

L'Exposome

Inauguration de l'Institut Santé-Travail Paris-Est 10 Juin 2015

Robert Barouki

Toxicologie Pharmacologie et Signalisation Cellulaire
UMR-S 1124 INSERM Université Paris Descartes
Service de Biochimie Métabolomique et Protéomique
Hôpital Necker Enfants Malades

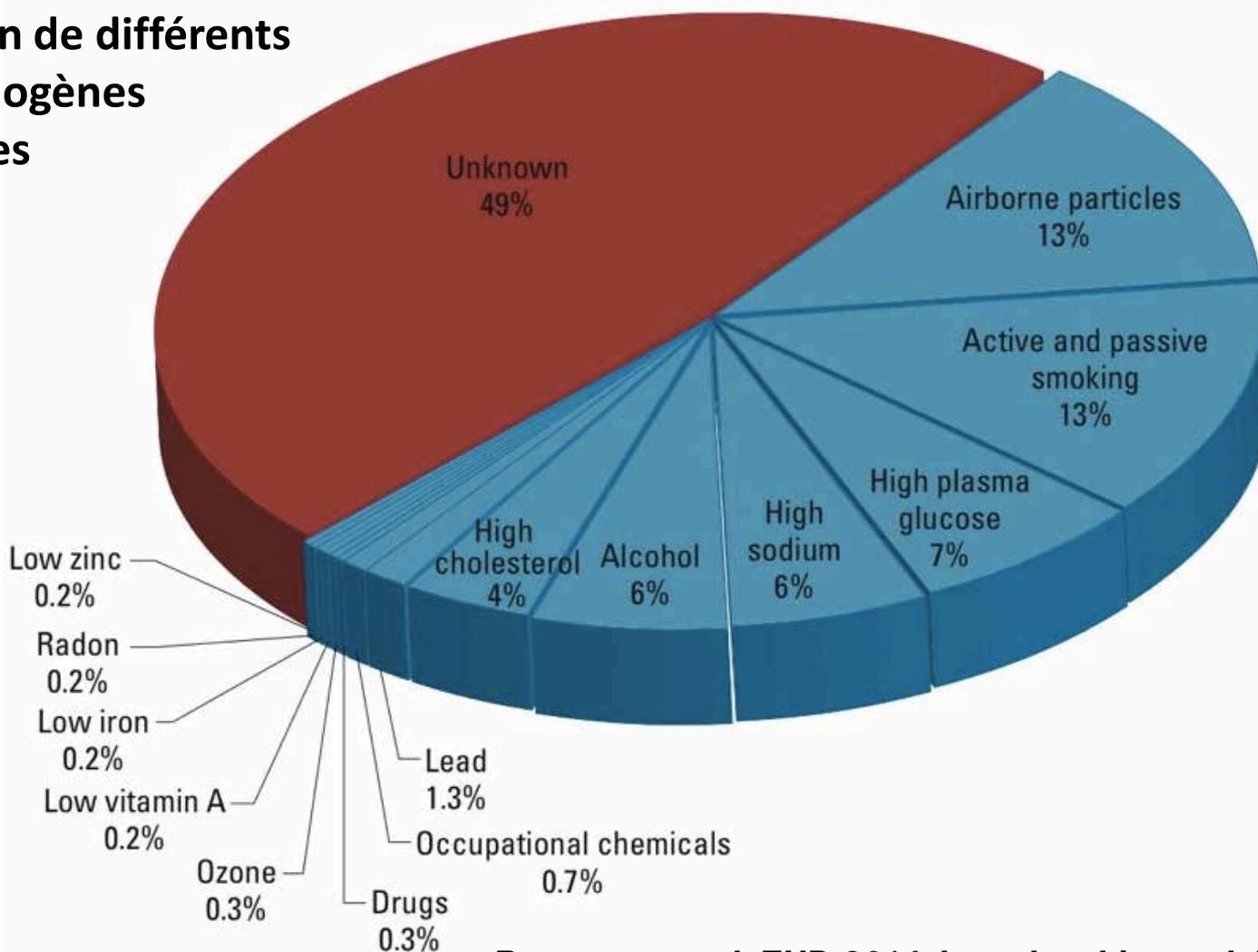


HEALS



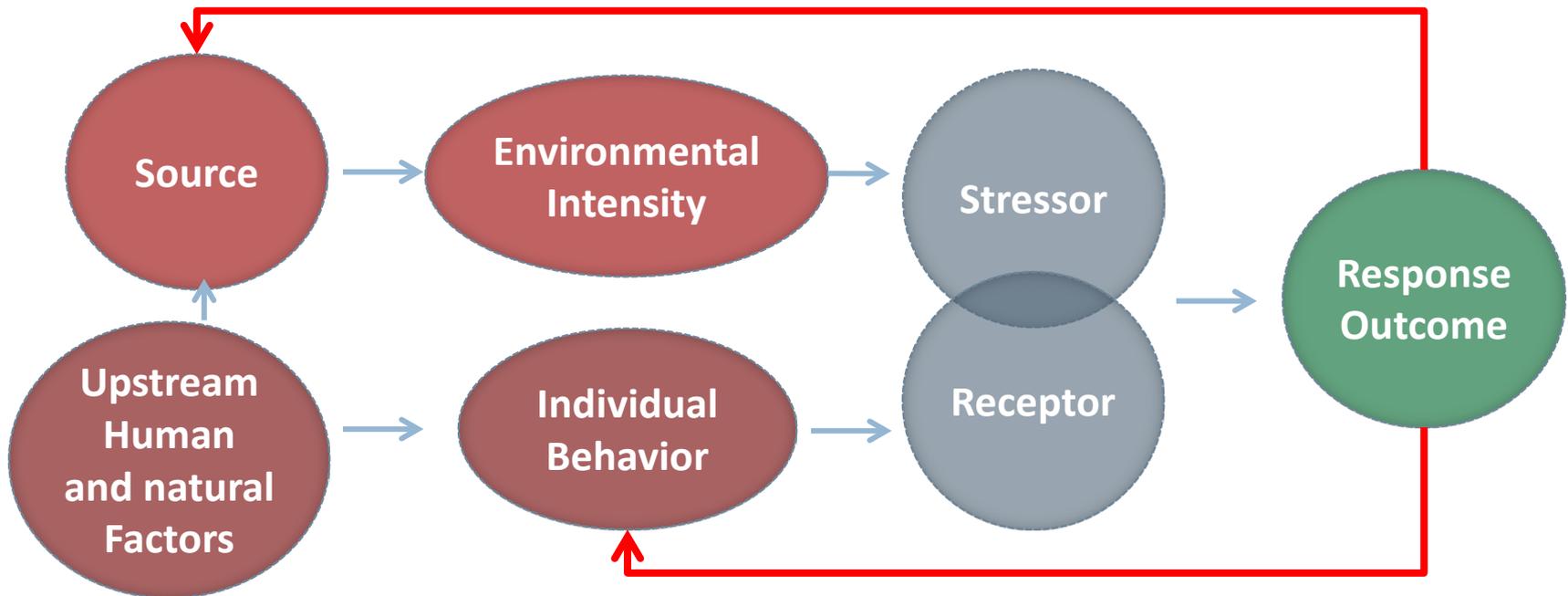
Expositions environnementales et Santé: est-ce que ça compte?

Contribution de différents agents pathogènes aux maladies chroniques

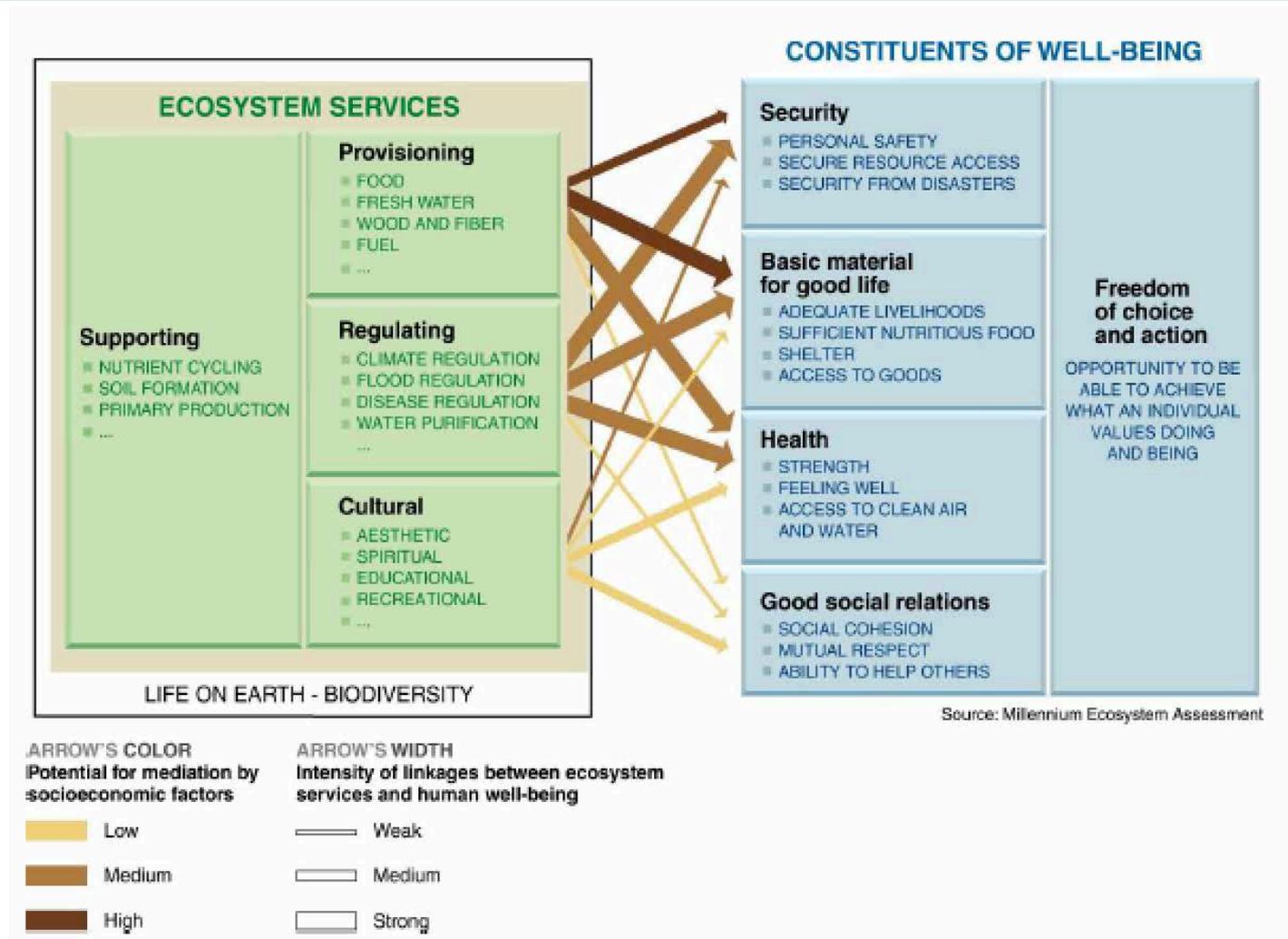


Rappaport et al, EHP, 2014, based on Lim et al, Lancet 2012

Mécanique des expositions



L'intrication Ecosystèmes-Santé humaine





Qu'est-ce que l'Exposome?

Exposome: première définition

“The Exposome (Chris Wild, CIRC): The totality of exposure an individual is subjected to from conception to death...”

Le complément d'origine environnementale du génome.



Exposome: contributions au concept

Wild

- **All life-course environmental exposures** from prenatal period onwards; includes internal body processes, external exposures, and lifestyle factors.

Rappaport and Smith

- Total exposures throughout life, where the “environment” is the body’s internal chemical environment and “exposures” are all the **biologically active chemicals in this internal environment**.

Buck Louis

- **Mixture of environmental exposures**, including man-made and naturally occurring chemicals, physical agents (e.g., noise, vibration, temperature), **macro level factors** (e.g., population density, sanitation), and **lifestyle factors**.

Miller

- The **cumulative measure** of environmental influences and **associated biological responses** throughout the lifespan including exposures from the **environment, diet, behavior, and endogenous processes**.

NRC Report

- “**Eco-exposome**” extends concept from point of contact between stressor and receptor, **inward into organism and outward to general environment**.

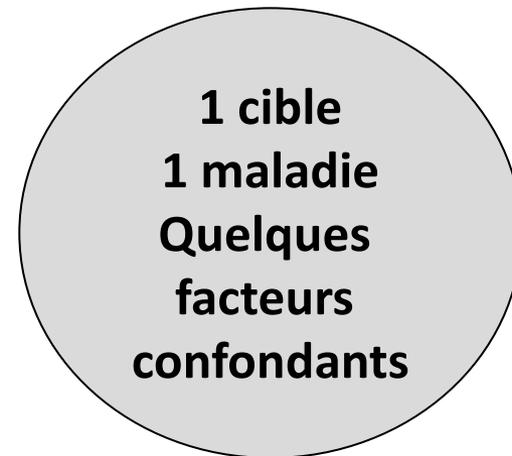


L'Exposome: un concept multidimensionnel

Epidémiologie environnementale traditionnelle

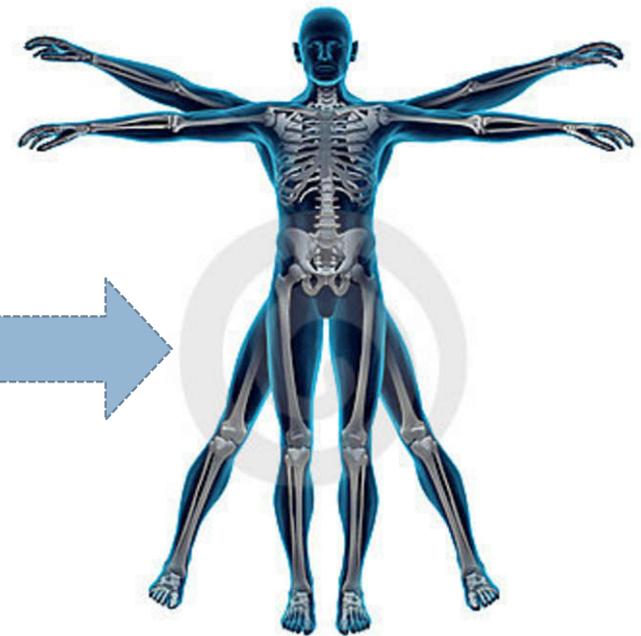
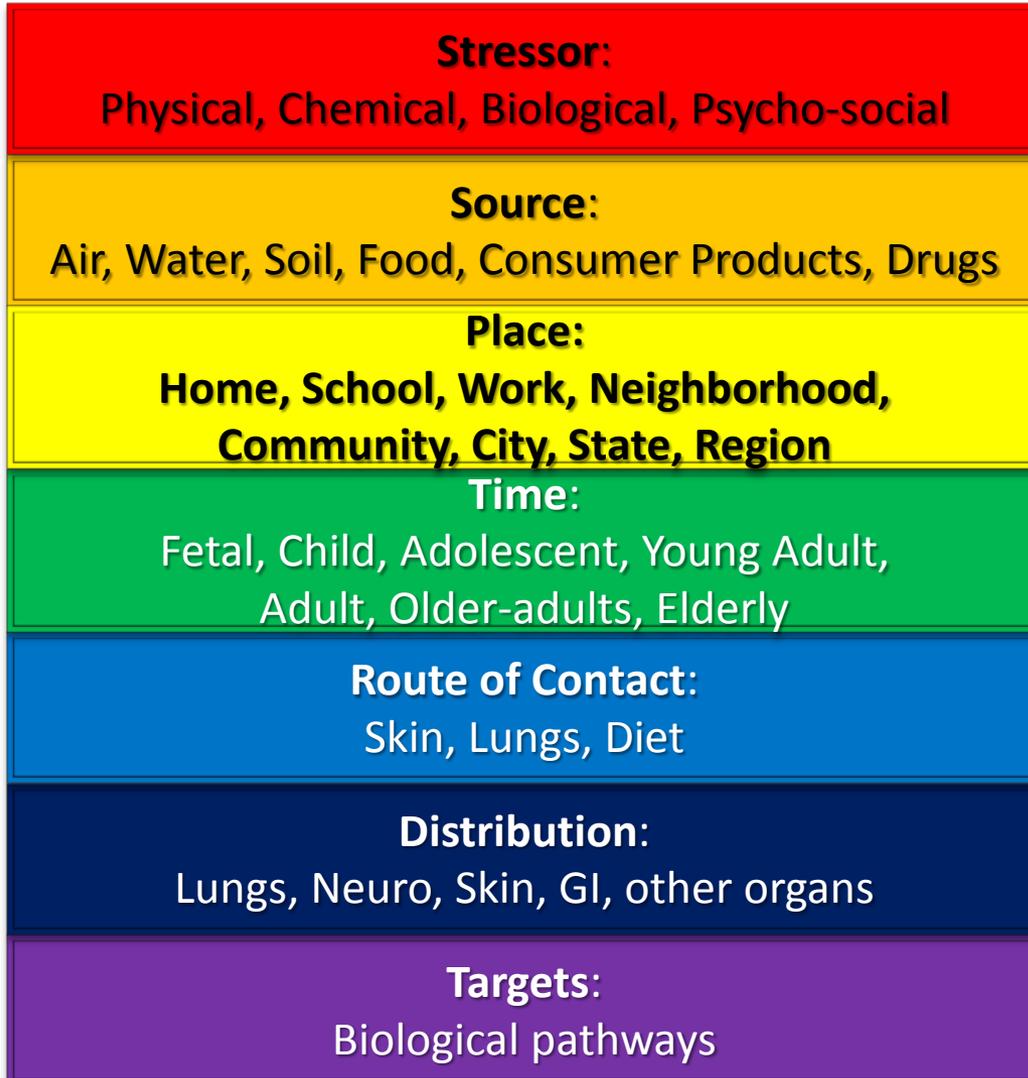


amiante



mésothéliome

La complexité des expositions

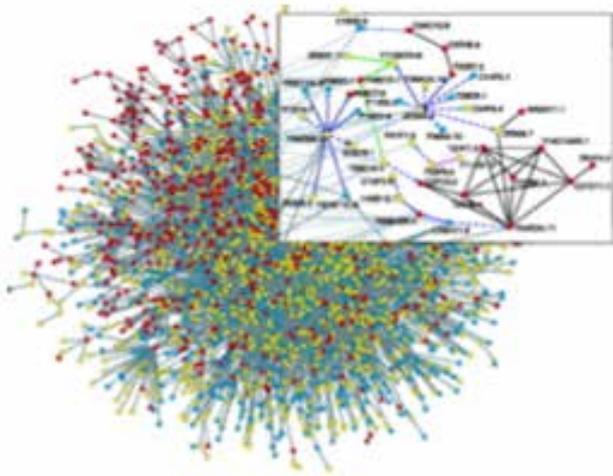


dreamstime.com

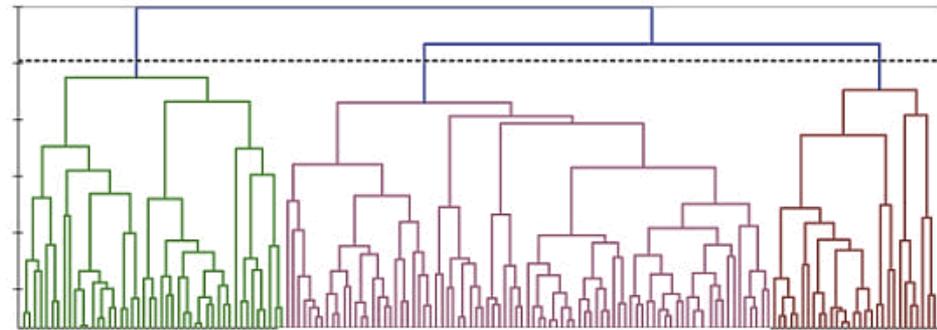
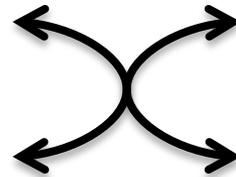
Courtesy: D Balshaw

Paradigmes actuels en environnement-santé

Multiplicité des expositions et des effets pathologiques



expositions



metabolism

cancer

CVD

Sous-classifications des pathologies

**100 aines de cancers,
de types d'obésité, de maaldies
métaboliques, etc.**

La question du temps et de la programmation

Modes of toxicity

reiteration

persistence

Repeated exposition (ex: smoking)

exposition externe

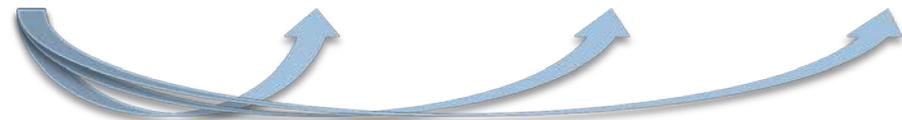
Internal exposure

Programming or developmental Alteration (delayed response)



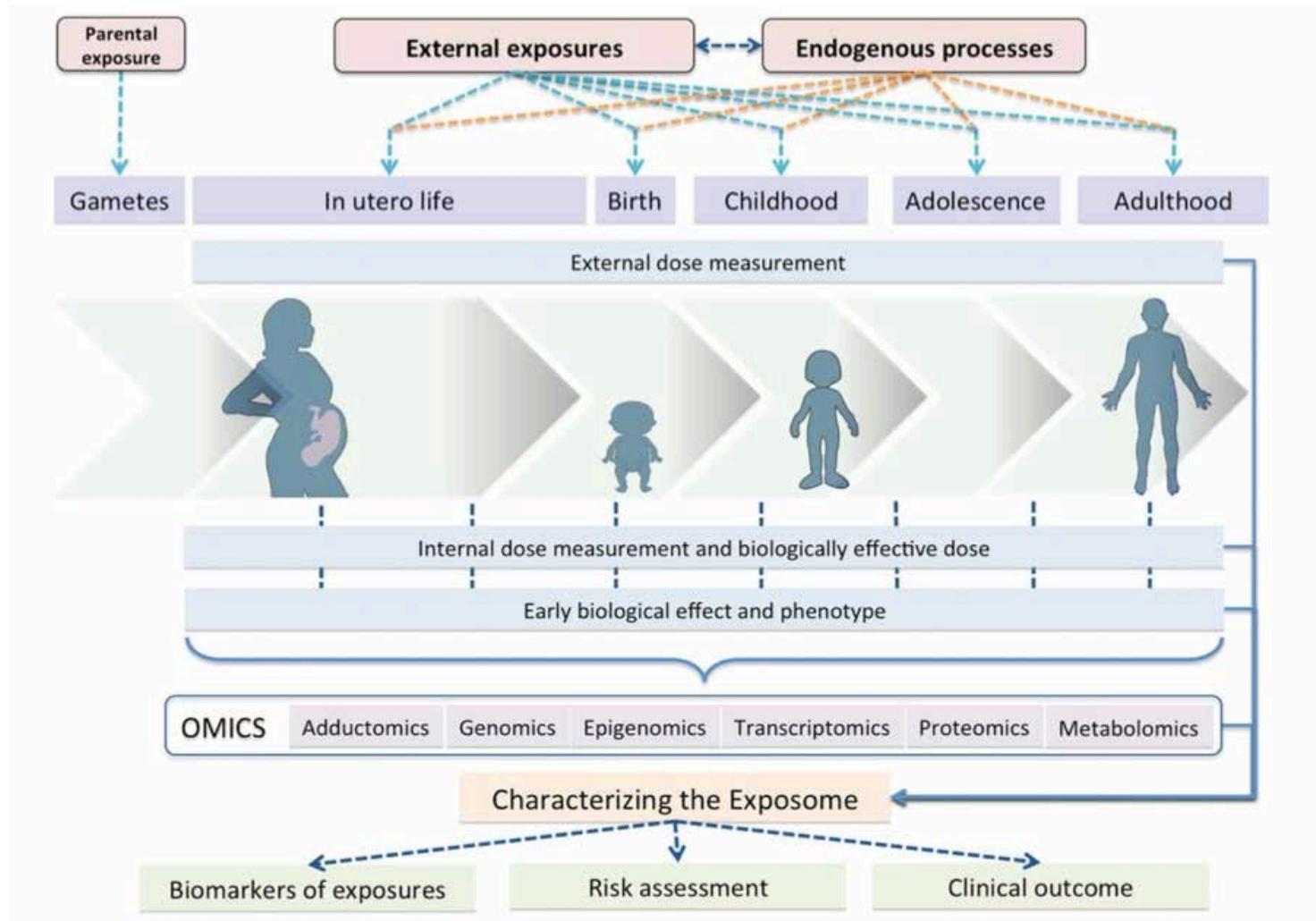
↑
exposure

epigenetics?

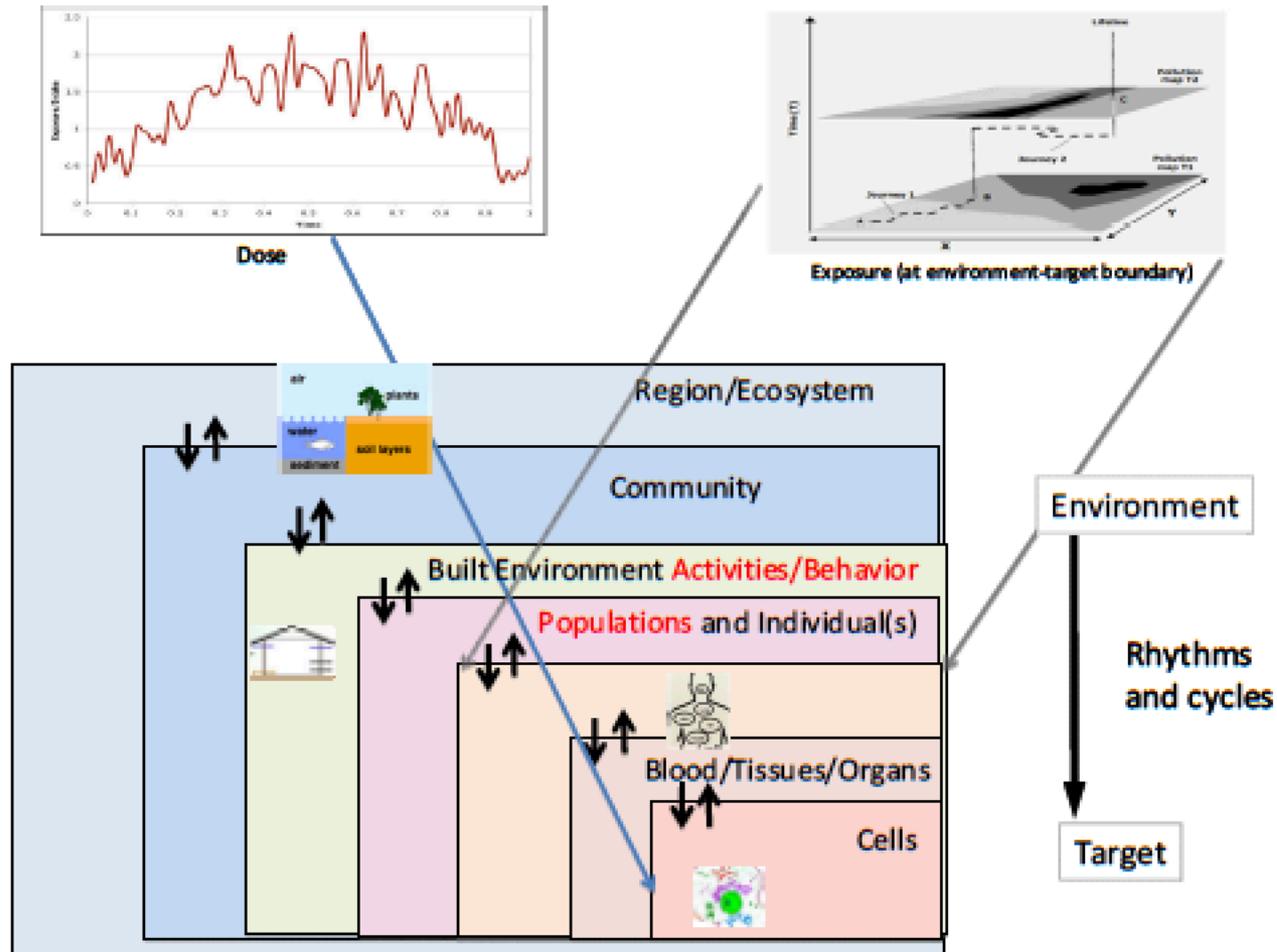


L'Exposome

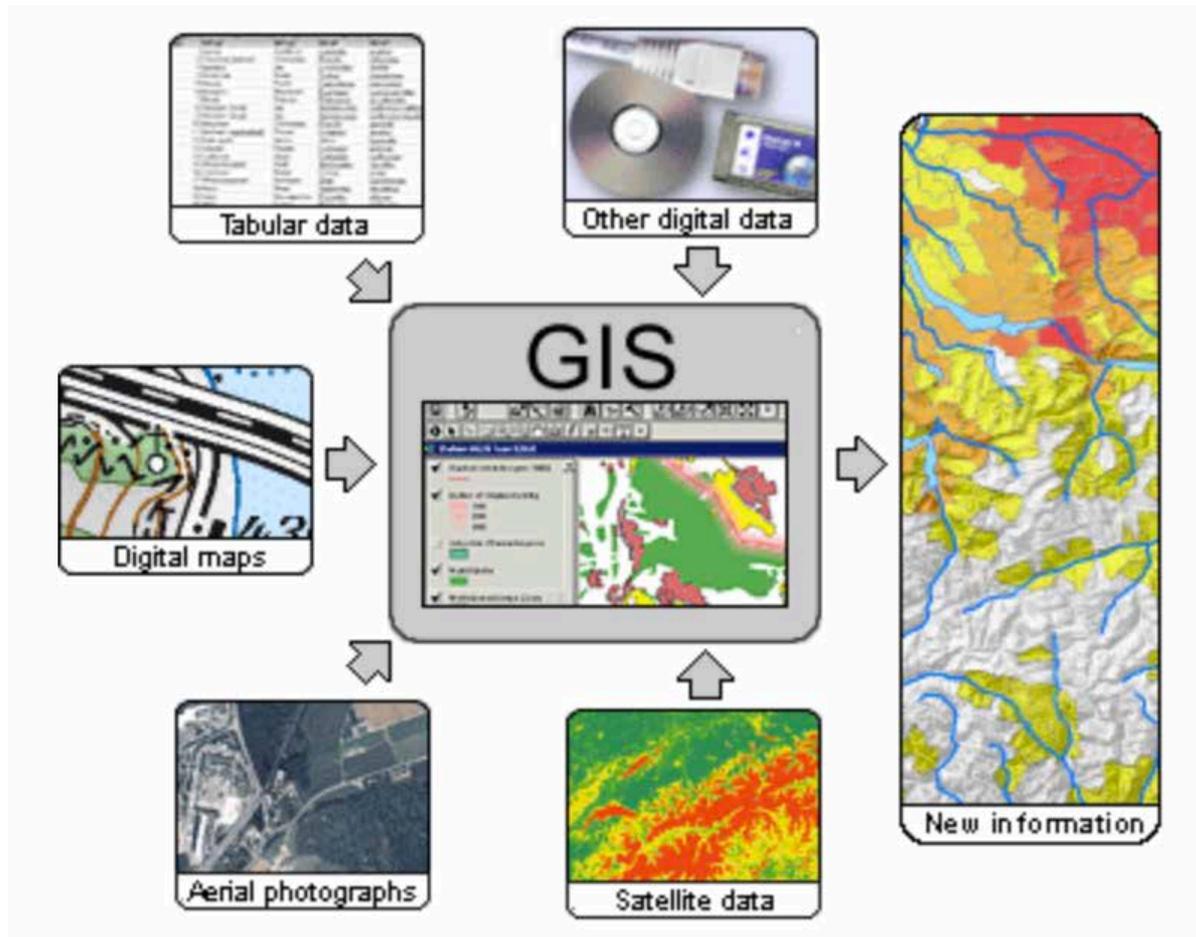
Le facteur « temps »



Une exploration à différentes échelles

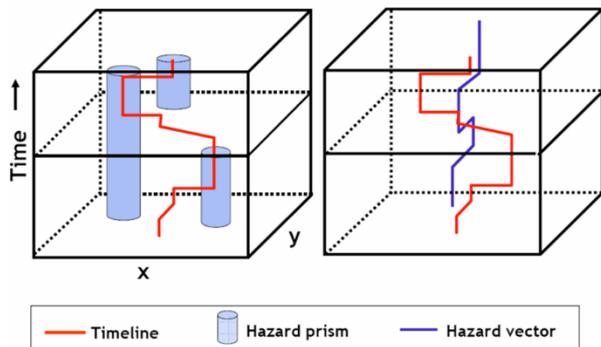


Une échelle globale

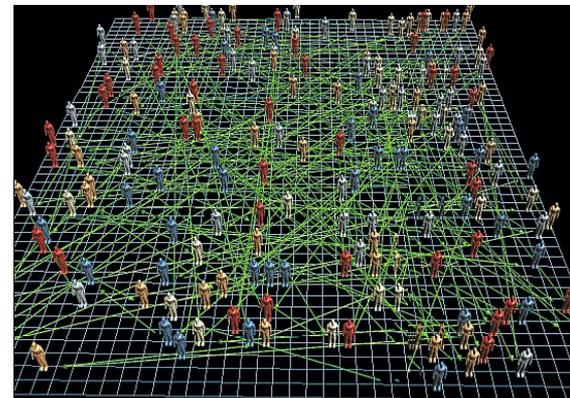


A l'échelle de l'individu et de sa trajectoire

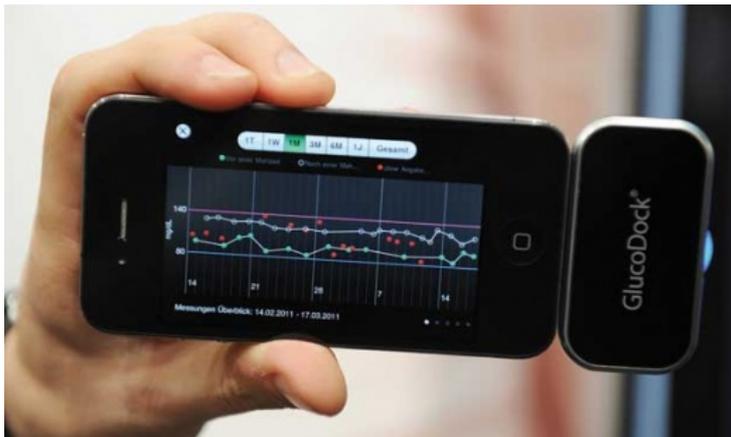
An individual's space-time activity model



Agent based modelling



Sensors for exposure assessment



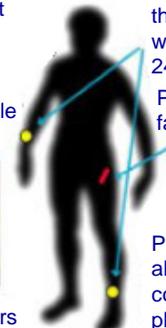
Courtesy D Sarigiannis Heals

WOCKETS SYSTEM VISION

Multiple, low-cost 3-axis accelerometers stream data in real-time to mobile phone



Wearable sensors (test version 1)



Sensors miniature, thin, and ergonomic; worn under clothing 24/7
Phone carried in typical fashion (e.g. in pocket)

Pattern recognition algorithms running continuously on phone detect physical activities in real-time



Innovative phone apps possible

- Track movement and other parameters of child using Mimo Baby (cost ~ 150 €) or similar (measurements of infant's respiration, skin temperature, body position, and activity level)



La valeur des enquêtes

Des enquêtes fondées sur des questionnaires ou des explorations spécifiques

- alimentaires,
- domicile,
- statut,
- matrices emploi-expositions, ...)

Comment explorer l'exposome et ses conséquences? Une médecine environnementale

Des enquêtes de plus en plus « approfondies »



A l'échelle des organismes et des tissus

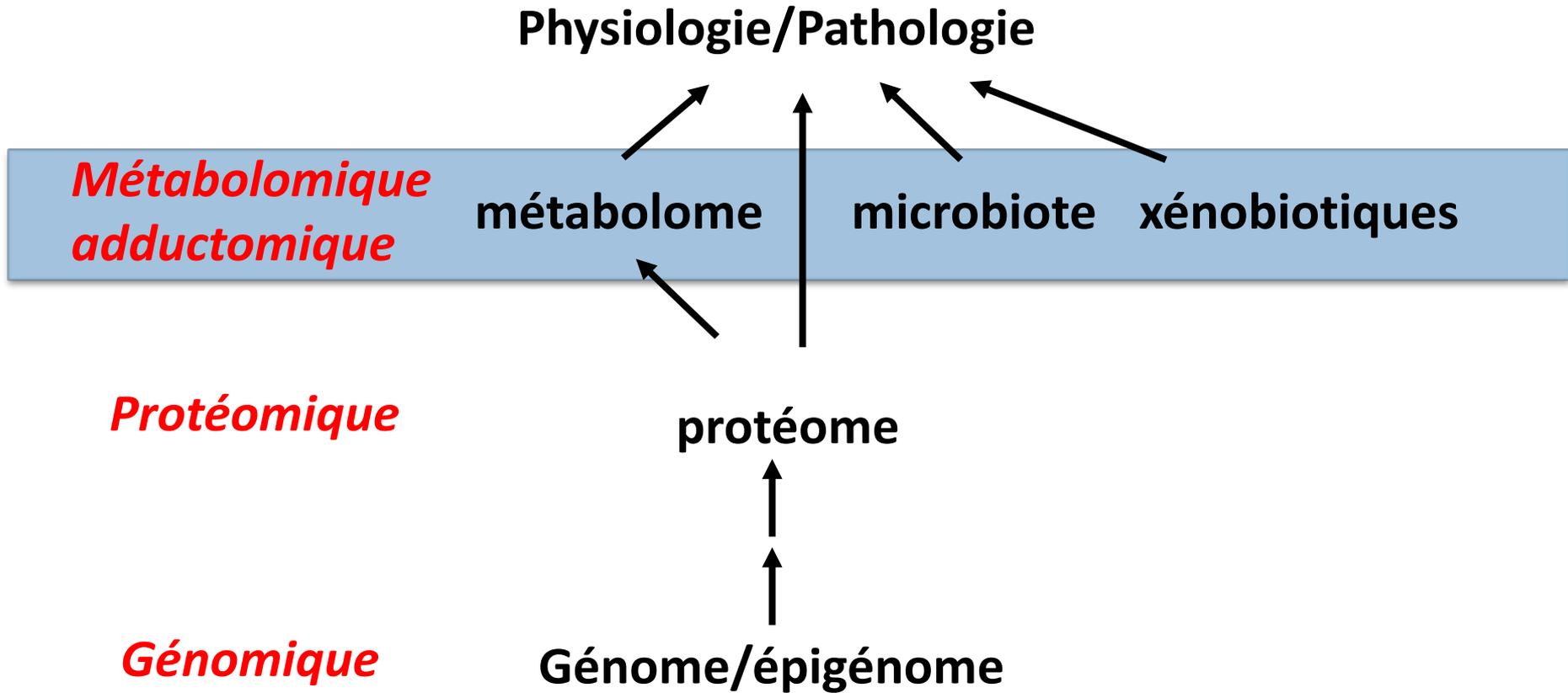
Des biomarqueurs :

- Contaminant
- Métabolites
- Adduits (Hb, Alb, ADN)
- Omiques...
- Marqueurs physiologiques (AGD)

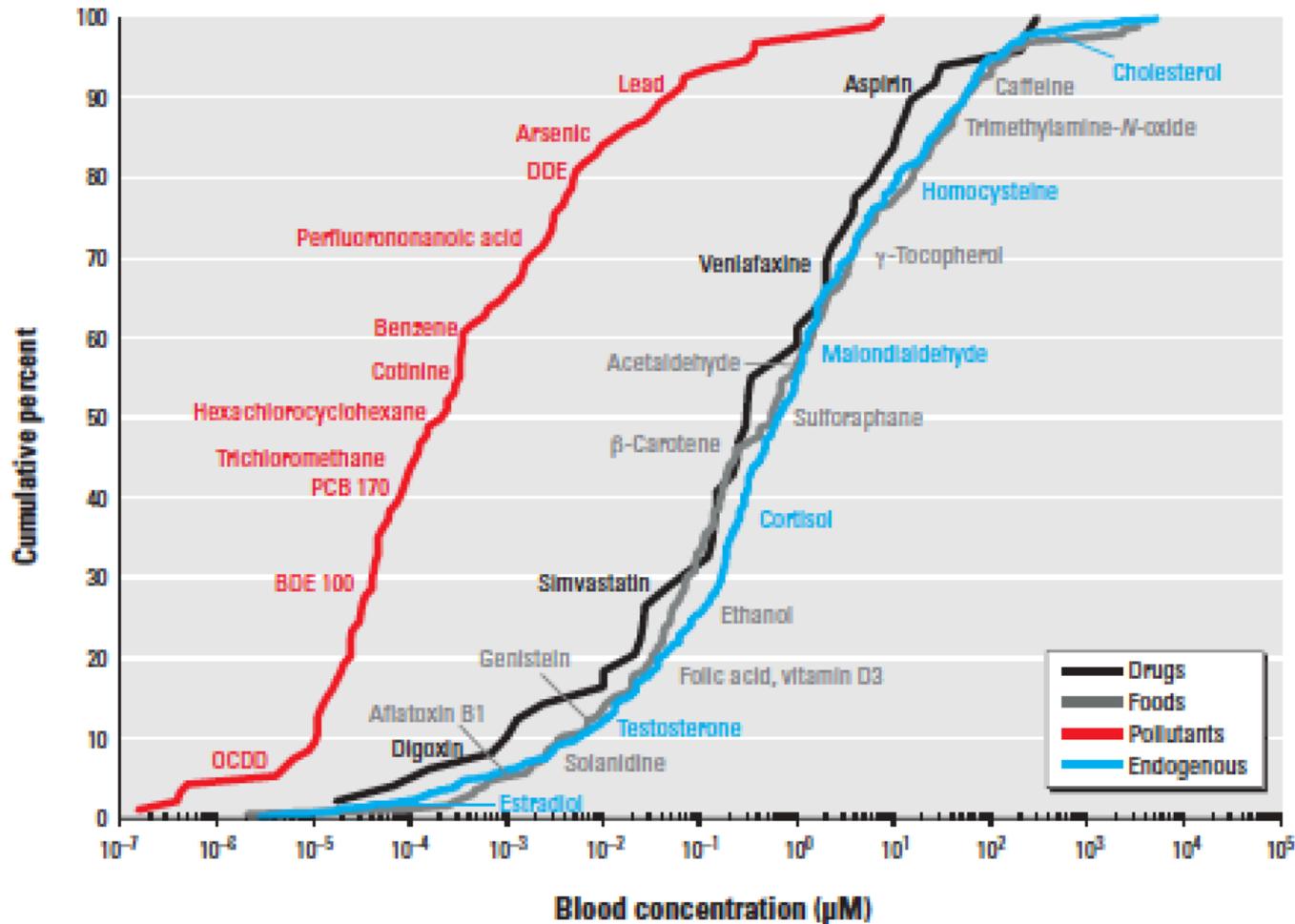
Les mécanismes fournissent les bons biomarqueurs

A l'échelle des organismes et des tissus

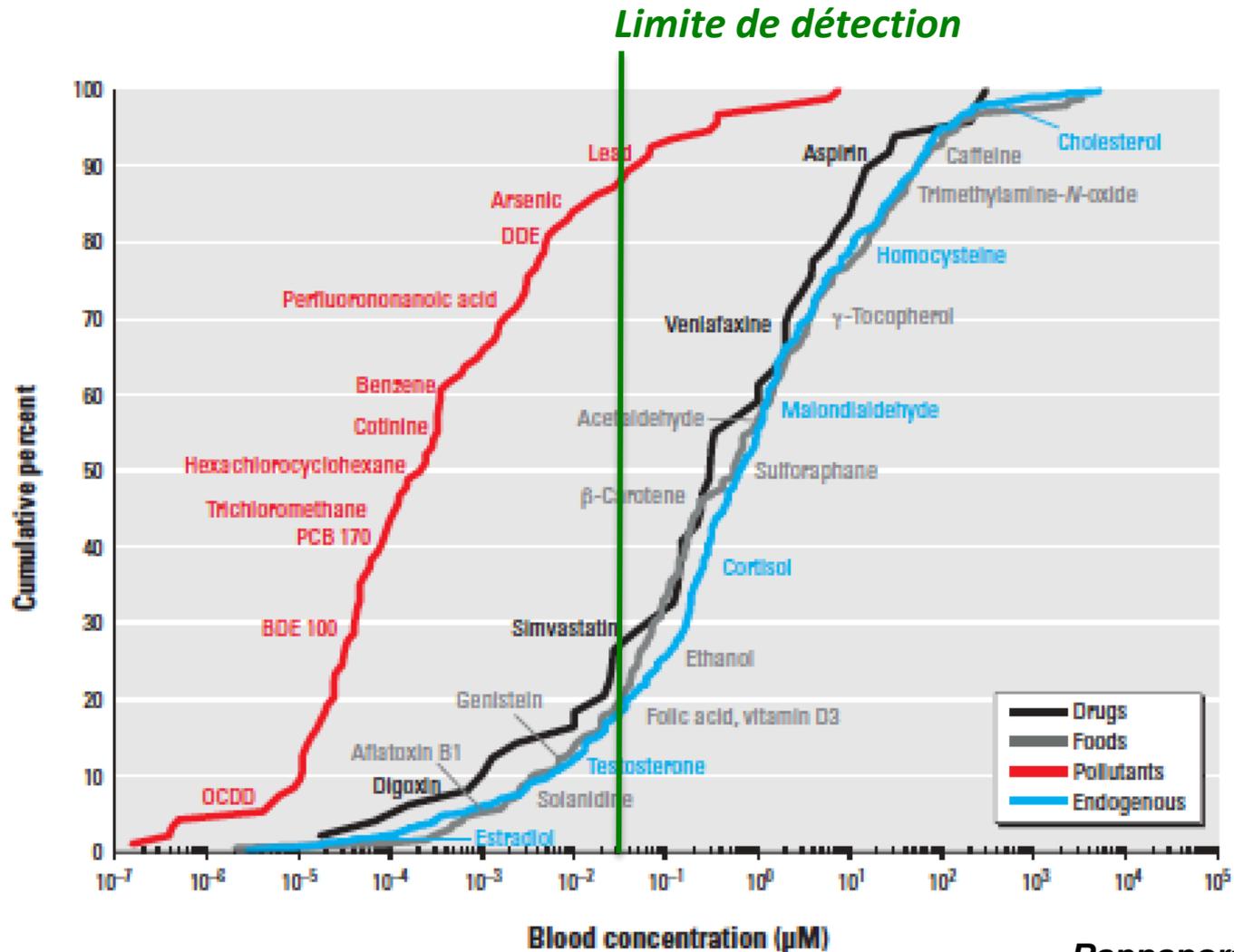
Les omiques

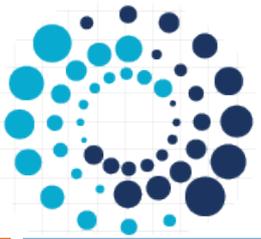


Métabolomique....



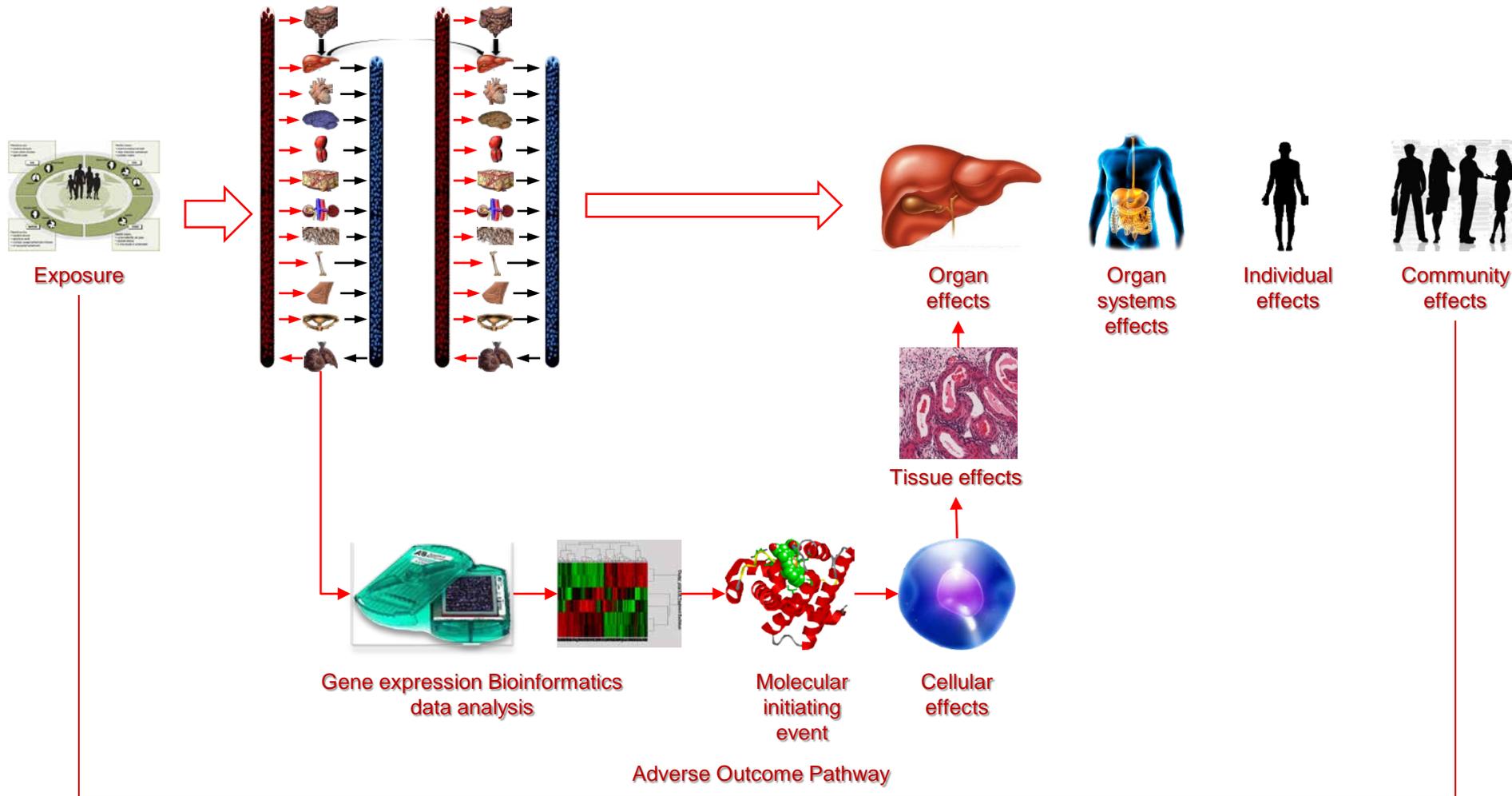
....et ses limites





HEALS

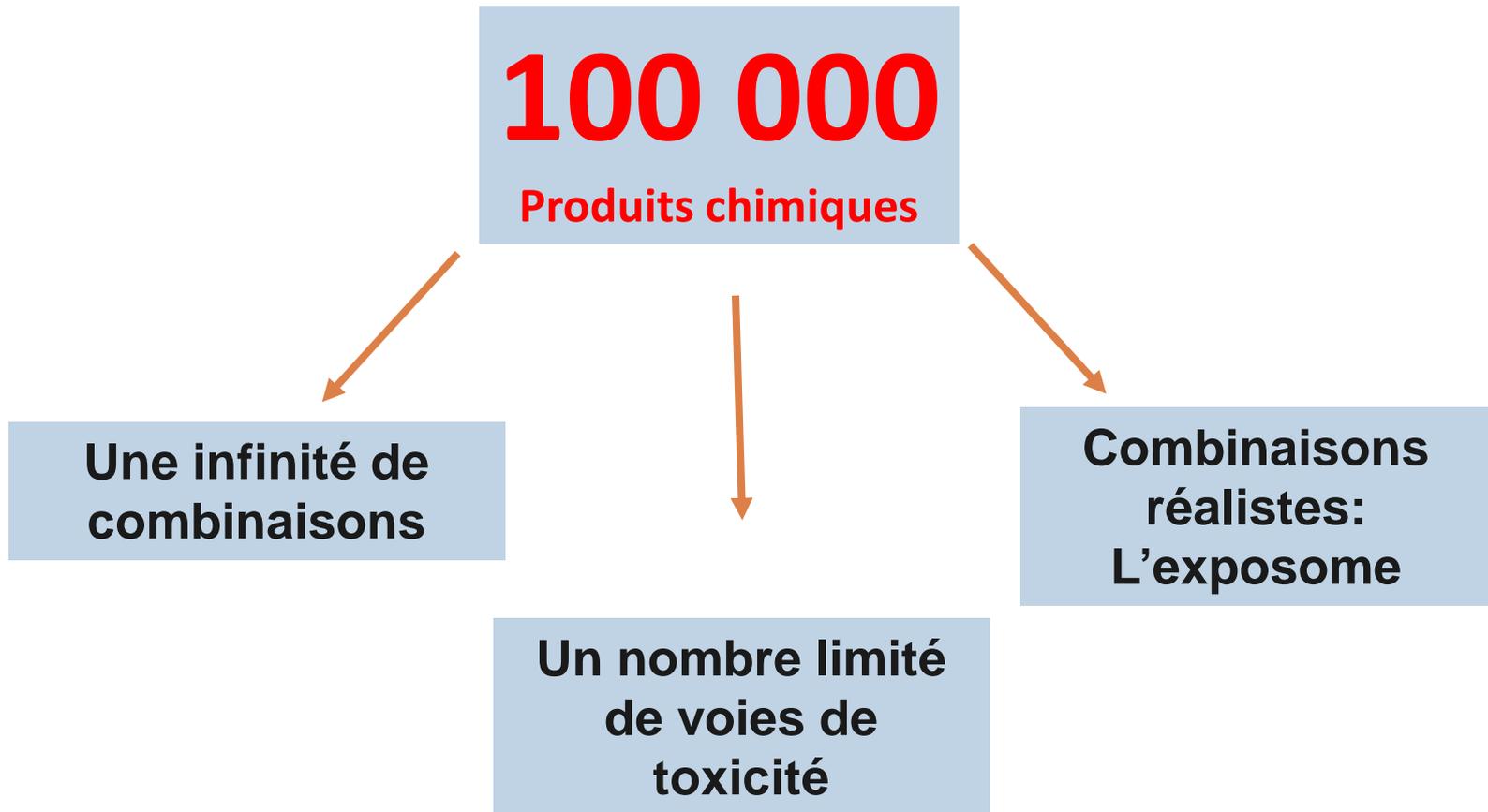
Illustration: le projet Heals





Effets des mélanges de polluants chimiques

L'univers chimique



Les voies de toxicité

Approche mécanistique: “Toxicity testing in the 21st century Tox 21”
A identifié un nombre limité de voies (25 to 100?)

xeénobiotiques



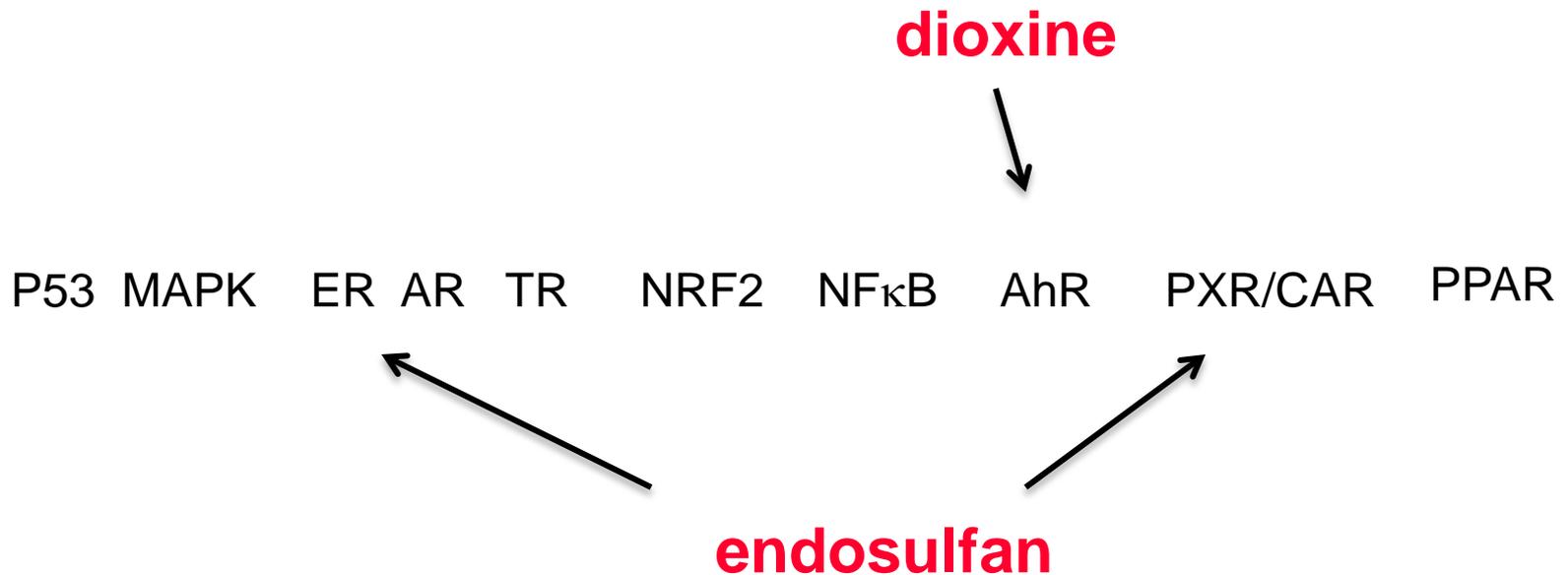
Etudier l'interaction entre les voies et non entre les composés



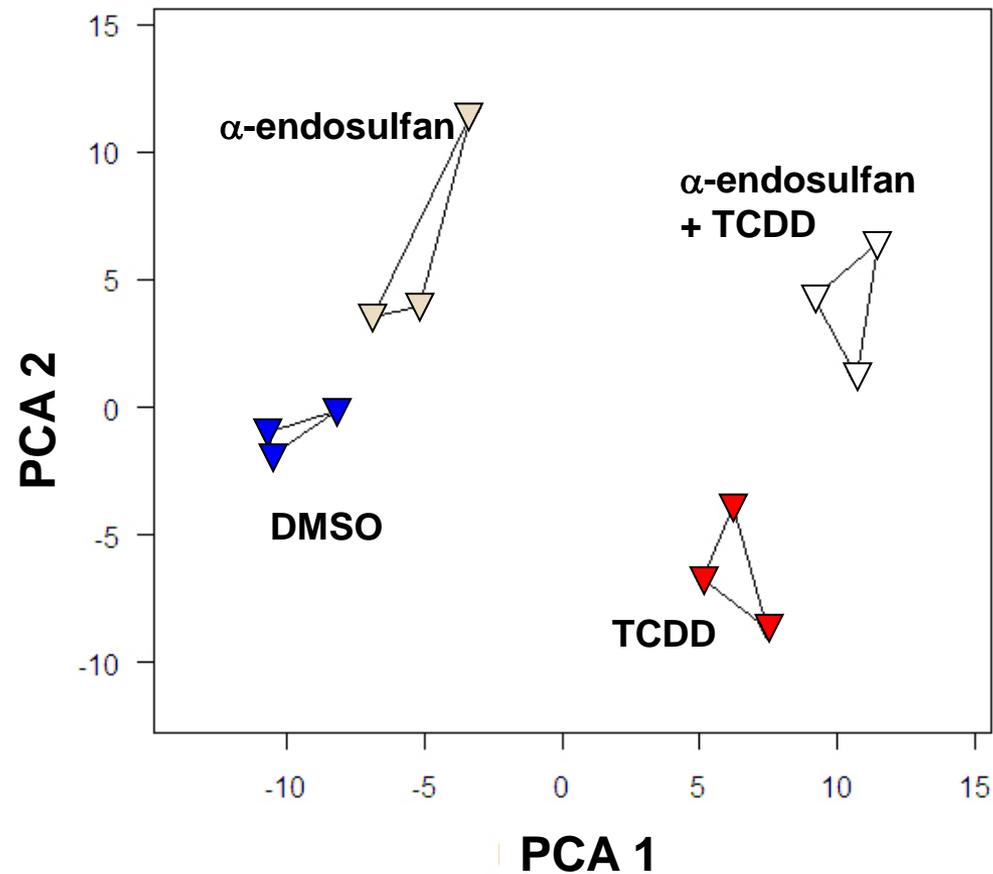
Etude de cas

**Combinaison de la dioxine avec un
pesticide**

Interaction entre la dioxine et l'endosulfan



Interaction entre la dioxine et l'endosulfan transcriptomique

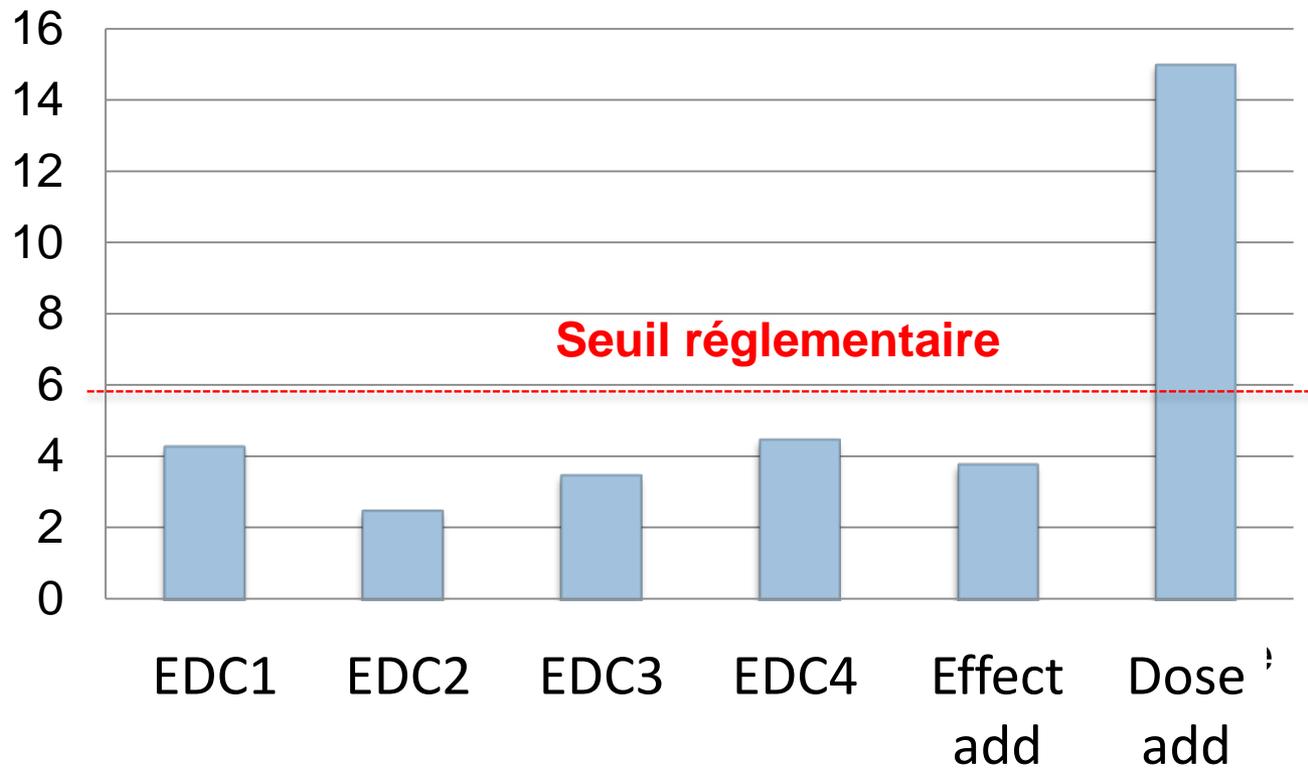


**Le cas des mélanges comprenant des
composés de mécanisme d'action
identique**

Kortenkamp et perturbateurs endocriniens

Mélange de composés ayant le même mécanisme d'action

illustration



Les leçons des premiers travaux sur les mélanges

- ✓ **Mélange de composés ayant le même mécanisme d'action**
 - Addition des doses (avec facteur d'équivalence toxique)
 - Implications en réglementation
- ✓ **Mélange de composés ayant un mécanisme d'action différent**
 - Certains effets sont spécifiques du mélange
 - Il n'y a pas de règle générale d'additivité, synergie, antagonisme

Les points de discussion

- ✓ **Les limites de l'exposome**
 - Externe à l'organisme?
 - Inclue la réponse et donc interne?
 - Implications en termes de prévention, remédiation, détoxification
- ✓ **Comment tirer rapidement les premières conclusions?**
 - Améliorer la connaissance des expositions
 - Se focaliser sur certaines approches omiques: métabolomique, épigénomique
 - Développer la modélisation et les statistiques
- ✓ **Quel est le meilleur moyen d'explorer l'exposome?**
 - Consortium international type génome humain?
 - Petits consortia plus focalisés (H2020, NIEHS, ...)
 - Fondés sur méthodologies existantes ou développement de nouvelles méthodologies?

Les points de discussion

- ✓ **Les implications en politique de santé publique et de l'environnement**
 - On ne peut séparer les deux dimensions
 - Les politiques d'acquisition des connaissances sur l'exposition doivent être poursuivies: observatoires, biomonitoring, etc.
 - Les « points noirs » ne sont pas uniquement ceux où se concentre un facteur de stress; ce sont aussi les endroits où plusieurs facteurs coexistent même discrètement.
 - Une réduction globale, même modérée, des expositions peut être utile
 - Les messages de santé publique doivent être cohérents et tenir compte de l'ensemble des expositions