

DU CONCEPT AU PROGRAMME

L'exposome : un programme pour la prochaine décennie

Robert BAROUKI, Xavier COUMOU

Université Paris Cité, Inserm UMR-S 1124, Paris, Service de Biochimie Métabolomique et Protéomique, Hôpital Necker Enfants malades, Paris

Résumé

L'exposome représente l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine tout au long de la vie. Il comprend les expositions chimiques, physiques et biologiques extérieures, le contexte psychologique et social et les régulations du milieu intérieur. Ce nouveau concept englobe en réalité l'ensemble des facteurs de risque d'origine non génétique. À l'image du programme génome, il est proposé ici de lancer un programme exposome pour la décennie à venir. Il s'agit de renforcer les infrastructures analytiques, numériques, expérimentales (dont toxicologiques) et épidémiologiques nécessaires à la caractérisation de l'exposome. Il s'agit aussi d'intégrer les changements globaux (climat, perte de biodiversité, contaminations globales chimiques et plastiques) dans le champ de l'exposome et de développer des travaux plus focalisés et indispensables. L'étude de l'exposome implique une analyse intégrée des différents stress en tenant compte des effets à long terme et potentiellement multigénérationnels. Elle sera grandement facilitée par les progrès remarquables de l'épigénétique. Ce concept, à présent inscrit dans la loi santé, devrait avoir différents impacts en santé publique ; il permet une approche plus précise de la prévention y compris au niveau individuel, et devrait modifier les principes de la réglementation actuellement fondée sur une sectorisation par source ou par facteur de stress (air, eau, bruit, substances prises individuellement, etc.), et plus généralement susciter le développement de recherches multidisciplinaires et impacter ainsi nos approches pédagogiques.

Mots-clés : environnement, santé, prévention, biomarqueurs, médecine systémique

Abstract**The exposome: a programme for the next decade**

The exposome represents the set of exposures that can impact human health throughout the life time. It includes external chemical, physical and biological exposures, the psychological and social context and the regulations of the internal environment. This new concept actually embraces all risk factors of non-genetic origin. In the same way as the Genome program, it is proposed here to launch an Exposome program for the coming decade. The aim is to strengthen the analytical, numerical, experimental (including toxicological) and epidemiological infrastructures required to characterize the exposome. In addition to that, we need to integrate global changes (climate, loss of biodiversity, global chemical and plastic contamination) into the field of the exposome and to develop more focused and essential research. The study of the exposome implies an integrated analysis of different stress factors, taking into account long-term and potentially multigenerational effects. This will be greatly facilitated by the remarkable progress in epigenetics. This concept, which is now included in the French health law, should have various impacts on public health; it allows for a more precise approach to prevention, including at the individual level, and should modify the principles of regulation currently based on a sectorization by source or by stress factor (air, water, noise, substances taken individually, and so on), and, more generally, encourage the development of multidisciplinary research and thus have an impact on our educational approaches.

Keywords: Environment, Health, Prevention, Biomarkers, Systems Medicine

La naissance d'un nouveau concept : l'exposome

Lorsque Chris Wild, directeur du Centre international de recherche sur le cancer introduit le concept d'exposome en 2005, il ne s'attendait sans doute pas au succès que ce concept allait connaître et sans doute n'envisageait-il pas que ce terme puisse rentrer dans l'article premier de la loi de santé française en 2016. D'ailleurs, plusieurs années passèrent sans que cette idée ne soit reprise par le monde de la recherche¹. Au bout de quelques années, les instances de recherche américaines et européennes s'y sont intéressées, d'autres auteurs se sont emparés du concept et l'ont enrichi, des appels à projets de recherche ont été lancés de part et d'autre de l'Atlantique². Cet engouement peut paraître surprenant parce qu'il ne s'agit pas d'une nouvelle technologie révolutionnaire, ni d'un champ disciplinaire nouveau. Il s'agit en réalité d'un concept unificateur qui trace une feuille de route tout en s'appuyant sur des avancées techniques.

L'exposome correspond à l'ensemble des expositions subies par un individu ou une population durant sa vie entière. Ce concept embrasse une vision réellement multidimensionnelle de la relation entre environnement et santé. D'abord, il met en valeur le rôle de l'environnement comme complément du génome et comme déterminant du bien-être et de la santé de l'homme et notamment les expositions de nature chimique, physique ou biologique. Mais il va bien au-delà puisqu'il englobe aussi le contexte psychologique et socio-économique. Ainsi, l'environnement est vu à la fois sous ses angles physiques et psycho-sociaux. De plus, ce concept introduit une autre dimension, celle du temps, puisqu'il insiste sur l'importance d'évaluer les expositions tout au long de la vie, dès la conception.

Des contributions supplémentaires et importantes ont suivi celle de Wild, précisant de manière plus concrète à quoi pourrait correspondre l'exposome, et reflétant différentes perspectives correspondant à celles des auteurs. Buck Louis avec sa vision épidémiologique a souligné l'importance des facteurs régissant les expositions des communautés, notamment leurs modes de vie³, tandis que Rappaport et Smith se sont concentrés sur l'exposome chimique interne, composé de xénobiotiques et de leurs métabolites propres, de métabolites endogènes, de métabolites microbiens et de leurs dérivés et de composés alimentaires qui subissent eux-aussi des transformations au sein des organismes⁴. Suivant une perspective plus toxicologique, Miller et Jones ont défini l'exposome comme incluant toutes les influences environnementales ainsi que les réponses biologiques associées⁵. D'autres auteurs ont présenté l'exposome sous l'angle de grands modèles numériques d'exposition aux multiples facteurs

¹ Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 14, 2005: 1847-50.

² Rappaport SM, Smith MT. Epidemiology. Environment and disease risks. *Science*, 330, 2010, 460-1; Dennis KK *et al.* The Importance of the Biological Impact of Exposure to the Concept of the Exposome. *Environ. Health Perspect*, 124 (2016) 1504-10.

³ Buck Louis GM, Smarr MM, Patel CJ. The Exposome Research Paradigm: an Opportunity to Understand the Environmental Basis for Human Health and Disease. *Curr. Environ. Health Rep*, 4, 2017: 89-98.

⁴ Athersuch TJ, Keun HC, Metabolic profiling in human exposome studies. *Mutagenesis*, 2015, gev060 ; Rappaport SM, Redefining environmental exposure for disease etiology. *NPJ Syst. Biol. Appl*, 4, 2018, 30 ; Rappaport SM *et al.* The blood exposome and its role in discovering causes of disease. *Environ. Health Perspect*, 122, 2014, 769-74.

⁵ Miller GW, Jones DP. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol. Sci. Off. J. Soc. Toxicol.* 137, 2014: 1-2; Niedzwiecki MM *et al.* The Exposome: Molecules to Populations. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 59, 2019: 107-27.

environnementaux⁶. L'« éco-exposome » a été défini comme les influences bidirectionnelles entre les écosystèmes (dans toutes leurs diversités) et l'exposition humaine⁷, mais d'autres définitions de l'éco-exposome focalisées sur les espèces vivantes dans les écosystèmes ont aussi été proposées⁸. Plus récemment, Vermeulen et al. ont préconisé la caractérisation de l'exposome à une échelle similaire à celle du génome, afin de répondre aux défis de santé auxquels sont confrontées cette génération et les générations futures⁹. De même, pour éviter des confusions dans les termes, Price et coll. proposent de limiter la définition de l'exposomique à la description de l'ensemble des expositions, et proposent l'exposomique fonctionnelle comme correspondant aux impacts biologiques de l'exposome en s'inspirant de la définition de la génomique fonctionnelle par rapport à la génomique¹⁰. Ce foisonnement de contributions reflète à la fois le succès de ce concept mais aussi son caractère assez flou et le manque de connaissances dans ce domaine. À titre d'illustration, si on ne considère que les expositions aux substances chimiques, on se rend compte que sur les quelques dizaines de milliers de produits chimiques sur le marché, nous n'avons de bonnes connaissances que sur quelques centaines d'entre elles¹¹.

Pour un programme Exposome

Si l'on considère que notre bien-être et notre santé dépendent de notre génome et de notre exposome, il devient essentiel de pouvoir connaître l'exposome au même titre que le génome. Or nous en sommes bien loin, hélas ! Il nous semble donc que la prochaine décennie devrait être celle où l'exposome sera analysé en détail et ainsi mieux compris. Nous appelons donc à un véritable Programme Exposome pour protéger la santé humaine et celle des écosystèmes. De notre point de vue, voici ce que ce programme pourrait avoir comme contours.

Construire et soutenir des infrastructures durables

Pour assurer l'efficacité et la durabilité d'un programme de recherche, il est nécessaire de construire des infrastructures aux échelles européenne et nationale. Ces infrastructures doivent répondre à de nombreux besoins : une caractérisation analytique à large spectre de l'exposome chimique dans des matrices humaines (ex : urines, fèces, cheveux) mais aussi environnementales qui permettra aussi d'évaluer plus précisément l'évolution des concentrations de polluants dans les différents compartiments de l'organisme au cours du temps ; une capacité d'analyse de grands jeux de données permettant la caractérisation des expositions et de leurs impacts ; une capacité d'analyse toxicologique à grande échelle permettant de mieux prédire les impacts d'expositions mal connues ; des cohortes de grande taille permettant de bien caractériser l'exposome et de détecter des événements sanitaires relativement rares. Certaines de ces infrastructures sont déjà en constitution, notamment l'ESFRI¹²

⁶ Sarigiannis DA. Assessing the impact of hazardous waste on children's health: The exposome paradigm. *Environ. Res.* 158, 2017: 531-41.

⁷ Committee on Human and Environmental Exposure Science in the 21st Century, Board on Environmental Studies and Toxicology, Division on Earth and Life Studies, National Research Council, Exposure Science in the 21st Century: A Vision and a Strategy, National Academies Press (US), Washington (DC), 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK206806/> ; Escher BI *et al.* From the exposome to mechanistic understanding of chemical-induced adverse effects. *Environ. Int.* 99, 2017: 97-106

⁸ Scholz S *et al.* The Eco-Exposome concept: Supporting an Integrated Assessment of Mixtures of Environmental Chemicals. *Environ. Toxicol. Chem.* 2021: etc.5242.

⁹ Vermeulen R *et al.* The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*, 367, 2020: 392-96.

¹⁰ Price E *et al.* Merging the exposome in an integrated framework for "omic" sciences. 2021: <https://doi.org/10.5281/ZENODO.5363305>.

¹¹ EU Chemical Strategy for Sustainability: <https://ec.europa.eu/environment/pdf/chemicals/2020/10/Strategy.pdf>

¹² European Strategy Forum on Research Infrastructures

européenne EIRENE¹³ et France Exposome (porté par plusieurs instituts ou universités dont l'IRSET¹⁴ à Rennes et le LABRECA¹⁵ à Nantes) pour l'étude de l'exposome chimique. Par ailleurs, des clusters européens comme le cluster des programmes exposome européens EHEN¹⁶ et le Partenariat pour l'évaluation des risques chimiques (PARC) pourront répondre en partie à ces besoins. D'autres infrastructures européennes peuvent aussi contribuer. Il semble cependant nécessaire qu'un programme Exposome identifie les contributions venant des infrastructures existantes ou en gestation et, en pointant les manques, propose la création de nouvelles infrastructures.

Intégrer les changements globaux dans le cadre de l'exposome

Il est ahurissant de voir que les communautés scientifiques qui s'intéressent à la crise climatique, à la biodiversité et celles qui s'intéressent à l'exposome sont assez distinctes. Or ce que ces changements globaux vont apporter, ce sont principalement des modifications des expositions (chaleur, pollution, maladies à vecteurs, pollens, zoonoses¹⁷, etc.) ; par exemple, le changement climatique influencera la propagation des zoonoses et la vulnérabilité des populations vis à vis des produits chimiques. Il est donc impératif que la vision de l'exposome des années à venir englobe ces changements globaux et les intègre avec les facteurs actuellement étudiés par les chercheurs du champ environnement et santé. On entre ainsi dans une vision planétaire du champ environnement santé telle qu'elle a été définie dans la déclaration d'Helsinki¹⁸.

Développer des objectifs scientifiques précis

Le champ de l'exposome souffre à présent du développement insuffisant de différents champs thématiques ou méthodologiques qui lui sont pourtant essentiels. Nous citerons ici ceux qui nous semblent les plus importants pour la prochaine décennie.

Renforcer les liens entre expologie, épidémiologie et toxicologie. Ces liens existent déjà mais devraient se développer de manière considérable. En effet, ils permettront d'agréger les voies d'exposition aux facteurs environnementaux à partir de sources multiples et les voies biologiques menant à un phénomène toxique. Cette intégration de plusieurs champs disciplinaires est susceptible d'améliorer les liens de causalité et de soutenir ainsi la décision publique.

Promouvoir la bioinformatique. S'il est nécessaire que la toxicologie expérimentale se focalise de plus en plus sur des méthodes alternatives à l'expérimentation animale, il ne sera possible d'avancer rapidement dans la prédiction des impacts des dizaines de milliers de substances chimiques (et d'autres « stressseurs » environnementaux) sans un développement de méthodes de bioinformatique et de l'intelligence artificielle tant du point de vue de la réactivité chimique que des mécanismes d'action biologiques. Ces approches sont susceptibles d'améliorer considérablement la prédictivité à de multiples échelles. Elles seront aussi essentielles pour caractériser les effets des mélanges de substances les plus pertinents et d'en prédire les effets néfastes.

Comprendre la dimension temporelle et les effets des co-expositions. Le défi le plus important que confronte le champ environnement et santé est la compréhension des effets à long terme et l'impact des co-expositions. Concernant les effets des co-expositions (ou effets cocktails), les approches bio-informatiques (décrites ci-dessus) et biostatistiques seront d'une aide considérable pour les caractériser et prédire leurs impacts toxiques. Concernant les effets à long terme, ils ont des profils

¹³ Environmental Exposure Assessment Research Infrastructure

¹⁴ Institut de recherche en santé, environnement et travail

¹⁵ LABORatoire d'Étude des Résidus et Contaminants dans les Aliments

¹⁶ European Human Exposome Network

¹⁷ Une zoonose est une maladie infectieuse qui passe de l'animal à l'homme

¹⁸ Halonen JJ *et al.* The Helsinki Declaration 2020: Europe that protects. *Lancet Planet. Health*, 4, 2020: e503-5.

divers et des mécanismes distincts : dans certains cas, ils nécessitent la répétition des expositions (tabagisme), dans d'autres ils sont liés à la persistance des substances toxiques dans l'organisme (dioxines), enfin, le profil qui soulève le plus d'intérêt ces derniers temps est celui d'une toxicité différée selon lequel une exposition de courte durée pendant une période de vulnérabilité (période fœtale) conduit à une modification de la programmation telle qu'elle se traduit par une augmentation du risque de pathologie bien plus tard dans la vie de l'organisme, voire dans celle de sa descendance. Une grande ambition des spécialistes de l'exposome est de mieux comprendre les mécanismes à la base de ce dernier profil que l'on voit pour des expositions aux perturbateurs endocriniens, aux déséquilibres nutritionnels ou aux stress de tout genre.

Développer l'épigénotoxicité. L'épigénétique est la science qui étudie les modifications d'expression des gènes héréditaires d'une cellule mère à une cellule fille, sans altération de leur séquence, à la différence de la génétique. Les régulations de l'épigénome (méthylation de l'ADN, modifications des histones, ARN de petite taille) sont fortement influencés par divers stress de l'exposome (du produit chimique au stress nutritionnel) et fournissent des mécanismes probables pour expliquer les effets de la programmation à long terme¹⁹. En effet, les modifications de l'épigénome sont héréditaires d'une cellule à une autre et relativement stables dans le temps (bien que potentiellement réversibles en fonction de l'environnement). Elles pourraient expliquer les effets de programmation décrites ci-dessus. Ces régulations sont essentielles parce qu'elles fournissent non seulement un mécanisme des effets à long terme (éventuellement transgénérationnels) mais aussi des biomarqueurs reflétant une exposition et pouvant dans certains cas en prédire les impacts. Des recherches intensives dans ce domaine devraient nous permettre de confirmer ou pas les promesses de l'épigénétique, et dans le premier cas, fournir des tests simples et prédictifs.

S'ouvrir à la médecine clinique. De même que la génomique est devenue un élément essentiel de la médecine clinique, on peut penser que l'exposomique aura le même sort. Intégrer l'exposome dans la pratique clinique est possible si les arguments en faveur de son impact pathologique sont renforcés et si l'éducation du personnel soignant accompagne ce développement. Cette intrusion de l'exposome se fera sans doute en premier dans la médecine du travail (exposome professionnel) déjà sensibilisée à l'impact des stress sociaux et chimiques, et progressivement dans les champs de la maternité et de la reproduction, de la néonatalogie et de la pédiatrie et dans des spécialités comme la pneumologie. Elle devrait s'étendre à l'ensemble des spécialités. Il est vrai qu'une telle pénétration a déjà eu lieu de manière ponctuelle, mais l'objectif est de favoriser sa généralisation et sa systématisation.

Explorer la traduction biologique des facteurs psycho-sociaux. Dès ses premières définitions, l'exposome a intégré les expositions de nature sociales et psychologiques. On pourrait même penser que les inégalités sociales constituent le socle sur lequel des inégalités d'exposition environnementale vont se greffer et conduire à ce qui est communément appelé l'injustice environnementale (Vineis et Barouki, soumis). L'objectif à présent est de préciser et mieux comprendre les impacts sociaux et psychologiques et comment ils s'intègrent et interagissent avec d'autres expositions. Cela passe entre autres par la traduction en termes de voies biologiques des impacts des expositions de nature sociale et psychologiques et l'exposome fournit un cadre adéquat dans cet objectif.

Servir la santé publique et la réglementation

Le concept d'exposome aura des impacts importants en santé publique et devrait améliorer la prévention et la précaution en les rendant plus précises et plus robustes. Certains impacts seront de long terme mais d'ores et déjà nous pouvons dégager les conséquences suivantes.

¹⁹ Barouki R *et al.* Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity. *Environ. Int.* 114, 2018: 77-86.

Sur le plan de la réglementation, la prise en compte des mélanges des substances chimiques doit être envisagée. D'ores et déjà, nous savons que pour les substances ayant le même mode d'action, l'addition des doses avec des facteurs d'équivalence est l'approche la plus raisonnable. La possibilité de rajouter un facteur supplémentaire de correction dans le calcul des valeurs limites sanitaires (MAF pour Mixture Assessment Factor) est à envisager aussi²⁰. D'autres approches pourront aussi être étudiées. Un autre aspect qui peut intéresser la réglementation est la prise en compte des populations vulnérables dans les décisions sanitaires ainsi que l'intégration des données toxicologiques et des données nutritionnelles.

Les consommateurs doivent être aidés dans leur choix des produits ou aliments achetés. Pour cela un score similaire au nutriscore doit être envisagé pour tenir compte soit de l'exposome de manière large (exposcore) soit de la toxicité des substances chimiques (toxiscore). La mise en pratique de ces scores peut se faire par étapes en fonction des données scientifiques et des études de réalisation qui devraient démarrer rapidement. Par rapport au toxiscore, l'exposcore intégrerait les impacts toxiques et les coûts environnementaux (ex : empreintes carbone ou plastiques) et pourrait éventuellement tenir compte du nutriscore pour les aliments. Ces différentes options doivent faire l'objet d'études de réalisation.

La communication des risques environnementaux peut encore s'améliorer. Pour l'exposome, cette communication devrait prendre en compte l'ensemble des bienfaits et risques d'un aliment ou un produit de consommation. Il est en effet déroutant pour le grand public d'entendre des recommandations qui peuvent paraître contradictoires (recommandation de 5 fruits et légumes par jour et risques des pesticides). Cela souligne les besoins de faire dialoguer science et société par exemple au travers des sciences participatives qui peuvent contribuer à une meilleure information du public. La science de la communication et de la médiation scientifique est particulièrement utile dans le champ environnement et santé.

²⁰ Drakvik E *et al.* Statement on advancing the assessment of chemical mixtures and their risks for human health and the environment. *Environ. Int.*, 134, 2020: 105267.