

Avis de Soutenance

Madame Marie LENSKI

Sciences de la vie et de la santé - PHARM

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

DÉVELOPPEMENT ET APPLICATION D'UNE APPROCHE DE MÉTABOLOMIQUE POUR L'IDENTIFICATION DE MARQUEURS PRÉCOCES DE TOXICITÉ DU TABAC, DE LA CIGARETTE ÉLECTRONIQUE ET DU TABAC CHAUFFÉ

dirigés par Madame Delphine ALLORGE et Monsieur Sebastien ANTHÉRIEU

Soutenance prévue le **mardi 27 juin 2023** à 9h00

Lieu : Faculté de pharmacie 3, rue du Professeur Laguesse 59000 Lille
Salle : Amphi Allais

Composition du jury proposé

Mme Delphine ALLORGE	Université de Lille	Directrice de thèse
M. Sébastien ANTHÉRIEU	Université de Lille	Co-directeur de thèse
Mme Armelle BAEZA	Université de Paris	Rapporteuse
M. Patrick EMOND	Université de Tours	Rapporteur
M. David BALAYSSAC	Université de Clermont-Ferrand	Examineur

Mots-clés : metabolomique,toxicité,cigarette,cigarette electronique,tabac chauffé,tabac

Résumé :

Le tabagisme est un facteur de risque établi pour diverses pathologies, dont le cancer du poumon. La cigarette électronique et le tabac chauffé sont de nouveaux produits arrivés sur le marché depuis quelques années et utilisés parfois comme aide au sevrage tabagique. Pourtant l'innocuité de ces produits n'est pas établie actuellement, du fait d'un manque d'études toxicologiques approfondies. Nos travaux visent à explorer et à comparer le métabolome de cellules pulmonaires humaines exposées à des émissions de cigarette électronique, de tabac chauffé ou de cigarettes de tabac, afin de mettre en évidence leurs empreintes métaboliques spécifiques et de potentiels biomarqueurs précoces de toxicité. Le premier objectif de ce travail était de développer une méthode de métabolomique non-ciblée. Les méthodes de chromatographie liquide et de spectrométrie de masse haute résolution ont été développées et optimisées à partir de standards de métabolites. L'utilisation d'outils de machine learning a permis de mettre en place une base de données de référence d'environ 114 000 métabolites, facilitant l'analyse des données de métabolomique. Le deuxième objectif de ce projet doctoral consistait à analyser le métabolome de cellules épithéliales pulmonaires humaines immortalisées (BEAS-2B) cultivées à l'interface air-liquide et exposées à de l'air stérile (contrôle) ou aux émissions d'une cigarette de référence 3R4F (1 min ou 2 min), de tabac chauffé (30 min ou 60 min), ou de cigarette électronique réglée à faible (18 W) ou moyenne (30 W) puissance (30 min ou 60 min) en utilisant la machine à fumer Vitrocell. Les durées d'exposition ont été choisies sur la base de doses sub-toxiques comparables (> 80 % de viabilité cellulaire) précédemment rapportées, afin

d'évaluer un effet potentiel dépendant du temps. L'analyse chimométrique des données de métabolomique a permis de souligner que les émissions de 3R4F et de tabac chauffé ont affecté de manière significative le métabolome par rapport aux contrôles, alors qu'aucune différence n'a été observée après les expositions à la cigarette électronique, quelles que soient sa puissance d'utilisation et la durée d'exposition. La signature métabolomique mise en évidence à la suite de l'exposition aux produits du tabac était constituée de composés exogènes, dont certains cancérigènes, ainsi que de métabolites endogènes, marqueurs d'effets. Leur dérégulation signe des altérations de divers voies métaboliques et notamment le stress oxydant, le métabolisme énergétique et le métabolisme des lipides. Cette stratégie métabolomique offre de nouvelles perspectives pour une meilleure compréhension des variations du métabolisme cellulaire après une exposition à la cigarette ou au tabac chauffé, deux produits du tabac. Globalement, ces analyses in vitro suggèrent une toxicité moindre des aérosols de cigarette électronique par rapport à celle des émissions de la cigarette 3R4F et du tabac chauffé dans la lignée cellulaire BEAS-2B. Les métabolites dérégulés sont impliqués dans des voies métaboliques également altérées lors de pathologies respiratoires, confirmant qu'il ne faut pas sous-estimer la toxicité des produits du tabac chauffé. Ces données sont en accord avec les profils transcriptomiques obtenus sur le même modèle et constituent une base pour de futures recherches transversales par biologie intégrative. Des études sur les effets à plus long terme sont nécessaires.