



Université de Paris



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

L'exposome, une vision intégrée de l'impact de l'environnement sur le bien-être et la santé

Paris
Hôtel de l'Industrie
Le 16 Décembre 2021

Robert Barouki
INSERM UMR-S 1124
Toxicologie Pharmacologie et Signalisation Cellulaire
Service de Biochimie MP Hôpital Necker Enfants malades
Université de Paris

- ✓ **introduction**
- ✓ **l'exposome**
- ✓ **les perturbateurs endocriniens**
- ✓ **la crise planétaire**

Définitions

Environnement

✓ définition très large :

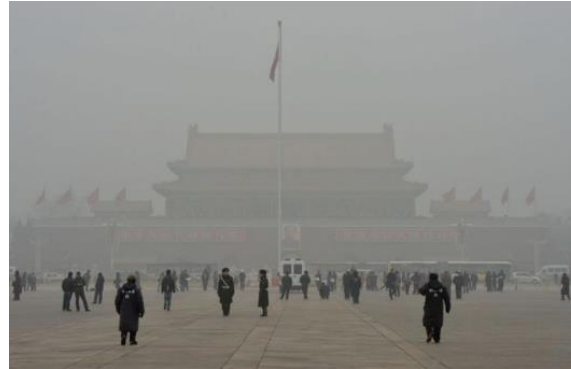
Environnement = tout ce qui n'est pas génétique
inclut comportement, alimentation, tabagisme actif, alcool ...

✓ définition plus restrictive:

Environnement = essentiellement ce qui est subi
pollution, tabagisme passif, contamination alimentaire...

Selon la définition, la part de l'environnement en pathologie
change considérablement

Il n'y a pas que du mauvais dans l'environnement



Santé

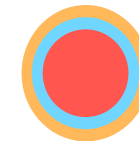
La santé est la vie dans le silence des organes
(René Leriche, 1937)



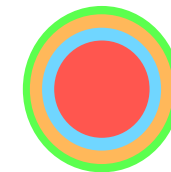
La santé est un état de complet bien-être physique, mental et social et ne consiste pas seulement en une absence de maladie et d'infirmité (*Préambule de 1946 à la constitution de l'Organisation Mondiale de la Santé*)



Santé Publique: prévention et population



Concept « one world one health » (OMS)



Les différents facteurs environnementaux

- **Environnement chimique: contaminants, air intérieur et extérieur**
- **Environnement physique: radioactivité, ondes électromagnétiques, particules**
- **Déséquilibres alimentaires et énergétiques**
- **Environnement biologiques, toxines, virus, etc.**
- **Stress psychologique, socio-économique**
- **Interactions entre différents facteurs de stress**

Pathologies chroniques liées à l'environnement

- ✓ **Cancers hormono- ou non hormono-dépendants**
- ✓ **Altération de la fertilité; développement du système reproducteur; syndrome de dysgénésie testiculaire**
- ✓ **Maladies Neurologiques: neurodégénératives et développement neurocomportemental**
- ✓ **Obésité, Maladies métaboliques,**
- ✓ **Maladies cardiovasculaires et respiratoires**
- ✓ **Maladies autoimmunes; Allergies**
- ✓ **Maladies du développement**

La part des facteurs de risques

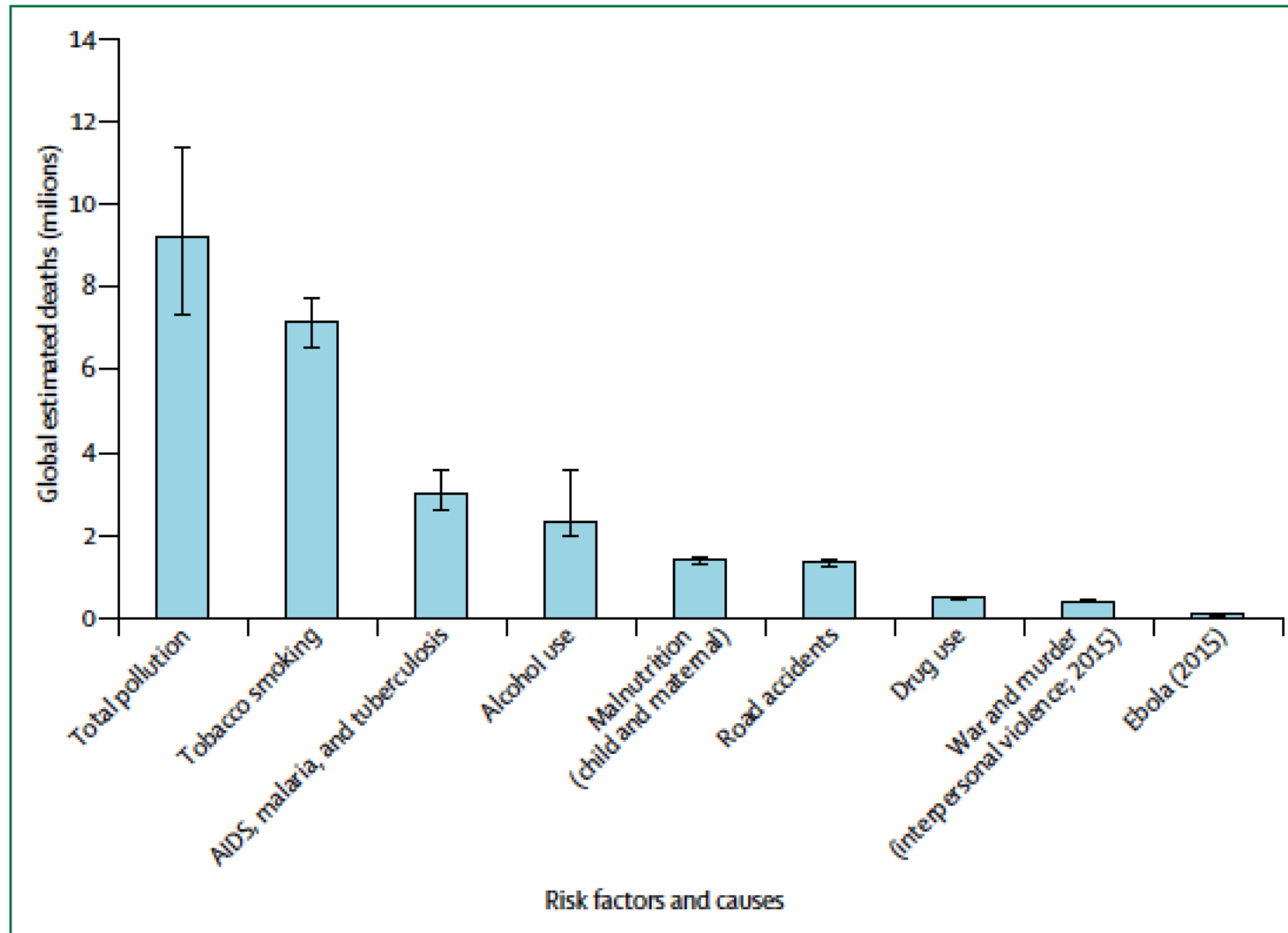
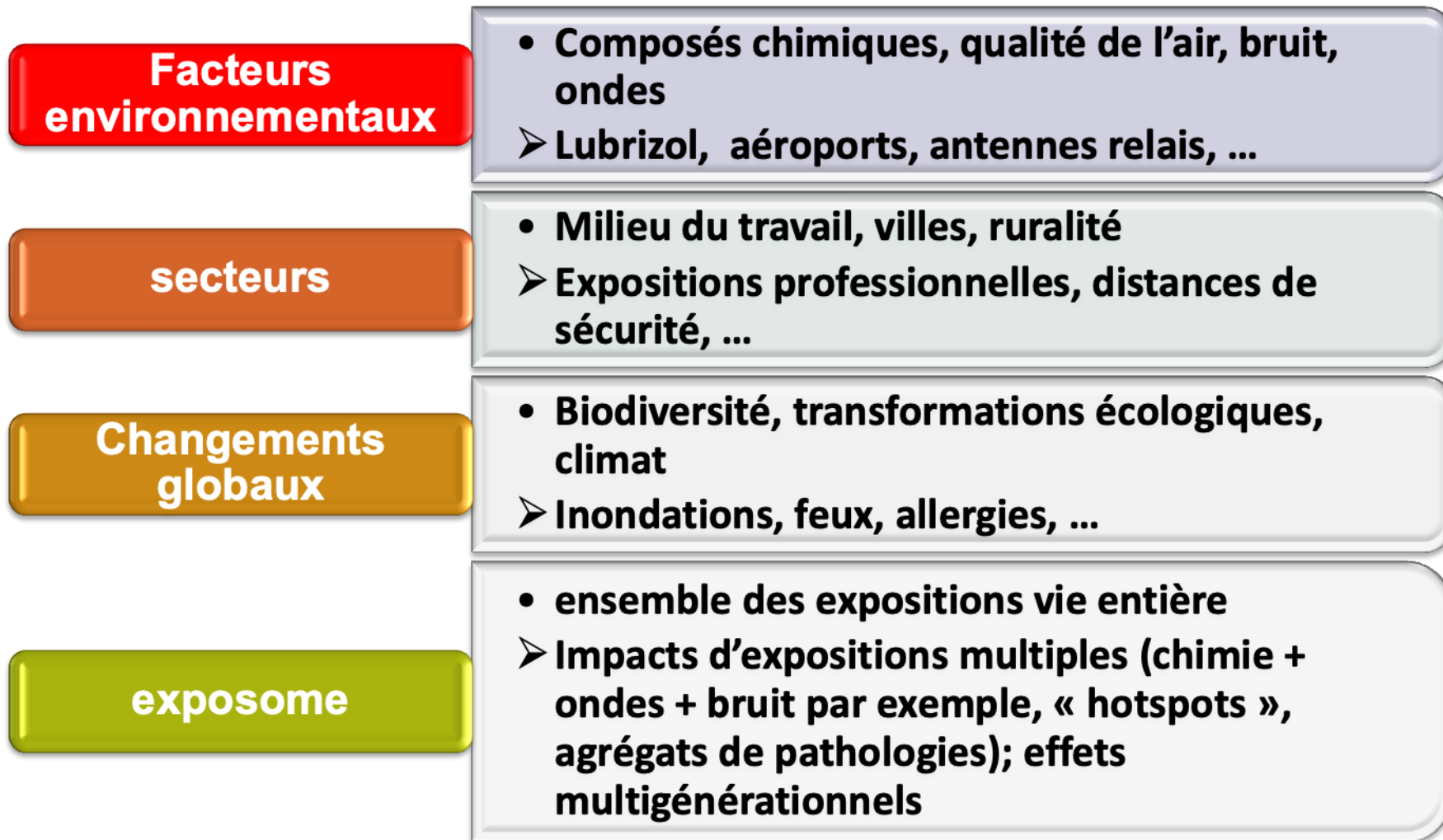


Figure 5: Global estimated deaths by major risk factor and cause, 2015
Using data from the GBD Study, 2016.⁴¹

Classifications des contextes des expositions



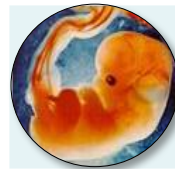
L'exposome

Exposome: première définition

La vision “Wild”

Wild

- **toutes les expositions environnementales tout au long de la vie** dès la conception; comprend les expositions externes, les processus internes et le comportement

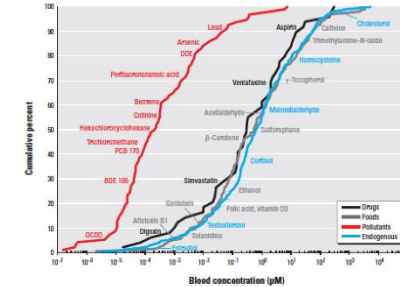


Exposome: développement du concept

La vision analytique

Rappaport and Smith

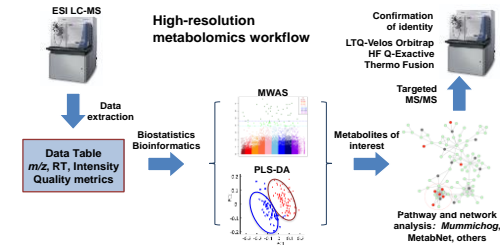
- Toutes les expositions vie entière où l'environnement correspond au **milieu chimique interne**



La vision toxicologique

Miller

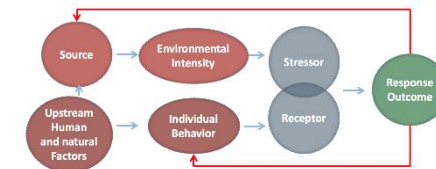
- Les effets cumulés des influences environnementales de toute nature **et les réponses biologiques associées**



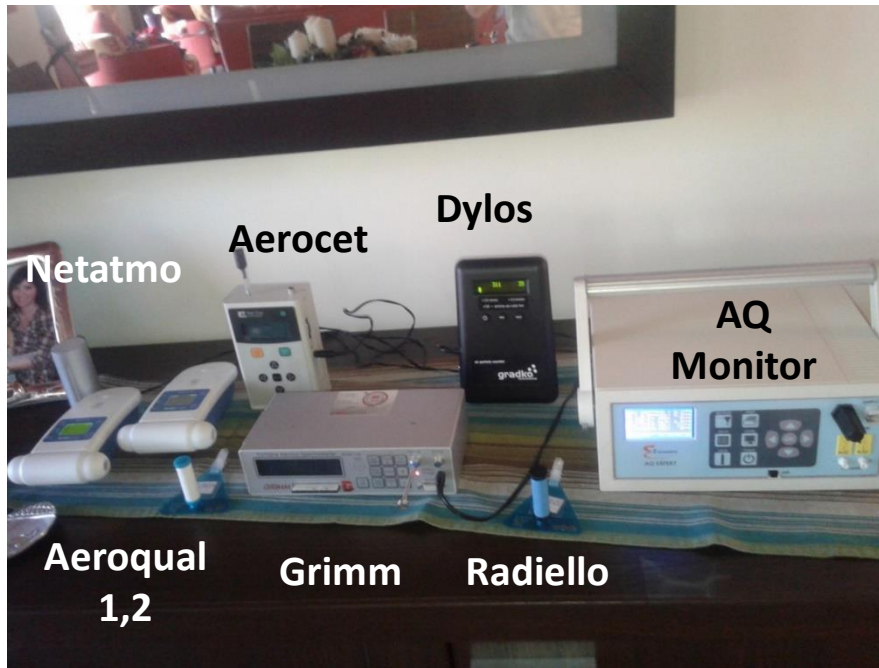
La vision écotoxicologique

NRC Report

- L'éco-exposome décrit les **interactions multidirectionnelles des écosystèmes et des organismes vivants**, notamment les populations humaines



Comment mesurer l'exposome externe?



AQ Monitor	CO ₂ , TVOC, CO, NO ₂ , NO, H ₂ S, HCHO, T, RH, P
Grimm 1.108	PM 0.23-20µm
Aerocet	PM 0.5, 1.0, 5.0, 10µm
Aeroqual 1	NO ₂
Aeroqual 2	O ₃
Radiello Passive Samplers	BTX, Aldehydes
Dylos	PM >0.5 and >2.5 µm
Netatmo	T, RH ,CO ₂ , Noise
Swiffer	Dust

Comment explorer l'exposome et ses conséquences?

Des enquêtes (ex alimentaires, domicile, statut, des matrices emploi-expositions, ...)

Des systèmes d'information géographique

Des capteurs

Des biomarqueurs :

-Contaminant

-Métabolite

-Adduits (Hb, Alb, ADN)

-Omiques...

-Marqueurs physiologiques (AGD)

Un exemple: le projet Heals

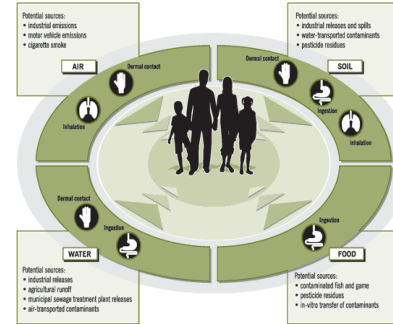
Remote sensing



Environmental sensors



personal sensors



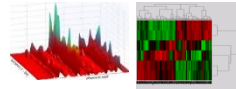
Exposure modelling

Exposure and Effect biomarkers

Human bio-monitoring

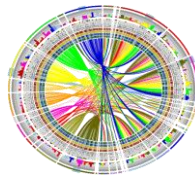


OMICS

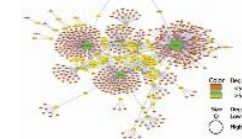


PBTK

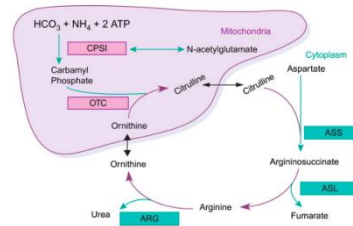
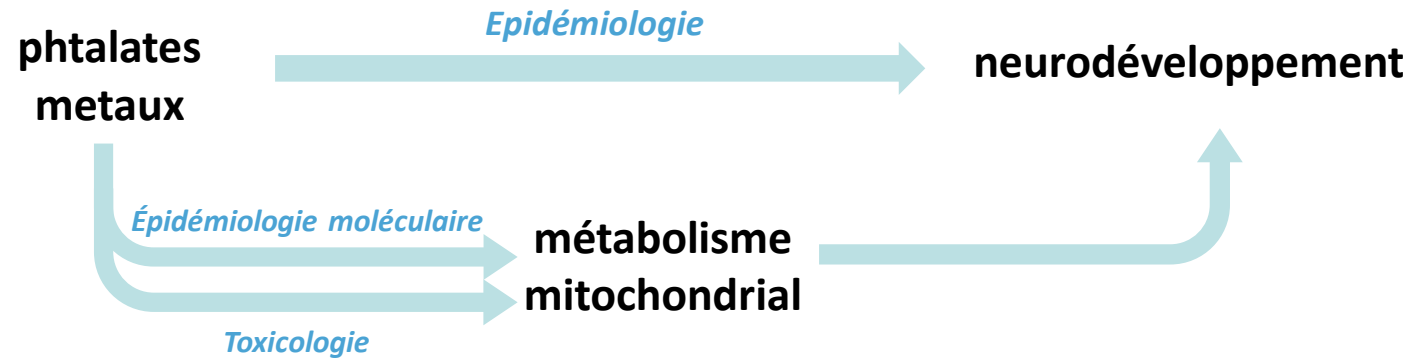
EWAS: Environment wide association studies
GEWIS: Genome-Environment wide interaction studies



Causality: mechanistic studies



Un exemple: le projet Heals



Ce que nous savons sur les substances chimiques

Et ce que nous ne savons pas....

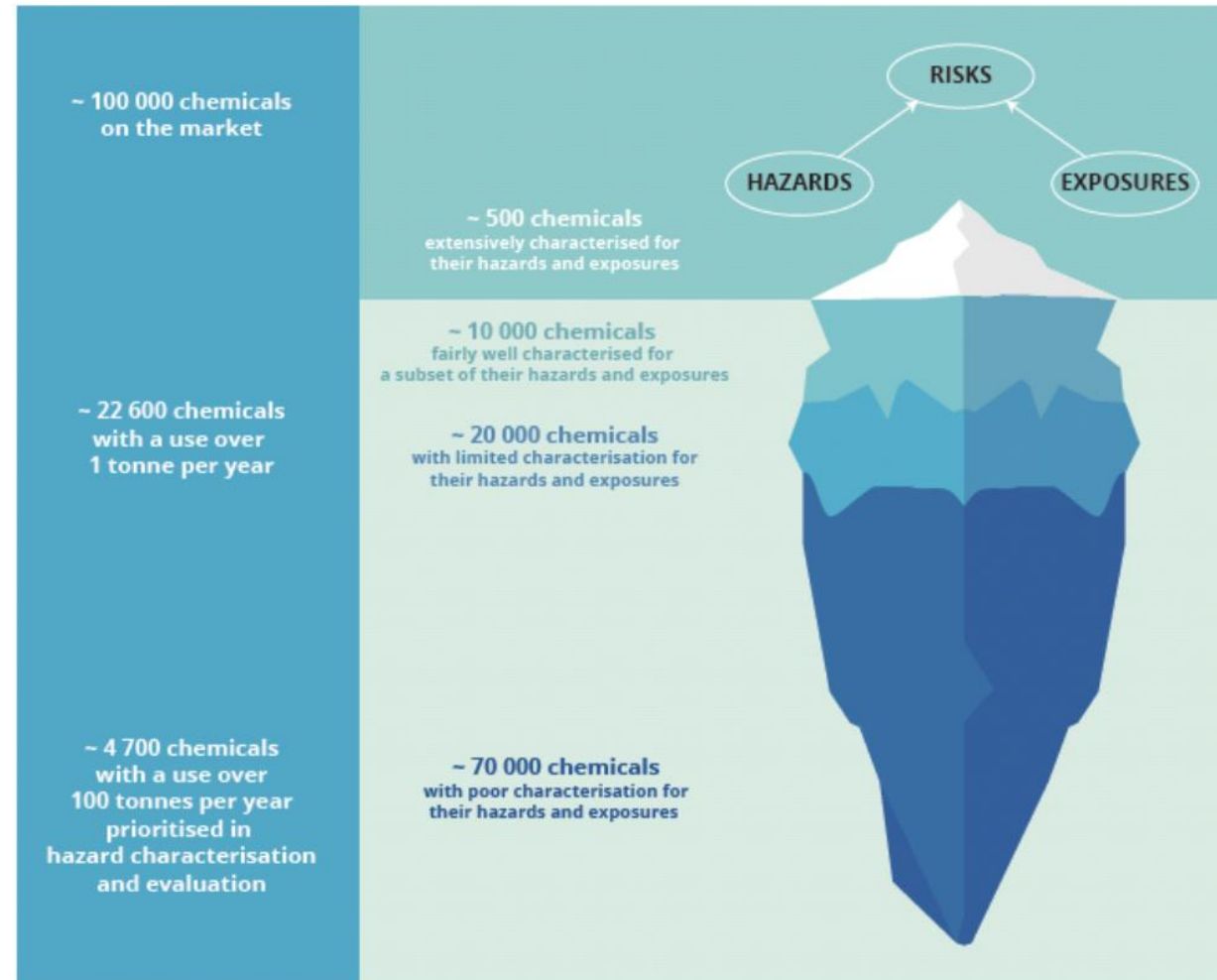


Figure: The unknown territory of chemical risks, EEA⁹⁶

Les perturbateurs endocriniens

Perturbateurs endocriniens écotoxicologie et toxicologie

Carson 1962: « Silent Spring »

Colborn 1991, Wingspread conference

« A large number of man-made chemicals as well as a few natural ones have the potential to disrupt the endocrine system of animals, including humans »

IPCS 2002, OMS 2012

“An *endocrine disruptor* is an exogenous substance or mixture that **alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects** in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations”;

and

“A *potential endocrine disruptor* is an exogenous substance or mixture that possesses properties that might be expressed to lead to endocrine disruption in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations”

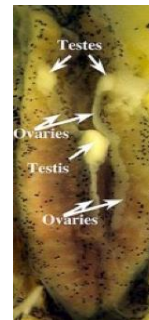
Perturbateurs endocriniens écotoxicologie

premières observations écologiques lacs et étangs contaminés

micropénis chez les alligators



hermaphroditisme chez les amphibiens



Le domaine des PE illustre parfaitement

l'interdépendance des études environnementales et humaines

Perturbation endocrinienne quelques cibles

- ✓ **Hormones et récepteurs des stéroïdes, surtout œstrogènes et androgènes**
- ✓ **Hormones thyroïdiennes: disponibilité**
- ✓ **Récepteurs et transporteurs des neurotransmetteurs**
- ✓ **Signaux à l'interface endocrinologie-métabolisme (PPAR, insuline)**
- ✓ **Signaux impliqués dans le développement (TR, ER,...)**

les nouveaux défis de la Toxicologie

La qualité de l'exploration de **l'exposition**

Le **temps**: répétition, persistance interne, effets différés

La **dose**: relations dose-effet

La pertinence des **modèles** expérimentaux: le respect des 3R

La **vulnérabilité** de certains stades de développement

Les **biais**: facteurs confondants

Les **mélanges**!! Additivité, synergie, antagonisme

L'univers chimique

>100 000

molécules chimiques

Nous n'avons de connaissances que sur quelques milliers de molécules

Un grain de poussière, une particule atmosphérique, la fumée de tabac contiennent des milliers de molécules

Une infinité de mélanges!!

Les effets cocktail

*rien, c'est rien;
2 x rien, c'est presque rien;
mais 3 x rien, c'est déjà quelque chose*

Devos, 19??

effet toxique

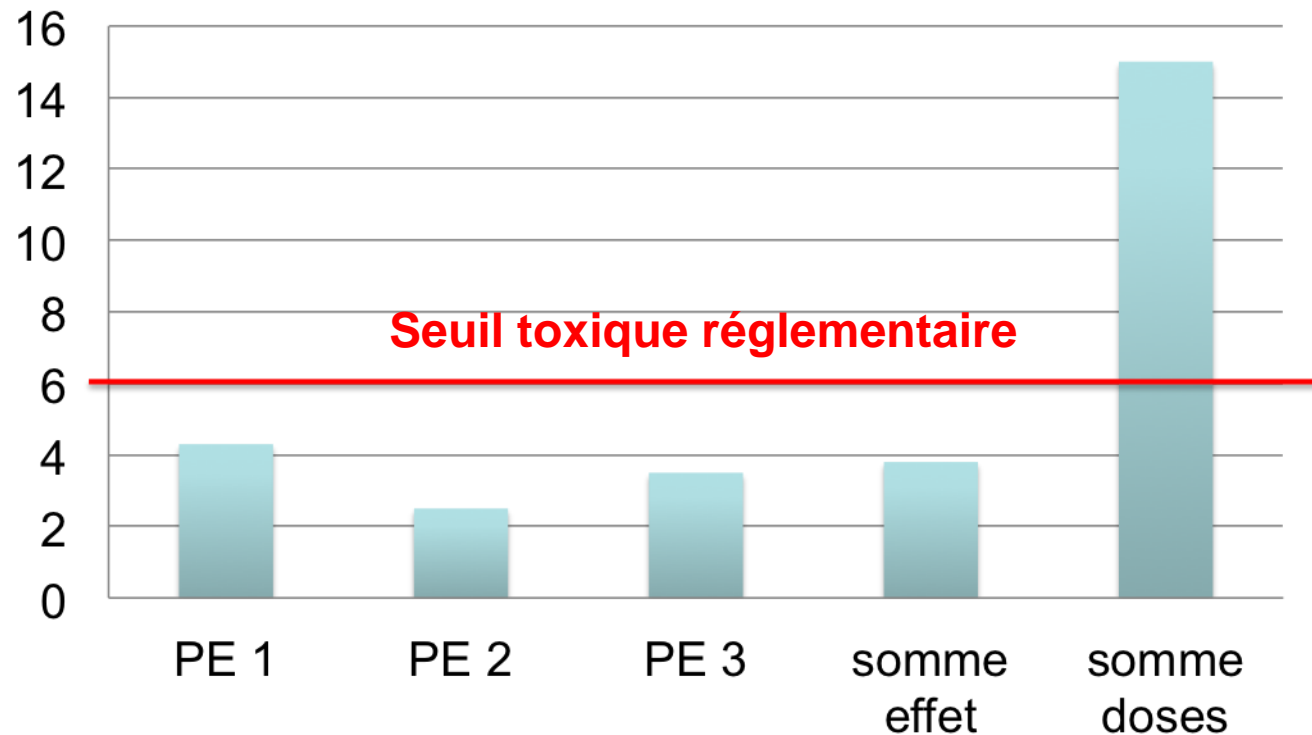
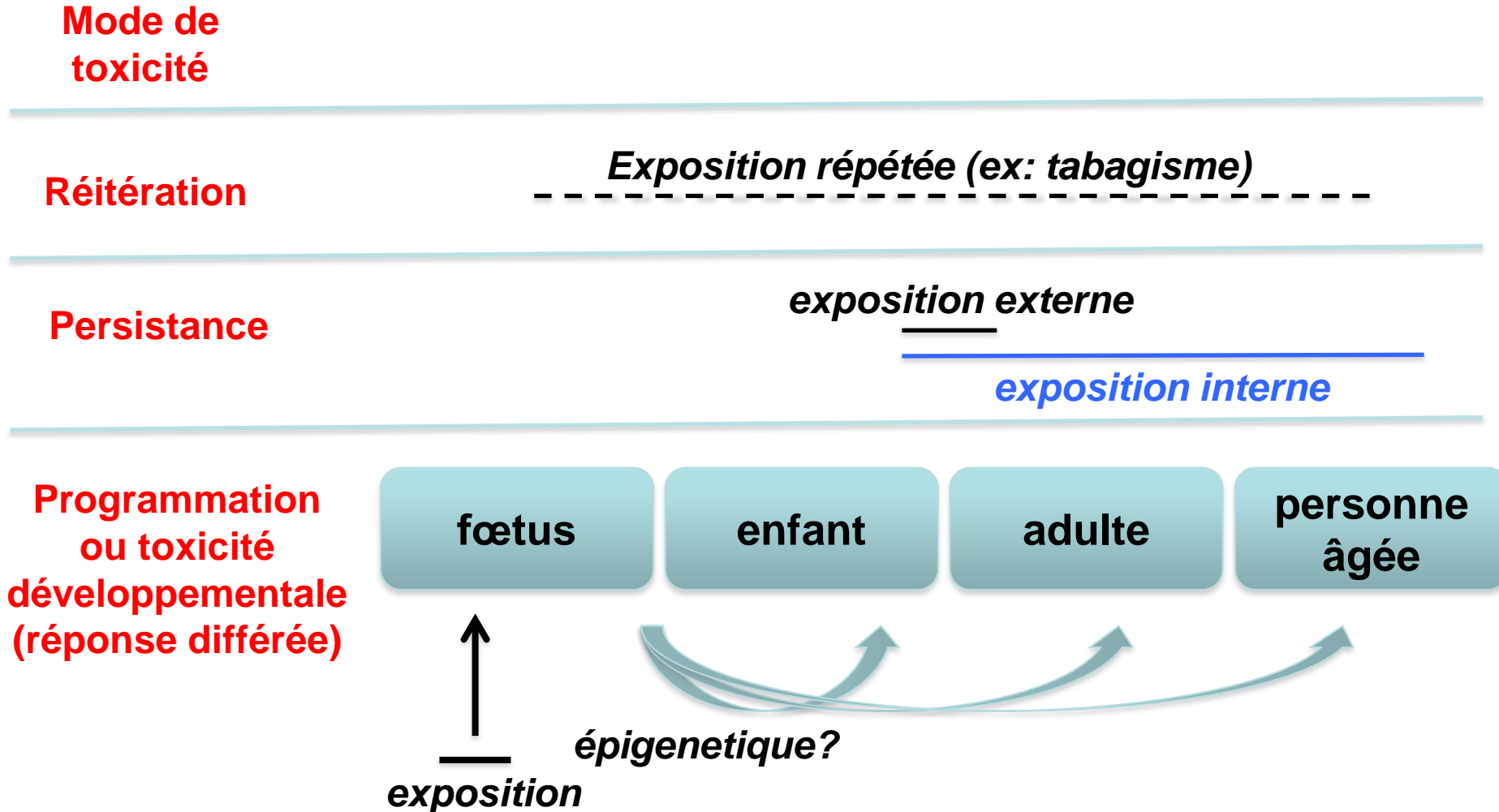
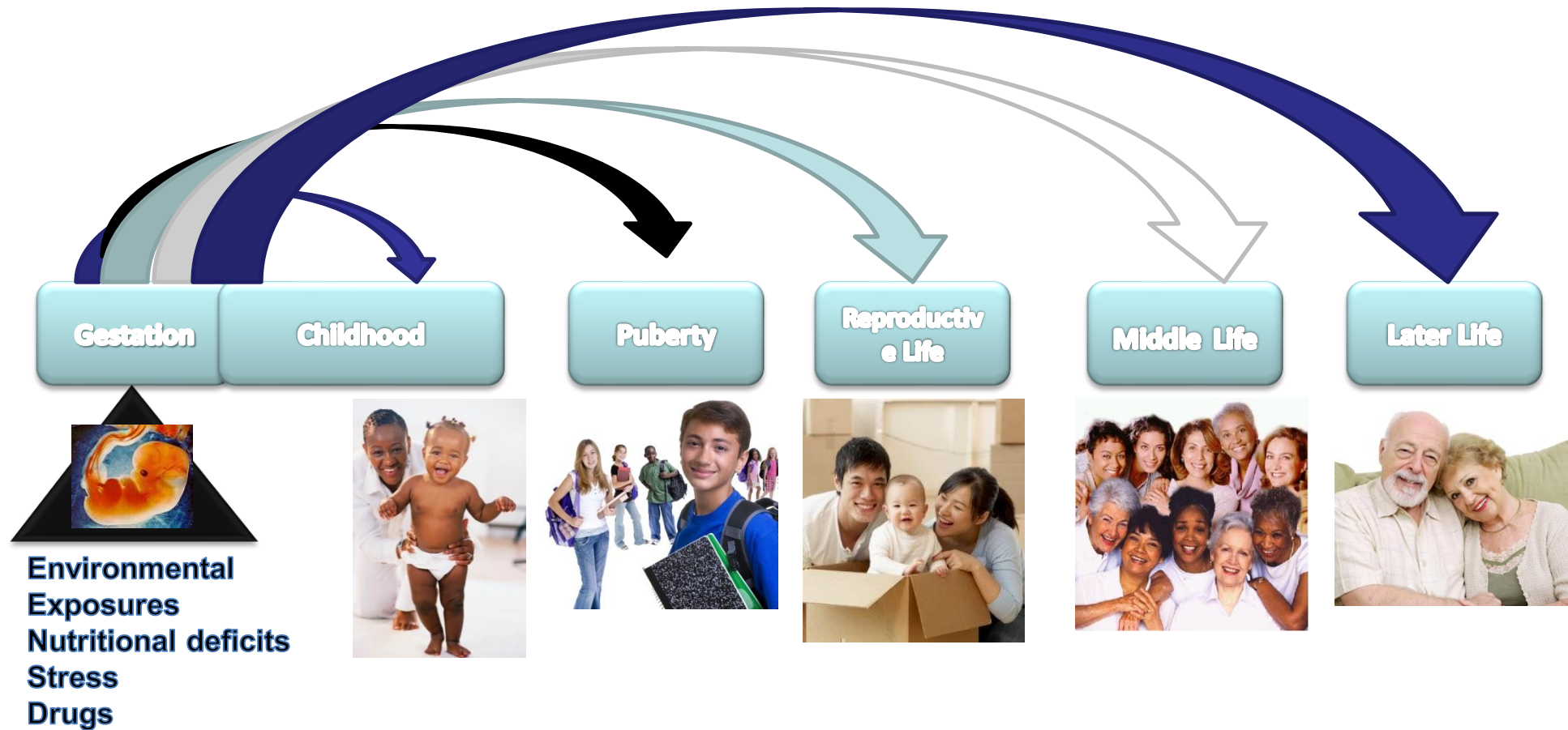


Tableau théorique

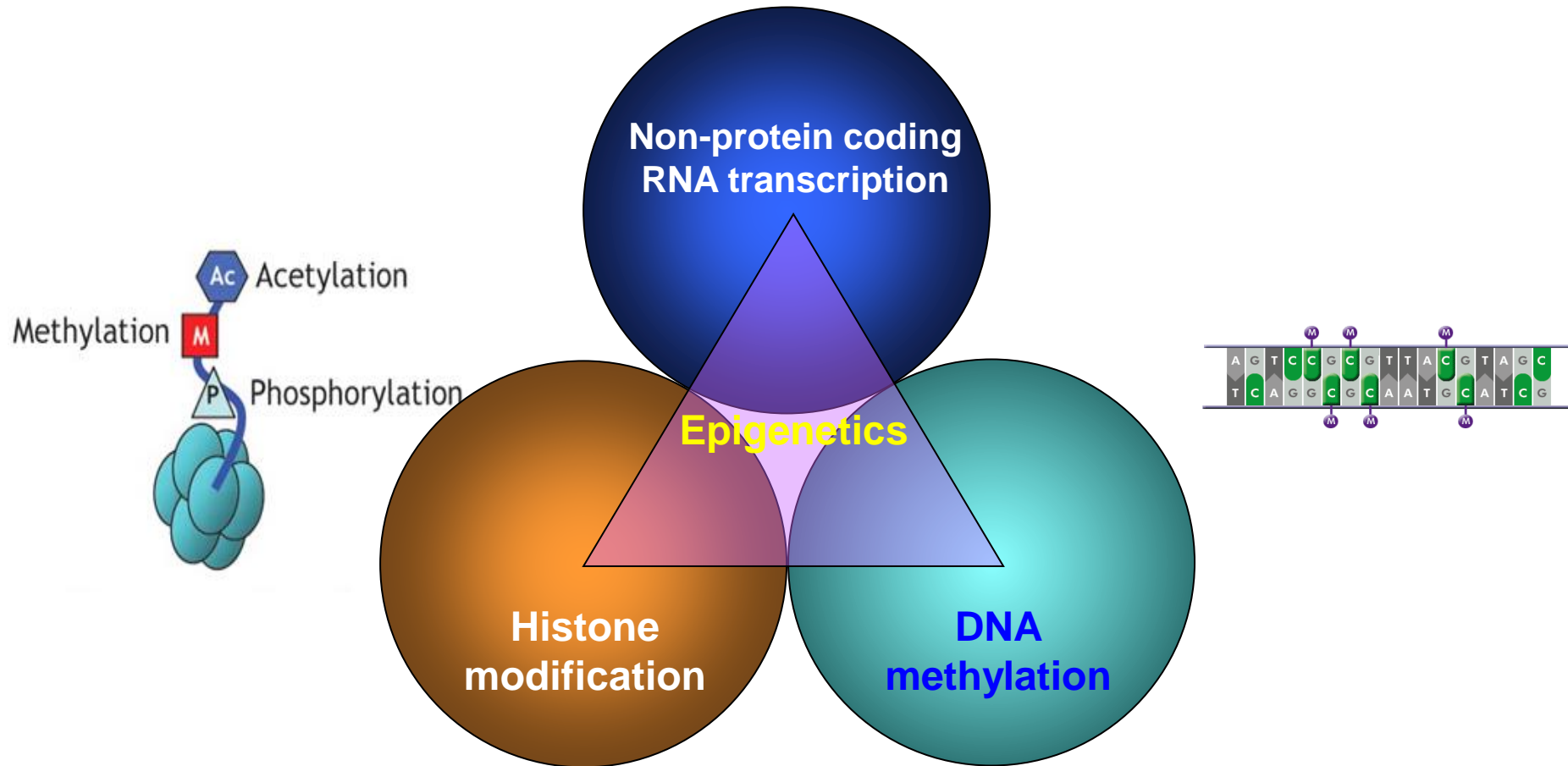
La question du temps et de la programmation



Developmental Origins of Disease: Developmental Exposures Lead to Disease Throughout Life



L'épigénétique: un mécanisme biologique, enfin!

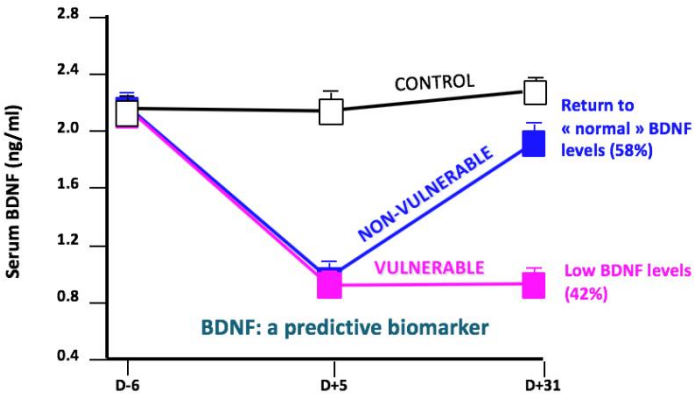
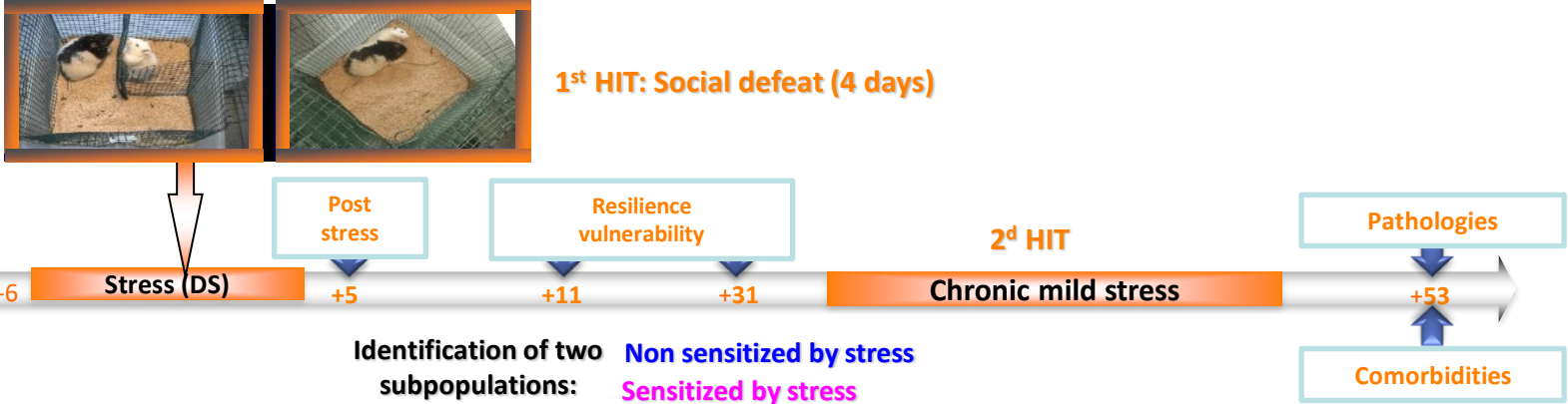


Zachary, ESBRA 2007

Epigénome: modifications relativement stables de l'ADN et de la chromatine, potentiellement héritable, sans modification de séquence

Nombreux remaniement pendant la période fœtale et l'enfance

Modélisation d'un stress psycho-social



Redox homeostasis

BDNF: A REGULATOR OF REDOX HOMEOSTASIS

Persistent oxidative stress

BDNF is also a target of Chemical stress

Blugeot et al., J. Neurosci. (2011) ; Bouvier et al., Mol Psychiatry (2017)

Exposome: quelles Implications?

- **Conception multifactorielle des pathologies: intégrer les facteurs alimentaires avec les autres stressseurs environnementaux et personnels**
- **Innovations méthodologiques considérables notamment pour l'évaluation des expositions, de leurs effets et des relations de causalité :**
 - **Détecteurs/capteurs**
 - **Monitoring**
 - **Modélisation**
 - **Biomarqueurs**
 - **Effets des mélanges**
 - **Médecine systémique: intégration des stressseurs et des effets.**
- **Education et formation multidisciplinaires**

Exposome: quelles Implications?

- Implications en santé publique:
 - réglementation,
 - populations vulnérables (développement, génétique, pathologies associées, alimentation, situation sociale et économique, etc.)
 - Messages de santé publique pour la prévention (interaction entre stressseurs: alimentation, chimie, conditions sociales, etc.)
- Implications au niveau individuel : Prévention de précision (ex: asthme, diabète, personnes âgées, nouveaux nés, etc.)

Définition de la médecine de précision “an emerging approach for disease treatment and prevention that takes into account individual variability in genes, environment, and lifestyle for each person” (PMI NIH)

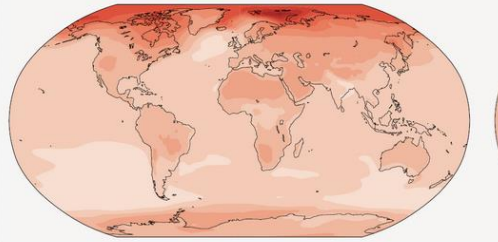
La crise planétaire

Rapport du GIEC et de l'IPBES 2021

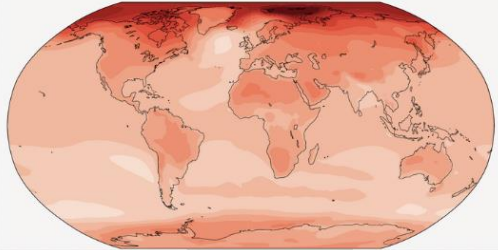
Un changement? Non, une véritable crise!

b) Annual mean temperature change (°C) relative to 1850-1900

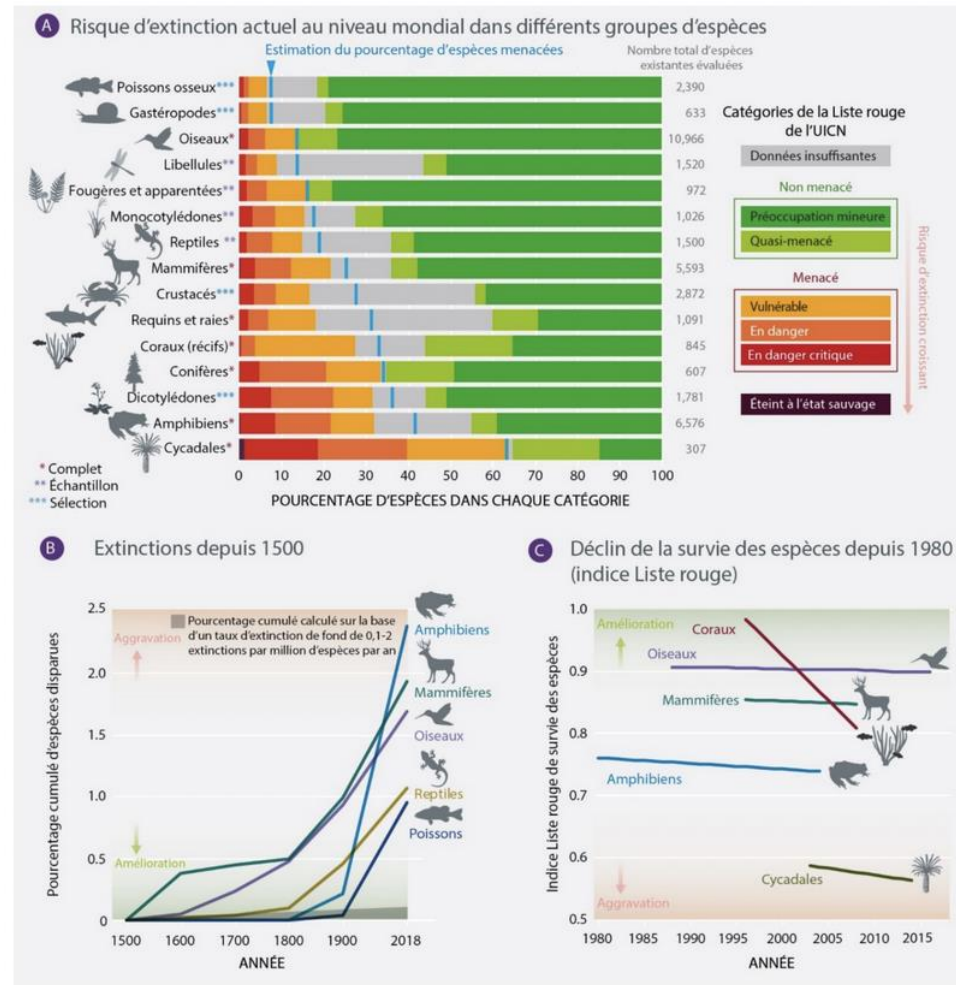
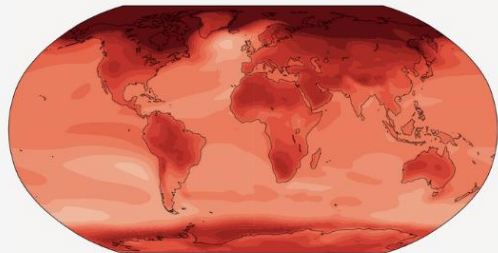
Simulated change at 1.5 °C global warming



Simulated change at 2 °C global warming



Simulated change at 4 °C global warming



Scénari de Changement climatique du GIEC

Constats de baisse de la biodiversité de l'IPBES

Les impacts sanitaires de la Crise Climatique

**MALADIES
INFECTIEUSES**



**MALADIES
CARDIO-
VASCULAIRES**



**MALADIES
CUTANÉES ET
CANCÉREUSES**



**NAISSANCES
PRÉMATURÉES**



**MALADIES
RESPIRATOIRES**



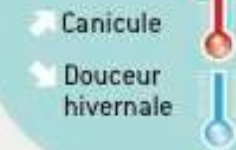
**MALADIES
LIÉES À LA
MALNUTRITION**



**STRESS
POST-
TRAUMATIQUES**



**STRESS
THERMIQUES
SÉVÈRES**



Canicule

Douceur
hivernale

Un jalon marquant: le Pacte Vert Européen

I will propose a European Green Deal in my first 100 days in office.

first European **Climate Law** to enshrine the 2050 climate-neutrality target into law

I will propose a **New Circular Economy Action Plan**



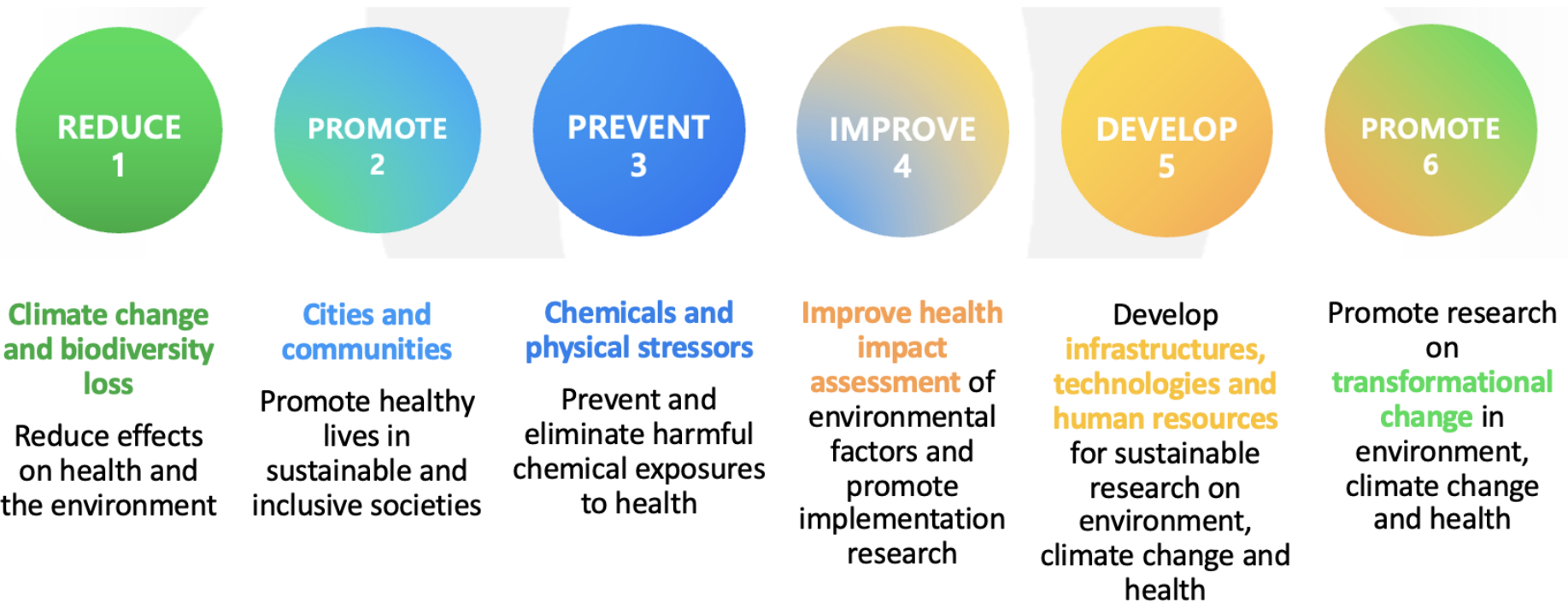
Europe needs to move towards a **zero-pollution ambition**

As part of the European Green Deal, we will present a **Biodiversity Strategy** for 2030.

“**Farm to Fork Strategy**” on sustainable food

I have been inspired by the passion, conviction and energy of the millions of our young people making their voice heard on our streets and in our hearts. It is our generational duty to deliver for them.

Les propositions du programme HERA

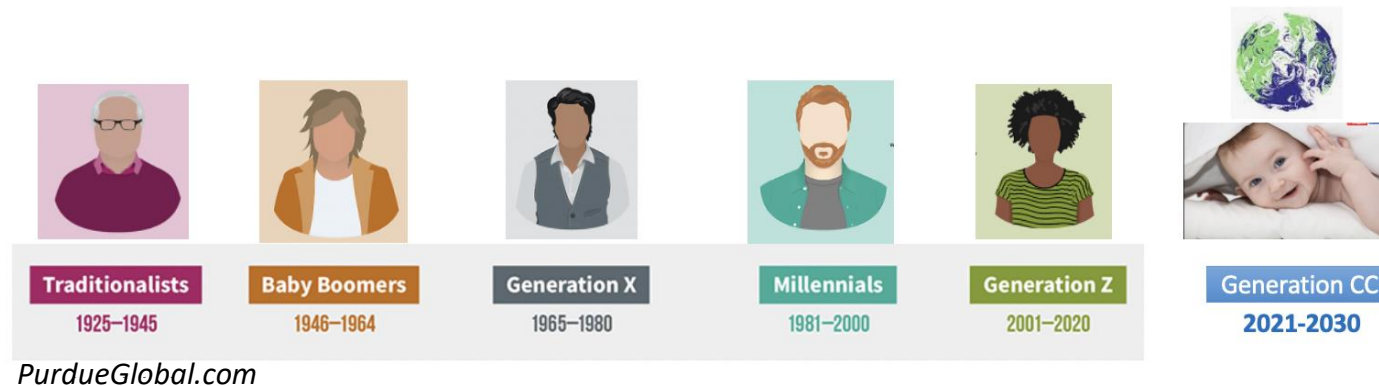


<https://www.heraresearcheu.eu/>

Des raisons d'espérer

Une vision intégrée des défis: santé planétaires, exposome

Le culte du long terme: vision intergénérationnelle, éthique



L'alliance science et société

La technologie au service de la prévention

La recherche des co-bénéfices

Le planétarisme, un nouvel universalisme mettant l'environnement, la santé et la science au premier plan