

L'exposome représente l'ensemble des expositions couvrant la vie entière qui peuvent influencer la santé humaine. Il comprend les expositions physiques extérieures, le contexte psycho-social et les régulations du milieu intérieur. Ce nouveau concept englobe l'ensemble des facteurs de risque d'origine non génétique. De nouvelles méthodologies à large spectre (les « omiques ») permettent d'aborder, du moins partiellement, les différentes composantes de l'exposome. À titre d'illustration, l'étude des effets toxiques de tous les mélanges possibles de tous les produits chimiques de notre environnement n'est pas faisable de manière systématique. En revanche, si l'on aborde la question d'un point de vue mécanistique, le nombre de voies de toxicité biologiques est beaucoup plus limité et il est envisageable d'étudier les interactions entre ces différentes voies. Dans tous les cas de figure, il s'agit d'un grand défi scientifique pour les années à venir.



Environnement et santé : la combinatoire des expositions

Robert Barouki

Inserm UMR-S 1124, Centre Universitaire des Saints Pères, Université Paris Descartes, Paris. Service de Biochimie Métabolomique et Protéomique, Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, France. robert.barouki@parisdescartes.fr

Dans l'histoire d'une science, il y a des moments qui marquent une forme de rupture, une prise de conscience de progrès imminents. Ces moments sont souvent associés à des progrès techniques qui rendent possible ce qui ne l'était pas auparavant.

L'EXPOSOME, UN NOUVEAU CONCEPT

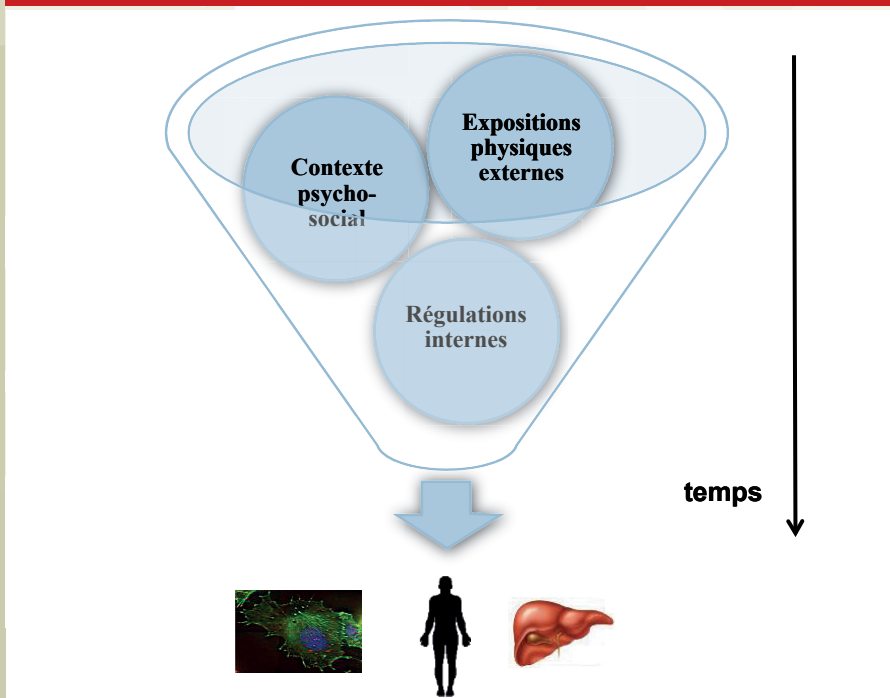
C'est ainsi que le développement des méthodes de biologie moléculaire dans les dernières décennies du siècle dernier a rendu envisageable l'identification de la séquence du génome humain et son organisation, ce qui a ouvert la voie à la formi-

dable révolution génétique que nous avons connue en ce début du XXI^e siècle. Mais parfois ces moments de rupture sont avant tout le fait de l'introduction d'un concept unificateur qui trace une feuille de route tout en s'appuyant aussi sur des avancées techniques. C'est un peu ce qui se passe avec le concept d'exposome, introduit par Chris Wild en 2005 puis développé par d'autres [1, 2].

Ce concept embrasse une vision réellement multidimensionnelle de la relation entre environnement et santé. D'abord, il rappelle la situation de l'homme dans son environnement et le rôle de cet environnement comme déterminant du bien-être

et de la santé de l'homme. Il s'agit là de mettre en évidence les expositions de nature chimique, physique ou biologique. Ce concept va au-delà puisqu'il englobe aussi le contexte psychologique et socio-économique. L'environnement est vu à la fois sous son angle physique et psycho-social. Ce concept introduit une autre dimension, celle du temps, puisqu'il insiste sur l'importance d'évaluer les expositions sur la vie entière (peut-être même au-delà si on inclut la vie des gamètes). Mais le caractère multidimensionnel de ce concept est encore plus marqué, puisqu'il se place du point de vue des organes, voire des cellules cibles. Pour un organe donné, l'environnement

Figure 1. Composantes de l'exposome. L'exposome comprend les expositions physiques externes, le contexte psychologique et socio-économique et le milieu intérieur dans lequel baignent les organes et les cellules. La dimension temporelle, fondamentale, est aussi représentée.



n'est pas seulement ce qu'on appelle l'environnement extérieur, mais aussi le milieu intérieur qui subit les influences multiples : expositions externes bien entendu, mais aussi celles dues aux microbiotes¹ notamment intestinal, régulations métaboliques physiologiques et pathologiques, médicaments, stress inflammatoire, etc. Dans ces conditions, l'exposome du cerveau n'est pas tout à fait identique à celui de l'intestin ou du foie. Cette vision est résumée dans la *Figure 1*.

LES SOURCES DU CONCEPT D'EXPOSOME

Le concept d'exposome est la résultante de plusieurs observations et préoccupations apparues quelque temps auparavant. Il y a d'abord l'évolution de la toxicologie avec les nouveaux paradigmes introduits par les perturbateurs endocriniens (PE). Ces composés très divers qui sont des pesticides, des plastifiants, des polluants organiques persistants, des médicaments ou tout simplement des molécules naturelles des plantes et des champignons agissent de manière subtile en perturbant les régulations physiologiques de l'organisme. Leur mode de toxicité est bien dif-

férent de toxiques plus directs comme les agents mutagènes et génotoxiques. Certains PE agissent à des doses faibles [3, 4], mais la découverte la plus radicale a été la mise en évidence de la vulnérabilité de certains stades de développement à l'action de ces composés. Ainsi une exposition pendant le stade fœtal est susceptible d'engendrer des effets pathologiques à l'âge adulte. C'est ce qu'on appelle une toxicité différée par programmation [5]. Le cas le plus emblématique est celui des distilbène, puisque le traitement de femmes par ce médicament pendant leur grossesse se traduit par l'apparition de cancers gynécologiques à l'âge adulte chez les filles et des anomalies du système reproducteur chez les filles et les garçons de ces femmes. Il existe aussi des arguments suggérant des effets chez les petits-enfants. Expérimentalement, plusieurs études ont montré des effets transgénérationnels des PE dont les mécanismes encore méconnus sont en cours d'analyse [6, 7]. Cet exemple des PE illustre bien la dimension temporelle qui est au cœur du concept d'exposome.

Une autre préoccupation a révélé la nécessité d'un cadre conceptuel nouveau. L'essentiel des travaux en santé-environnement a consisté à associer un contaminant, souvent chimique, à un mécanisme toxique et une pathologie. Or ce type de

situation (un contaminant, un effet) est rarissime et ne reflète pas la réalité des expositions qui sont souvent multiples et complexes. Même si l'on reste dans le cadre simple des contaminations chimiques, on peut vite se rendre compte de la difficulté d'appréhender cette question. En effet, nous disposons de tests permettant de mesurer les effets toxiques d'une multitude de composés et éventuellement de mélanges de composés. Mais l'univers chimique est vaste et on peut estimer à plus de 100 000 le nombre de produits chimiques disponibles en quantité suffisante (en se référant aux déclarations des industriels à l'Agence européenne des agents chimiques dans le cadre du protocole REACH²). Un calcul rapide montre que le nombre de combinaisons possibles à 2, 3, 4 ou n composés est impressionnant et bien au-delà des capacités analytiques. Dans ces conditions, les approches massives et frontales sont impossibles et il faut trouver d'autres moyens. Un beau défi pour ceux qui aiment la science créative et dont nous discuterons plus loin.

LES AVANCÉES TECHNOLOGIQUES

Le caractère multidimensionnel de l'exposome impose la recherche de marqueurs capables de le mettre en évidence, notamment dans le cadre d'études de cohortes de patients. C'est ce qui se fait dans le cadre de 3 projets européens sur l'exposome, HEALS, HELIX et EXPOsOMICS. Les avancées techniques ont été d'une très grande utilité. D'abord parce qu'il est maintenant possible de doser différents contaminants chimiques avec une spécificité et une sensibilité inégalées. Mais surtout les méthodes appelées « omiques » capables d'évaluer quantitativement le transcriptome (l'ensemble des ARNm), le protéome (l'ensemble des protéines), le métabolome (l'ensemble des métabolites et des petites molécules) voire l'adductome (l'ensemble des adduits aux protéines ou à l'ADN) fournissent des informations qui intègrent les effets des facteurs d'exposition externes combinés

2. *Registration, Evaluation, Authorization and restriction of Chemicals (REACH)* : règlement européen (2006) qui crée un système unique pour tous les pays de l'Union européenne d'enregistrement, d'évaluation et d'autorisation des substances chimiques.

aux facteurs internes. D'autres méthodes à large spectre permettant d'évaluer les marqueurs épigénétiques sont apparues plus récemment et sont très pertinentes pour l'analyse de l'exposome. L'épigénétique recouvre les modifications du contexte génomique, sans changement de séquence, influençant les régulations de l'expression génique, héréditaires et potentiellement réversibles. Elles se distinguent des modifications génétiques qui affectent la séquence de l'ADN. Les marqueurs épigénétiques comprennent la méthylation de l'ADN, les modifications des histones³ et l'expression de petits ARN régulateurs. Tous sont évaluables à large échelle. L'ensemble des méthodes « omiques », qui mesurent les taux des différents composants de l'organisme, permet d'avoir une description en termes moléculaires de l'état physiologique à un moment donné. D'autres méthodes sont aussi très utiles pour évaluer un état physiologique, notamment l'imagerie qui a fait de grands progrès récemment. En termes d'expositions, des avancées ont été réalisées dans le domaine des capteurs ou détecteurs (« sensors ») ambulants capables de mesurer différentes constantes physiques, des données de mobilité, des données géographiques, fournissant ainsi des indicateurs très utiles et très complémentaires des autres marqueurs. De plus, il est possible d'intégrer l'ensemble de ces données grâce à des modèles mathématiques et aux approches de biologie systémique.

CONVERGENCES MOLÉCULAIRES DE DIFFÉRENTS STRESS

Ce qui est critique dans le concept d'exposome est d'intégrer des facteurs de risques de nature très différente. On peut d'abord se poser la question de notre capacité à le faire ; comment par exemple évaluer la combinaison d'un stress psychologique avec l'exposition à un contaminant chimique ? Cette intégration est devenue envisageable grâce à notre capacité à décrire l'état d'un organisme de manière très détaillée sur le plan moléculaire. De plus, les agressions de toute nature (psychologiques, exposition à des contaminants, etc.) se traduisent par une réaction de l'orga-

nisme que l'on appelle un stress. Ces stress ont une traduction moléculaire dans l'organisme que l'on peut espérer déceler par les technologies « omiques » et il devient ainsi envisageable d'étudier les interactions entre différents stress en se focalisant sur telle ou telle méthodologie. Pour illustrer ces notions, focalisons-nous sur l'épigénétique. L'intérêt pour la toxicité différée des contaminants chimiques ou celle d'autres stress a poussé de nombreux chercheurs à étudier les effets épigénétiques de ces contaminants. En effet, puisque les modifications épigénétiques étaient transmissibles d'une cellule mère à une cellule fille, elles pourraient altérer le programme d'expression génique, cette altération ne se révélant que lorsque d'autres conditions physiologiques ou pathologiques sont réunies. Elles pourraient donc expliquer des effets différés et une toxicité par programmation. Depuis quelques années, de très nombreux exemples existent, montrant que des contaminants pouvaient modifier différents marqueurs épigénétiques, notamment la méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs des gènes ou l'expression des micro-ARN [8]. Il n'y a donc plus de doute que le stress chimique a des effets épigénétiques. Par ailleurs, d'autres chercheurs ont montré que des stress d'une toute autre nature pouvaient aussi s'accompagner de modifications épigénétiques. Ainsi Moshe Szyf a montré que des individus maltraités pendant leur enfance avaient un profil de méthylation de l'ADN différent de celui d'autres individus, suggérant qu'un stress psychologique pouvait se traduire par un profil épigénétique particulier relativement durable [9]. Les conséquences sanitaires ou comportementales de ces modifications ne sont cependant pas connues. Ces travaux montrent que différents stress peuvent conduire à des modifications de l'épigénome et qu'il sera possible en analysant ces marqueurs d'avoir un moyen d'aborder les interactions entre ces stress.

ABORDER LA QUESTION DES MÉLANGES PAR LES MÉCANISMES

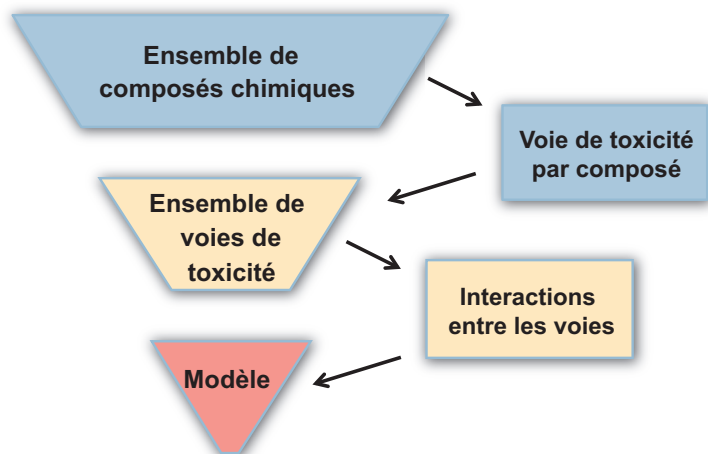
Nous avons vu qu'une des questions qui a motivé la réflexion sur l'exposome est celle des mélanges de contaminants chimiques.

Pour repositionner le problème, rappelons qu'étant donné le nombre de produits chimiques, il est impossible d'étudier les effets de toutes les combinaisons possibles de composés chimiques. On peut toujours étudier les effets de tel ou tel mélange que l'on estime pertinent, par exemple les effets de certains aliments contaminés ou d'une eau contaminée, mais cela ne nous donnera pas de capacité prédictive pour un nouveau mélange. Il est donc nécessaire de réduire la complexité de cette question en réduisant le nombre de composantes à étudier. C'est là qu'une approche mécanistique prend tout son sens. En effet, il existe un nombre limité de mécanismes de toxicité, quelques dizaines sans doute. Ces mécanismes sont identifiables grâce à une série de tests plus ou moins compliqués. On peut soit suivre une approche de biologie systémique intégrant différentes méthodologies « omiques » pour identifier les voies de toxicité principales activées par un contaminant, soit réaliser des tests simples (activation de récepteurs, de voies de signalisation, etc.), ce qui permet de tester rapidement des milliers de produits chimiques. C'est ce qui se passe aux États-Unis dans le cadre du programme Tox 21 (issu d'un rapport célèbre sur la Toxicité au XXI^e siècle), mais aussi ToxCast et d'autres. Grâce à ces tests assez rapides, il sera possible d'attribuer à un produit chimique un ou plusieurs mécanismes principaux de toxicité. Plutôt que d'étudier toutes les combinaisons possibles de produits chimiques, il sera plus judicieux d'étudier les interactions entre les quelques dizaines de voies de toxicité (Figure 2). Sans être simple, cette approche semble au moins envisageable dans le cadre d'un effort international.

Il existe un cas particulier de mélanges de produits chimiques ayant le même mécanisme d'action. Ce cas est en fait connu depuis longtemps concernant les polluants organiques persistants ayant les mêmes effets que la dioxine. Pour évaluer l'effet toxique d'un tel mélange, il est nécessaire de faire la somme des doses de chacun des polluants, chaque dose

3. Protéines situées à l'intérieur du noyau des cellules, qui permettent la compaction de l'ADN.

Figure 2. Approche mécanistique de l'étude des mélanges. Le nombre de produits chimiques étant très important, il est difficile de tester tous les mélanges possibles de n composés. L'approche mécanistique consiste à déterminer les mécanismes d'action des produits chimiques, d'identifier un nombre limité (quelques dizaines) de voies de toxicité et d'étudier ensuite les interactions entre ces voies pour formuler un modèle prédictif global. Ce type d'approche nécessite un effort international.



étant corrigée par un facteur rendant compte de l'activité intrinsèque de chaque polluant (facteur d'équivalence). Des travaux récents sur des pesticides anti-androgéniques ont montré que l'additivité des doses était aussi la méthode la mieux indiquée pour évaluer la toxicité de tels mélanges [10]. Cela a des conséquences pratiques sur le calcul de seuils de sécurité que nous ne discuterons pas ici. Lorsque les composés chimiques ont des mécanismes distincts, les mélanges peuvent révéler des effets additifs, non additifs, synergiques voire antagonistes.

DES MATHS, DES MODÈLES ET DE L'ESPOIR

L'approche décrite ci-dessus pourra répondre à la question des expositions simultanées à plusieurs produits chimiques. Mais il ne faut pas oublier le facteur temps. Il est possible, voire probable, que des expositions successives ne soient pas équivalentes à une exposition simultanée. De même, l'ordre des expositions peut avoir son importance. Ainsi, la combinatoire (terme emprunté un peu facilement aux mathématiques) des expositions, outre la

dimension représentée par sa composition, a une dimension temporelle encore difficile à évaluer. La complexité d'une question comme celle des expositions multiples nécessite des concepts nouveaux, de nouvelles méthodologies mais aussi une capacité de modélisation mathématique. Elle est éminemment multidisciplinaire et elle nécessite des efforts à l'échelle internationale aussi importants que ceux du génome humain, du cerveau humain, du climat, etc. C'est un grand et beau défi pour la recherche en santé publique.

RÉFÉRENCES

- [1] Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 ; 14 : 1847-50.
- [2] Rappaport SM, Smith MT. Environment and disease risks. *Science* 2010 ; 330 : 460-1.
- [3] Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic trans-generational actions of endocrine disruptors. *Reprod Toxicol* 2011 ; 31 : 337-43.
- [4] Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, Shioda T, Soto AM, Vom Saal FS, Welshons WW, Zoeller RT, Myers JP. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocr Rev* 2012 ; 33 : 378-455.
- [5] Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: Implications for research and public health. *Environ Health* 2012 ; 11 : 42.
- [6] Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C. Epigenetic trans-generational actions of endocrine disruptors. *Reprod Toxicol* 2011 ; 31 : 337-43.
- [7] Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007 ; 4 : 253-62.
- [8] Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet* 2012 ; 13 : 97-109.
- [9] Provençal N, Suderman MJ, Guillemin C, Vitaro F, Côté SM, Halllett M, Tremblay RE, Szyf M. Association of childhood chronic physical aggression with a DNA methylation signature in adult human T cells. *PLoS One* 2014 ; 9 : e89839.
- [10] Kortenkamp A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 (suppl 1) : 98-105.

PRÉSENTATION DE L'INSTITUT DE RECHERCHE EN SANTÉ PUBLIQUE

L'Institut de Recherche en Santé Publique (IReSP) est un groupement d'intérêt scientifique créé en 2007 par une convention entre 23 partenaires, acteurs de la recherche en Santé Publique (voir ci-dessous). Son objectif général est de constituer une communauté scientifique de taille internationale capable de répondre au développement souhaité de la recherche en Santé Publique et de contribuer aux nouveaux dispositifs mis en place par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique. Pour atteindre cet objectif, le GIS-IReSP s'appuie sur une mutualisation des compétences et des moyens de ses partenaires. Le GIS-IReSP est dirigé par Jean-Paul Moatti, professeur en économie de la santé.

Les domaines de recherche soutenus sont les suivants :

- Fonctionnement du système de santé

- Politiques publiques et santé
- Interaction entre les déterminants de la santé

Les modalités d'actions du GIS sont :

- Lancement d'appels à projets ciblés
- Aide à l'émergence d'équipes de recherche
- Mutualisation d'outils pour la recherche en Santé Publique
- Constitution de groupes de travail sur des sujets émergents
- Aide à la mise en place et à l'exploitation de grandes enquêtes et de grandes bases de données
- Valorisation et communication

Afin de pallier le manque de visibilité des résultats de la recherche en Santé Publique en France, l'IReSP a décidé de créer ce bulletin trimestriel à large diffusion

intitulé *Questions de Santé Publique*. Chaque trimestre, un sujet de recherche en Santé Publique intéressant le grand public est traité par un chercheur.

LES PARTENAIRES DE L'IReSP

Ministères (Ministère de la Santé [DGS et DREES], Ministère délégué à la Recherche), Opérateurs de la recherche en Santé Publique (CNRS, Inserm, IRD, INED, EHESP, UDESA, CPU, Institut Pasteur, CNAM, Sciences Po), Agences et opérateurs de la Santé Publique (InVS, HAS, ANSM, ANSES, EFS, ABM, INPES, INCa), Organismes de protection sociale (CNAMTS, RSI, CNSA).

Site internet : www.iresp.net

Cet article ainsi que les précédents numéros de *Questions de Santé Publique* sont téléchargeables sur le site internet de l'IReSP : www.iresp.net