



Proposition d'un sujet de thèse en cotutelle 2026/2027

A. Porteur du sujet à l'Université Libanaise

1. Nom : Joumaa
2. Prénom : Wissam
3. Titre (Prof, HDR, ...) : Prof
4. Laboratoire : Laboratoire Rammal Hassan Rammal
5. Adresse Web :
6. Etablissement : Faculté des sciences section V
7. Adresse Web : NA
8. Domaines d'expertise :
 - Physiologie et Physiopathologie
 - Toxicité environnementale
 - Pharmacologie
9. Publications importantes en relation avec le sujet proposé :
 - Walaa Darwiche, Wiam Ramadan, Hassan Khachfe, Hanane Akhdar, Wassim Rammal, Marwan Koubaissi, Lina Sabra, Véronique Bach, and Wissam H. Joumaa (2013). Effects of Captan, a fungicide, on mammalian slow-twitch muscle. *faseb J April 9, 27:1b811*
 - Marwa Rammal, Fatima Jebai, Hassan Rammal and Wissam H. Joumaa (2014). Effects of long-term exposure to RF/MW radiations on the expression of mRNA of stress proteins in *Lycopersicon esculentum*. *WSEAS TRANSACTIONS on BIOLOGY and BIOMEDICINE* Volume 11, (E-ISSN: 2224-2902) 5
 - Wiam Ramadan, Hassan Khachfe, Lina Sabra, Khalil Abou Saleh, Mehnieh Baccouri, Mohammed Moustafa EISayed, Lina Ismail, Eric Esteve and Wissam H Joumaa (2015). Global System for Mobile communications (GSM) Electromagnetic Waves affect the Activity, Morphology, and Structure of Skeletal Muscles in Adult Male Rats. *International Journal on Advances in Life Sciences*, Vol 7, no 1 & 2, page 1-9
 - Walaa Darwiche, Jérôme Gay-Quéheillard, Stéphane Delanaud, Hassan Khachfe, Véronique Bach, Wissam Joumaa, Wiam Ramadan. (2017). Effect of perinatal exposure to chlorpyrifos on respiratory apneas in rats. *Neurogastroenterol Motil.* 2017 Feb;29(2). doi: 10.1111/nmo.



Université Libanaise



- W. Darwiche, J. Gay-Quéheillard, S. Delanaud, H. El Khayat El Sabbouri, H. Khachfe, W. Joumaa, V. Bach, W. Ramadan (2018). Impact of chronic exposure to the pesticide chlorpyrifos on respiratory parameters and sleep apnea in juvenile and adult rats. *PLoS One*. Jan 22;13(1):e0191237.
- G. Ghssein, A. Salami, L. Salloum, P. Chedid, W.H. Joumaa, and H. Fakh (2018). Surveillance Study of Acute Gastroenteritis Etiologies in Hospitalized Children in South Lebanon (SAGE study). *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. July 21(3):176-183.
- Mohamad Nasser, PiaChedid, AliSalami, MariamKhalifeh, SaidEl Shamieh and Wissam H. Joumaa (2018). Dataset on significant role of Candesartan on cognitive functions in rats having memory impairment induced by electromagnetic waves. *Data in Brief* 21:2390–2394
- Lama Jaffal, Wissam H. Joumaa, Alexandre Assi, Charles Helou, Christel Condroyer, Maya El Dor, Georges Cherfan, Christina Zeitz, Isabelle Audo, Kazem Zibara and Said El Shamieh (2019). Novel Missense Mutations in *BEST1* Are Associated with Bestrophinopathies in Lebanese Patients. *Genes*, 10 : (2), 151
- Jaffal L, Joumaa WH, Assi A, Helou C, Cherfan G, Zibara K, Audo I, Zeitz C, El Shamieh S. Next Generation Sequencing Identifies Five Novel Mutations in Lebanese Patients with Bardet-Biedl and Usher Syndromes. *Genes (Basel)*. 2019 Dec 16;10(12).
- Lina Ismail, Wissam Joumaa, Mouhammad El Sayyed (2019). The Impact of Exposure of Diabetic Rats to 900 MHz Electromagnetic Radiation Emitted from Mobile Phone Antenna on Hepatic Oxidative Stress. *Electromagn Biol Med*. 2019;38(4):287-296
- Nancy Hallal, Hiba El Khayat El Sabbouri, Ali Salami, Wiam Ramadan, Hassan Khachfe, Mohamed E. Moustafa, Mahmoud Khalil, Wissam H. Joumaa (2019). Impacts of prolonged chlorpyrifos exposure on locomotion and slow-and fast- twitch skeletal muscles contractility in rats. *Toxicol Rep*. 2019 Jun 13;6:598-606
- El Khayat El Sabbouri H, Gay-Quéheillard J, Joumaa WH, Delanaud S, Guibourdenche M, Darwiche W, Djekkoun N, Bach V, Ramadan W (2020). Does the perigestational exposure to chlorpyrifos and/or high-fat diet affect respiratory parameters and diaphragmatic muscle contractility in young rats? *Food Chem Toxicol*. 2020 Apr 11;140:111322. doi: 10.1016/j.fct.2020.111322.
- Mohamad Khalil, Ali Bazzi, Dana Zeineddine, Ahmad Daher, Wissam H. Joumaa and Rana Awada (2020). Repressive effect of *Rhus coriaria* L. fruit extracts on microglial cells-mediated inflammatory and oxidative stress responses. *Journal of Ethnopharmacology* 269(2):113748.
- Hiba El Khayat El Sabbouri, Marion Guibourdenche, Walaa Darwiche, Wissam H Joumaa, Narimane Djekkoun, Véronique Bach, Wiam Ramadan and Jérôme Gay-Quéheillard (2021). Impacts of Perigestational Exposure to Chlorpyrifos And High-Fat Diet on Ileum Contractility in Male Rats at Early Adulthood. *J Pharmacol Drug Metab* 4: 1-12
- Ghassan Ghssein, Rana Awada, Ali Salami, Hisham F. Bahmad, Ali Awad, Wissam H. Joumaa, and Ali El Roz (2021). Prevalence, Laboratory Findings and Clinical Characteristics of *Campylobacteriosis* Agents among Hospitalized Children with Acute Gastroenteritis in Lebanon. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. Jul;24(4):346-356
- Hiba El Khayat EL Sabbouri, Nancy Hallal, Walaa Darwiche, Jérôme Gay-Quéheillard, Véronique Bach, Wiam Ramadan and Wissam H. Joumaa (2022). Effect of chronic chlorpyrifos exposure on diaphragmatic muscle contractility and MHC isoforms in adult rats. *Toxicology and Environmental Health Sciences* <https://doi.org/10.1007/s13530-021-00121-6>
- Lama Jaffal, Hanane Akhdar, Hawraa Joumaa, Mariam Ibrahim, Zahraa Chhoury, Alexandre Assi, Charles Helou, Hane Lee, Go Hun Seo, Wissam H. Joumaa and Said El Shamieh (2022). Novel Missense and Splice Site



Université Libanaise



Mutations in USH2A, CDH23, PCDH15, and ADGRV1 Are Associated With Usher Syndrome in Lebanon. *Frontiers in Genetics* 13:864228. DOI: 10.3389/fgene.2022.864228

- Mariam Salameh, Sukaina Zeitoun-Ghandour, Lina Sabra, Lina Ismail, Ahmad Daher, Ali Bazzi, Mahmoud Khalil and Wissam H Joumaa (2022). Effects of continuous prenatal and postnatal global system for mobile communications electromagnetic waves (GSM-EMW) exposure on the oxidative stress biomarkers in female rat liver. *Heliyon* 8(12):e12367. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e12367
- Mariam Salameh, Sukaina Zeitoun-Ghandour, Lina Sabra, Ahmad Daher, Mahmoud Khalil and Wissam H Joumaa (2023). Impact of GSM-EMW exposure on the markers of oxidative stress in fetal rat liver. *Scientific Reports* 13(1) DOI: 10.1038/s41598-023-44814-z

10. Adresse Web de votre page personnelle : NA

11. Adresse e-mail : wjoumaa@ul.edu.lb

B. Partenaire à l'UPJV :

1. Nom : GAY-QUEHEILLARD

2. Prénom : Jérôme

3. Titre (PU, MCF, HDR, ...) : PU

4. Laboratoire : PériTox UMR-I-01

5. Etablissement : Université de Picardie Jules Verne

6. Adresse Web : <https://www.u-picardie.fr/>

7. Domaines d'expertise :

- Immunité
- Maladies Inflammatoires Chroniques
- Intestin
- Polluants environnementaux
- Pesticides
- Perchlorates

8. Publications importantes en relation avec le sujet proposé :

-ESTEVINHO M M, MIDYA V, COHEN-MEKELBURG S, HOJGAARD ALLIN, FUMERY M, PINHO S, COLOMBEL J F, AGRAWAL M. Emerging role of environmental pollutants in inflammatory bowel disease risk, outcomes and underlying mechanisms. *Gut* 2024 doi: 10.1136/gutjnl-2024-332523

-PETIT P, LEROYER A, CHAMOT S, FUMERY M, BONNETERRE V. Farming Activities and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A French Nationwide Population-based Cohort Study. *J Crohns Colitis* 2024 18(9):1415-1429. doi :10.1093/ecco-jcc/jjae050



Université Libanaise



-EL KHAYAT EL SABBOURI H, HALLAL N, DARWICHE W, **GAY-QUEHEILLARD J**, BACH V, **RAMADAN W**, **JOUMAA W H**. Effect of chronic chlorpyrifos exposure on diaphragmatic muscle contractility and MHC isoforms in adult rats. *Toxicol. Environ. Health Sci.* **2022**. doi: 10.1007/s13530-021-00121-6-.

-GRADOS L, PEROT M, BARBEZIER N, DELAYRE-ORTHEZ C, FUMERY M, ANTON P M, **GAY-QUEHEILLARD J**. How advanced are we on the consequences of oral exposure to food contaminants on the occurrence of chronic non-communicable diseases? *Chemosphere* **2022** Jun 7;303(Pt 3):135260. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.135260 (Revue) (IF 7,1)

-GUIBOURDENCHE M, HAUG J, CHEVALIER N, SPATZ M, BARBEZIER N, **GAY-QUEHEILLARD J**, ANTON P M. Food contaminants effects on *in vitro* model of human intestinal epithelium. *Toxics* **2021** Jun 9;9(6):135. doi: 10.3390/toxics9060135 (IF 3,27)

-GUIBOURDENCHE M, EL KHAYAT EL SABBOURI H, DJEKOUN N, KHORSI-CAUET H, BACH V, ANTON P M, **GAY-QUEHEILLARD J**. Programming of intestinal homeostasis in male rat offspring after maternal exposure to chlorpyrifos and/or to a high fat diet. *Scientific Reports* **2021** Jun 1;11(1):11420. doi: 10.1038/s41598-021-90981-2 (IF 4)

-GUIBOURDENCHE M, EL KHAYAT EL SABBOURI H, BONNET F, DJEKOUN N, KHORSI-CAUET H, CORONA A, GUIBOURDENCHE J, BACH V, ANTON P M, **GAY-QUEHEILLARD J**. Perinatal exposure to chlorpyrifos and/or a high fat diet induces liver injuries in male rat offspring. *Cells and Development* **2021** Apr 19; 166:203678. doi: 10.1016/j.cdev.2021.203678 (IF 2,2)

-EL KHAYAT EL SABBOURI H, GUIBOURDENCHE M, DARWICHE W, **JOUMAA W H**, DJEKOUN N, BACH V, **RAMADAN W**, **GAY-QUEHEILLARD J**. Impacts of perigestational exposure to Chlorpyrifos and High-Fat Diet on ileum contractility in male rats at early adulthood. *J Pharmacol Drug Metab* **2021** 5: 1-12. (IF 2,1)

-DARWICHE W, DELANAUD S, DUPONT S, GHAMLOUCH H, **RAMADAN W**, **JOUMAA W**, BACH V, **GAY-QUEHEILLARD J**. Impact of prenatal and postnatal exposure to the pesticide chlorpyrifos on the contraction of rat ileal muscle strips: involvement of an inducible nitric oxide synthase-dependent pathway. *Neurogastroenterol Motil.* **2017**; 29(2). doi: 10.1111 (IF 3,3)

-JOLY-CONDETTE C, KHORSI-CAUET H, MORLIERE P, REYGNER J, BACH V, **GAY-QUEHEILLARD J**. Increased gut permeability and microbiota translocation after chronic chlorpyrifos exposure in rats. *Plos One* **2014**; 9(7): e102217. (IF 3,73)

9. Adresse Web de votre page personnelle : NA

10. Adresse e-mail : jerome.gay@u-picardie.fr



Université Libanaise



C. Description du sujet de thèse proposé : (3 à 5 pages)

1. Discipline :

Titre et Résumé : **Impacts de l'ingestion de résidus de pesticides sur la survenue de la maladie de Crohn**

2. Sujet :

a. Description du sujet (contexte scientifique, description du problème, Objectifs,) :

Les données épidémiologiques et translationnelles impliquent de plus en plus les polluants environnementaux dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) aboutissant à une altération de la qualité de vie et à un handicap important. En effet, l'incidence mondiale des MICI a augmenté, en particulier dans les pays en développement, parallèlement à l'utilisation accrue de produits chimiques et de matériaux synthétiques dans la vie quotidienne et à l'escalade des niveaux de pollution. La **Région Hauts-de-France (H-de-F)**, forte utilisatrice de pesticides, est particulièrement touchée par les MICI, et en particulier la **Maladie de Crohn (MC)** dont l'étiologie reste inconnue mais pour laquelle les polluants environnementaux sont fortement suspectés dans l'apparition de la maladie. Une étude d'une cohorte d'agriculteurs pendant plusieurs années et à laquelle des chercheurs de notre laboratoire PériTox sont associés, a souligné un lien probable entre agriculture, arboriculture fruitière ou élevage laitier et la survenue de la MC (Petit et al., 2024). De récentes études nationales et écologiques ont fait état d'associations entre les pesticides agricoles et les MICI, en particulier la MC (Estevinho et al., 2024). Les différentes études disponibles chez l'Homme corroborent le fait que les pesticides sont associés à un risque accru de MICI, l'exposition aux polluants atmosphériques étant également associée à des effets néfastes liés à la maladie. Il est aujourd'hui largement reconnu que les facteurs environnementaux, et en particulier les contaminants alimentaires, peuvent contribuer, directement ou indirectement, au développement de nombreuses maladies inflammatoires chroniques.

La MC est une inflammation chronique idiopathique d'origine auto-immune liée à de nombreux facteurs environnementaux. L'hypothèse principale est que les interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux déséquilibrent le microbiote intestinal et entraînent une réponse immunitaire inappropriée (Glassner et al., 2020 ; Lavelle et Sokol, 2020 ; Mentella et al., 2020). Les données épidémiologiques indiquent que les MICI évoluent par poussées imprévisibles, responsables d'une altération de la qualité de vie et d'un handicap. Les projections réalisées à partir de cohortes nord-américaines ou européennes prévoient une prévalence des MICI comprise entre 0,5 % et 1 % en 2030 (Sarter et al., 2024). Elles mettent également en évidence un gradient spatial Nord-Sud de l'incidence et de la prévalence des MICI au niveau mondial ainsi que sur les territoires français et du Nord de la France. En France, grâce à un outil unique, le registre EPIMAD, qui recueille tous les cas incidents du Nord de la France, il a été montré que l'incidence de la MC a augmenté ces trente dernières années (5,3 à 7,6/10⁵ habitants sur la période 1988-2014) (<http://www.observatoire-crohn-rch.fr/>), et particulièrement (+ 126%) chez les adolescents (10-16 ans). De plus, dans une étude collaborative issue du registre EPIMAD nous avons identifié, à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), 16 clusters de surprévalence de la MC répartis dans toute la France, le plus important étant situé dans le **nord de la France** (Genin et al., 2020). Les résultats de plusieurs études épidémiologiques plaident en faveur d'une



Université Libanaise



responsabilité réelle de facteurs alimentaires, et l'exposition à l'agriculture au début de la vie (Agrawal et al., 2024) est associée à un risque accru de développer une MICI. Quelques études ont également suggéré que l'exposition aux résidus de pesticides pourrait être responsable d'une inflammation intestinale chronique de faible intensité altérant la communication entre l'hôte et le microbiote, mais leur implication dans l'étiologie des MICI n'a pas été démontrée jusqu'à présent. La France étant le premier utilisateur de pesticides en Europe, nous pouvons être exposés à un grand nombre de substances phytochimiques dont les effets cumulés à long terme sont inconnus. Leurs résidus sont ainsi présents dans les aliments, l'eau, exposant l'homme au quotidien. Les Français ont d'ailleurs le taux le plus élevé de résidus de pesticides dans le sang en Europe (ANSES, 2010). Le traitement avec plusieurs produits pose la question de **l'effet cocktail sur la santé humaine**, en particulier chez les populations vulnérables comme les enfants et les adolescents.

Parallèlement, une augmentation progressive de l'incidence des MICI est également observée dans plusieurs pays du bassin méditerranéen et du Moyen-Orient, notamment au Liban, où les transitions nutritionnelles, l'intensification agricole et l'usage croissant de pesticides constituent des facteurs environnementaux émergents susceptibles d'influencer la santé intestinale. **Le Liban** présente un contexte particulièrement pertinent pour l'étude des expositions alimentaires chroniques aux résidus de pesticides en raison de la forte consommation de produits frais issus d'agricultures locales et de la variabilité des pratiques phytosanitaires. Cependant, les données mécanistiques reliant l'exposition alimentaire aux pesticides et le développement des MICI restent très limitées dans cette région. L'intégration d'une **approche comparative entre la France et le Liban** permettra d'explorer l'impact de contextes environnementaux et alimentaires distincts sur les mécanismes inflammatoires intestinaux. Dans ce cadre, le projet s'inscrit dans une collaboration scientifique structurée entre l'Université de Picardie Jules Verne (UPJV, France) et l'Université Libanaise (Liban). Cette collaboration permettra de croiser les expertises en toxicologie expérimentale, nutrition et épidémiologie environnementale afin d'apporter une vision intégrée Nord-Sud des déterminants environnementaux de la MC.

D'autre part, au niveau du laboratoire PériTox, nous avons précédemment démontré que les pesticides organophosphorés altèrent l'homéostasie hépatique (Reygner et al., 2016 ; Guibourdenche et al., 2021a) et la perméabilité intestinale en facilitant la translocation bactérienne et la dysbiose (Joly et al., 2013 ; Joly Condette et al. 2014, 2015) ou en régulant à la baisse l'expression des gènes des protéines des jonctions serrées, sans induire d'inflammation ou d'altération de la perméabilité intestinale *in vitro* (Guibourdenche et al., 2021b). Plus récemment, nous avons identifié que l'administration d'un cocktail de pesticides à des rats pendant la gestation et la lactation altère la croissance corporelle et l'expression de différents marqueurs intestinaux de l'immunité innée (TLR, MUC2 et 3) chez la descendance, mettant en péril l'homéostasie intestinale (pour une revue, voir Gil-Cardoso et al., 2016).

Ainsi, il apparaît pertinent d'évaluer les conséquences d'une exposition répétée à un cocktail de résidus de pesticides souvent utilisés dans le traitement des cultures (**Chlorpyrifos, glyphosate, cyperméthrine**) sur l'apparition et la modulation de l'inflammation dans un modèle expérimental de MC chez des animaux juvéniles (mimant l'enfance et l'adolescence).

Dans une perspective translationnelle, ce projet visera également à générer des données scientifiques transférables aux populations libanaises, en tenant compte des habitudes alimentaires, des profils d'exposition



environnementale et des problématiques agricoles spécifiques à la région méditerranéenne orientale. Les résultats expérimentaux serviront de base à de futures études observationnelles menées au Liban sur l'exposition alimentaire aux pesticides et les biomarqueurs inflammatoires précoces chez l'enfant et l'adolescent.

b. Approche méthodologique :

Ce projet sera constitué d'un WP expérimental sur le rat de laboratoire :

Caractérisation *in vivo* de marqueurs illustrant les effets du cocktail de polluants sur le déclenchement de la réponse inflammatoire chez les rats.

Nous travaillerons sur des rats Wistar soumis au cocktail de pesticides pendant 10 semaines et évaluerons la réaction pro-inflammatoire de la phase chronique de la MC en utilisant le modèle de colite induite par l'acide trinitrobenzène sulfonique (TNBS), pertinent pour l'étude de la MC grâce à l'implication de NOD2 (un gène de susceptibilité à la MC) (Ettreiki et al, 2012) et largement utilisé chez les rongeurs. Le régime alimentaire standard des rongeurs sera complété (ou non pour le groupe témoins) par le mélange de pesticides à la NOAEL de chaque molécule administrée dans de petits biscuits confectionnés selon une méthode validée dans notre laboratoire tout au long de la période expérimentale (du sevrage à J70) afin d'éviter tout stress aux animaux et de mieux refléter l'exposition habituelle des humains à l'alimentation. Des rats Wistar mâles et femelles tout juste sevrés (âgés de 4 semaines) seront répartis en 4 groupes (n=12 rats/genre/groupe) : groupe témoins, groupe pestis, groupe TNBS, groupe pestis+TNBS. A J70, une colite sera mise en place par instillation intra-rectale de TNBS (40 mg/kg pc)/50% éthanol et répétée 7 jours plus tard dans les mêmes conditions. Cette chronologie du développement de l'inflammation a été choisie pour imiter la **phase inflammatoire chronique de la MC**. Toutes les analyses décrites ci-dessous seront effectuées sur des échantillons prélevés sur des mâles et des femelles à J84. Nous suivrons aussi le poids corporel et la longueur de la queue comme marqueurs de croissance corporelle et les marqueurs biochimiques sanguins seront évalués à la fin de l'étude. Le WP sera divisé en plusieurs sous-parties :

WP 1.1 : Mesure de l'intégrité et de la protection de la barrière épithéliale intestinale à J150 : Flux sanguin de FITC-dextran (4000 Da), expression des composants du mucus (gènes MUC), des récepteurs TLR et des marqueurs spécifiques des jonctions serrées épithéliales, épaisseur de la couche de mucus du côlon, nombre de cellules à mucus épithéliales et de mastocytes, par techniques de RTqPCR, Western blot, ELISA, immunohistochimie (IHC) ou histologie respectivement.

WP 1.2 : Évaluation de la réponse inflammatoire dans le côlon et les tissus adipeux blancs abdominaux : susceptibilité des tissus adipeux mésentériques et viscéraux et des segments du côlon à une inflammation de bas grade et de grade supérieur : cytokines pro-inflammatoires, infiltration des cellules inflammatoires de la muqueuse, activité myéloperoxidase (MPO), expression des adipokines par techniques de RTqPCR, ELISA ou histologie conventionnelle (PériTox, UPJV) mais aussi altération du profil immunitaire Th1/Th2/Th17 par cytométrie en flux et mesure de l'expression des gènes des facteurs de transcription (Tbox21/GATA3/RORγT) par RTqPCR et sécrétion de cytokines spécifiques dans les tissus lymphoïdes intestinaux et systémiques par ELISA.



Université Libanaise



Dans le cadre de la cotutelle, les expérimentations animales et les analyses moléculaires avancées seront principalement réalisées au laboratoire PériTox (UPJV, France), tandis que l'Université Libanaise contribuera aux volets complémentaires incluant l'analyse bibliographique systématique, l'interprétation translationnelle des données, la participation aux analyses statistiques avancées et le développement d'une base comparative d'exposition environnementale applicable au contexte libanais.

c. Résultats attendus :

Nous émettons l'hypothèse que l'administration d'un **cocktail de polluants environnementaux alliant 3 pesticides (Chlorpyrifos, glyphosate, cyperméthrine)** chez les jeunes animaux pourrait potentialiser l'apparition de la colite chronique induite par le TNBS (un modèle de la MC) chez les jeunes adultes et que l'exposition quotidienne à ces polluants par l'alimentation pourrait initier ou exacerber l'état inflammatoire. Ce projet aura les objectifs principaux suivants: 1) évaluer l'incidence de ces polluants sur la mise en place et l'intensité de la colite chronique, évaluer les perturbations de la fonction barrière épithéliale intestinale et colique, les marqueurs de l'inflammation. Nous proposons d'explorer cette hypothèse par une approche impliquant un modèle *in vivo* de rat soumis à une colite expérimentale (modèle de MC), et à un cocktail de pesticides.

L'originalité de ce projet tient en l'exposition à un cocktail de pesticides chez le jeune animal en période de croissance et les conséquences de cette exposition sur le développement d'une inflammation colique expérimentale. Ainsi, les résultats attendus devraient permettre d'obtenir des réponses plus précises sur le rôle de facteurs environnementaux tels que des polluants présents dans l'alimentation sur la modulation de l'inflammation colique. Ce projet apportera des éléments de réponse essentiels permettant d'approfondir les connaissances sur le lien possible entre l'ingestion de résidus de pesticides et l'apparition de la MC chez des populations sensibles, en particulier le jeune enfant et l'adolescent en cours de croissance.

Au-delà des avancées fondamentales attendues, ce projet contribuera au renforcement des collaborations scientifiques franco-libanaises et à la **formation d'un jeune chercheur dans un environnement international multidisciplinaire**. La thèse en cotutelle favorisera le transfert de technologies et de méthodologies expérimentales vers le Liban, participant au développement des capacités de recherche en santé environnementale et nutritionnelle dans la région. Les résultats obtenus permettront également d'initier des recommandations de santé publique adaptées à différents contextes d'exposition alimentaire, contribuant ainsi à une meilleure prévention des maladies inflammatoires intestinales à l'échelle internationale.

d. Calendrier :

	Année 1				Année 2				Année 3			
	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
Etude Bibliographique	←-----→											
Modèle <i>in vivo</i> Traitement des animaux Analyse des échantillons	←-----→		←-----→									
Rédaction de communications et publications	←-----→						←-----→					
Comité de thèse	X								X			
Rédaction de la thèse											←-----→	

e. Mots clés :

inflammation, maladies inflammatoires chroniques, maladie de Crohn, immunité, polluants environnementaux, cocktail de pesticides

f. Possibilité de financement (Justificatif éventuel) : demande financement ANR (AAP Générique 2026)

Bibliographie :

- Adams, D. W. *et al.* (2017) *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(7), pp. 1182–1186. doi: 10.1097/MIB.0000000000001128.
- Agrawal, M. *et al.* (2024) *eClinicalMedicine*, 70: 102514. doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102514
- ANSES: Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France Synthèse et recommandations du comité d'orientation et de prospective scientifique de l'observatoire des résidus de pesticides (ORP) Rapport scientifique Octobre 2010 Édition scientifique
- Cottret, M. *et al.* (2018) *Nucleic Acids Research*, 46,(W1), pp. W495–W502. https://doi.org/10.1093/nar/gky301
- Ettreiki, C. (2012) *World Journal of Gastroenterology*, 18(21), p. 2619. doi: 10.3748/wjg.v18.i21.2619.
- Genin, M. *et al.* (2020) *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 51(1), pp. 139–148. doi: 10.1111/apt.15512.
- Gil-Cardoso, K. *et al.* (2016) *Nutrition Research Reviews*, 29(2), pp. 234–248. doi: 10.1017/S0954422416000159.
- Glassner, K. L., Abraham, B. P. and Quigley, E. M. M. (2020) *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(1), pp. 16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.003.
- Guibourdenche, M., Haug, J., *et al.* (2021b) *Toxics*, 9(6), p. 135. doi: 10.3390/toxics9060135.
- Guibourdenche, M., El Khayat El Sabbouri, H., Bonnet, F., *et al.* (2021a) *Cells & Development*, 166, p. 203678. doi: 10.1016/j.cdev.2021.203678.
- Helou, C. *et al.* (2015) *Food & Function*, 6(12):3737-3745. doi: 10.1039/c5fo00836k. PMID: 26364594
- Huet, C. *et al.* (1987) *Journal of Cell Biology*, 105(1), pp. 345–357. doi: 10.1083/jcb.105.1.345.
- Johnson, A. and Loftus, E. (2021) *Saudi Journal of Gastroenterology*, 27(4), p. 183. doi: 10.4103/sjg.sjg_30_21.
- Joly, C. *et al.* (2013) *Environmental Science and Pollution Research*, 20(5). doi: 10.1007/s11356-012-1283-4.



Université Libanaise



- Joly Condette, C. *et al.* (2014) *PloS one*, 14(9), p. e102217.
- Joly Condette, C. *et al.* (2015) *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 61(1). doi: 10.1097/MPG.0000000000000734.
- Khalili, H. *et al.* (2015) *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(2), pp. 361–368. doi: 10.1097/MIB.0000000000000283.
- Kreuter, R. *et al.* (2019) *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1865(1), pp. 63–72. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.10.020.
- Lavelle, A. and Sokol, H. (2020) *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(4), pp. 223–237. doi: 10.1038/s41575-019-0258-z.
- Mentella, M. C. *et al.* (2020) *Nutrients*, 12(4), p. 944. doi: 10.3390/nu12040944.
- Jacques, C. *et al.* (2021), *Archives of Toxicology* 95, pp. 3303–3322. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03136-7>
- Petit, P. *et al.* (2024), *J Crohns Colitis*, 18(9):1415-1429. doi :10.1093/ecco-jcc/jjae050
- Peyrin-Biroulet, L. *et al.* (2012), *Gut*, 61(1), pp. 78–85. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300370.
- Reygner, J. *et al.* (2016) *PLoS ONE*, 11(10), pp. 1–17. doi: 10.1371/journal.pone.0164614.
- Salvini, S. *et al.* (2002) *British Journal of Nutrition*, 87(3), pp. 211–217. doi: 10.1079/BJNBJN2001507.
- Sarter, ,H. et al (2024) *The Lancet Regional Health - Europe*, 47, pp. 101097. doi: 10.1016/j.lanep.2024.101097
- Singh, R. K. *et al.* (2017) *Journal of Translational Medicine*, 15(1), p. 73. doi: 10.1186/s12967-017-1175-y.
- Singh, S. *et al.* (2017) *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(2), pp. 110–121. doi: 10.1038/nrgastro.2016.181.
- Smith , L. *et al.* (2020) *Environ Int.* 144, pp. 106010. doi: 10.1016/j.envint.2020.106010.