoire, mais aussi en pharmacologie. Techniques de base de laboratoire de

biologie cellulaire/histologie. Expérience en expérimentation animale et Bonnes Pratiques de Laboratoire.

- Savoir synthétiser ses résultats de recherche sur un document PowerPoint et le présenter. Maîtrise de l'anglais
- Conscience professionnelle et rigueur, esprit d'équipe et excellentes capacités relationnelles, enthousiasme, dynamisme et curiosité pour des domaines scientifiques non biologie-santé (physique, épidémiologie, recherche clinique).

## Références

Desplanche E, Grillet PE, Wynands Q, Bideaux P, Albuquerque L, Charrabi A, Bourdin A, Cazorla O, Gouzi F, Virsolvy A. Elevated Blood Pressure Occurs without Endothelial Dysfunction in a Rat Model of Pulmonary Emphysema. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 9;24(16):12609.

Filipiak W, Ruzsanyi V, Mochalski P, Filipiak A, Bajtarevic A, Ager C, Denz H, Hilbe W, Jamnig H, Hackl M, Dzien A, Amann A. Dependence of exhaled breath composition on exogenous factors, smoking habits and exposure to air pollutants. *J Breath Res.* 2012 Sep;6(3):036008.

Grillet PE, Desplanche E, Wynands Q, Gouzi F, Bideaux P, Fort A, Scheuermann V, Lacampagne A, Virsolvy A, Thireau J, de Tombe P, Bourdin A, Cazorla O. Diastolic Cardiomyopathy Secondary to Experimentally Induced Exacerbated Emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2023 Aug;69(2):230-241.

Majumdar D, Dutta C, Sen S. Inhalation exposure or body burden? Better way of estimating risk--An application of PBPK model. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016 Jan;41:54-61.

Pleil JD, Stiegel MA, Sobus JR, Liu Q, Madden MC. Observing the human exposome as reflected in breath biomarkers: heat map data interpretation for environmental and intelligence research. *J Breath Res.* 2011 Sep;5(3):037104.

Wallace L. Environmental exposure to benzene: an update. *Environ Health Perspect.* 1996 Dec;104 Suppl 6(Suppl 6):1129-36.

## Modalités de candidature

La candidature doit être composée des éléments suivants :

- Un CV
- Une lettre de motivation
- De la copie du diplôme permettant l'inscription
- Des éléments spécifiques demandés par l'école doctorale CBS2 (<https://edcbs2.umontpellier.fr/index.html?language=fr&page=home>)

Si vous souhaitez postuler sur ce sujet, adressez au plus vite un mail à [olivier.cazorla@inserm.fr](mailto:olivier.cazorla@inserm.fr) et [f-gouzi@chu-montpellier.fr](mailto:f-gouzi@chu-montpellier.fr) en mettant en copie



[aurore.vicet@umontpellier.fr](mailto:aurore.vicet@umontpellier.fr) et [exposum-aap@umontpellier.fr](mailto:exposum-aap@umontpellier.fr) afin de les informer de votre intérêt.

**Avant le dimanche 21 avril, 20h CET**



UNIVERSITÉ DE  
MONTPELLIER



Institut  
eXposUM  
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



l'Europe  
s'engage  
en France



# The University of Montpellier

## KEY FIGURES



## RESEARCH CENTERS

From space exploration and robotics to ecological engineering and chronic diseases, UM researchers are inventing tomorrow's solutions for mankind and the environment. Dynamic research, conducted in close collaboration with research organizations and benefiting from high-level technological platforms to meet the needs of 21st century society.

The UM is committed to promoting its cutting-edge research by forging close links with local industry, particularly in the biomedical and new technologies sectors.

**More Information:** <https://www.umontpellier.fr/en/recherche/unites-de-recherche>

## SCIENTIFIC APPEAL

Open to the world, the University of Montpellier contributes to the structuring of the European higher education area, and strengthens its international positioning and attractiveness, in close collaboration with its partners in the I-SITE Program of Excellence, through programs adapted to the major scientific challenges it faces.

**More Information:** <https://www.umontpellier.fr/en/international/attractivite-scientifique>



UNIVERSITÉ DE  
MONTPELLIER



Institut  
eXposUM  
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER