



UNIVERSITÉ  
**PARIS**  
**DESCARTES**

Instituts  
thématiques



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

## Exposome et multiexpositions

**SFT**  
**Paris**

**Le 23 Novembre 2017**

Robert Barouki  
INSERM UMR-S 1124  
Toxicologie Pharmacologie et Signalisation Cellulaire

Service de Biochimie MP Hôpital Necker Enfants malades  
Université Paris Descartes

# 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

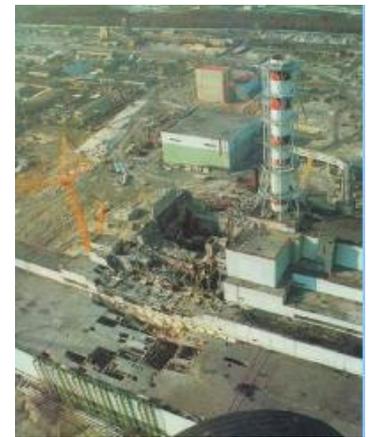
# Les différents facteurs environnementaux

- **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**



**Union Carbide Bhopal**

## Catastrophes



**Tchernobyl**



**Londres 1952**



**Pollution  
visible**



**Pékin 2013**

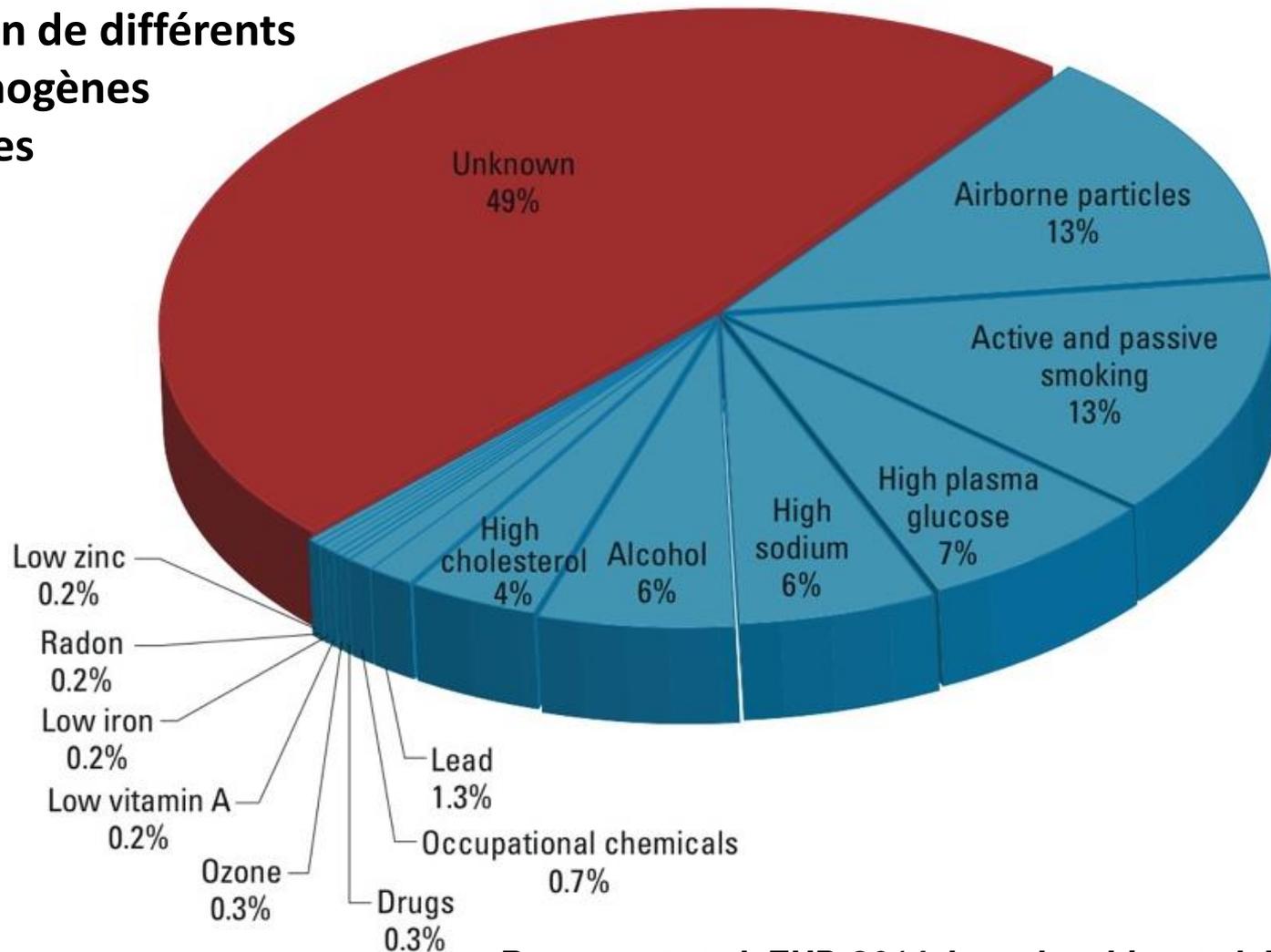


**Contamination  
invisible**



# Expositions environnementales et Santé: *Loin d'être négligeable!!*

Contribution de différents agents pathogènes aux maladies chroniques



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

# **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**

# 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.**



## Further contributions to the exposome 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**.

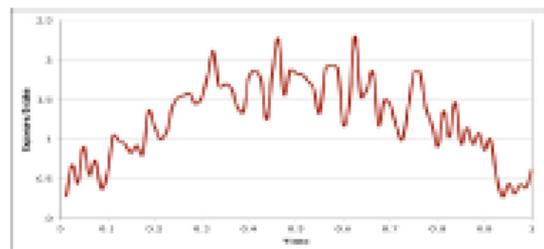
### Buck Louis

- **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**.

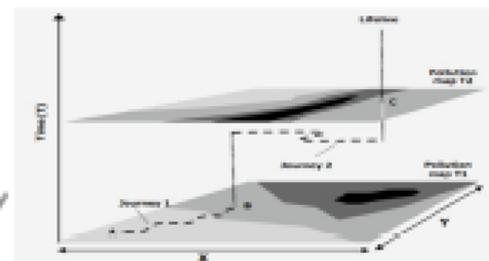
### NRC Report

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

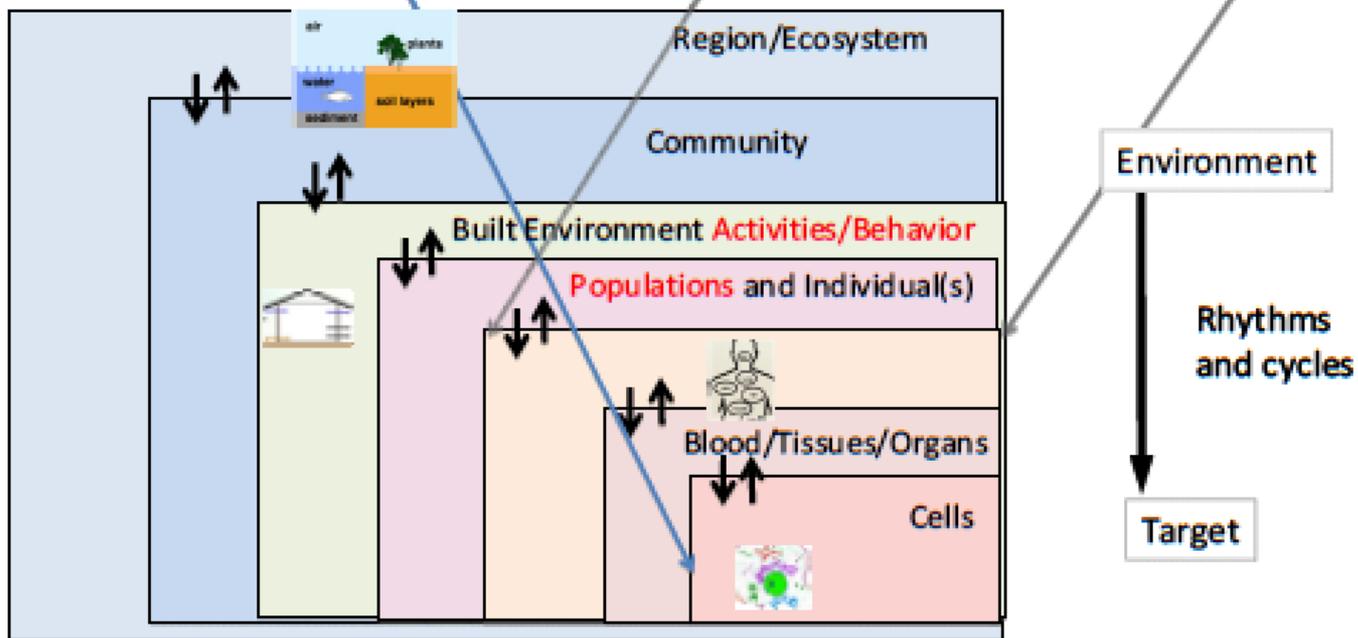
# Une exploration à différentes échelles



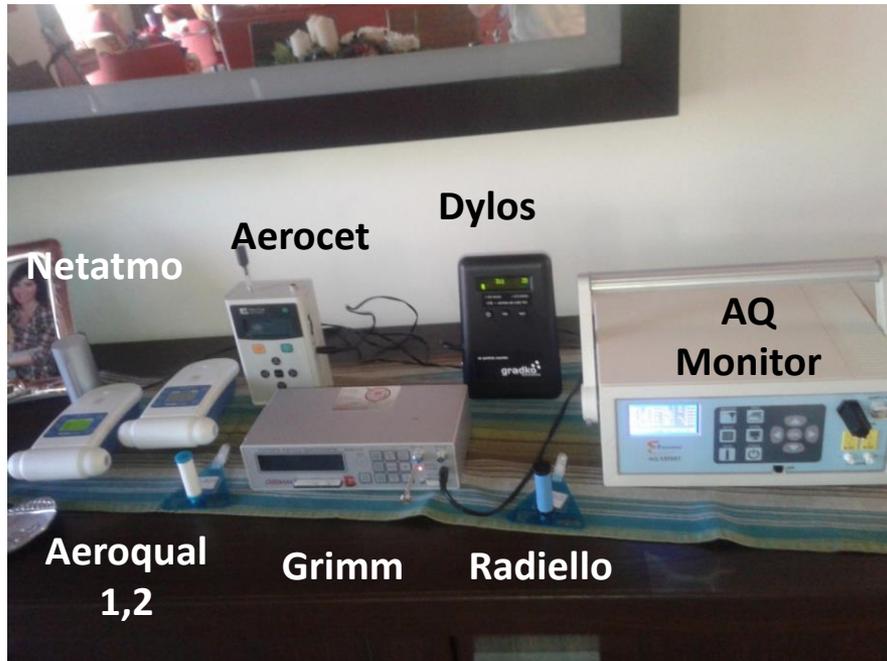
Dose



Exposure (at environment-target boundary)



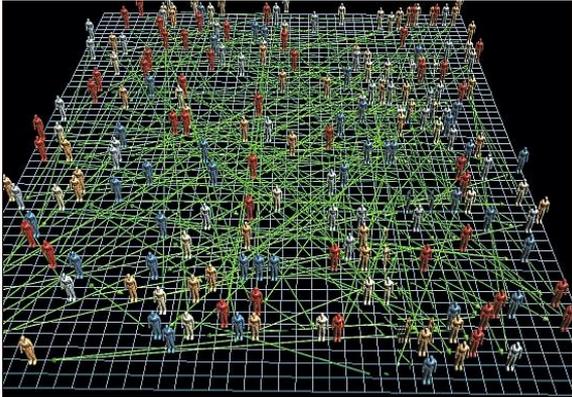
# Comment mesurer l'exposome externe? *HEALS*



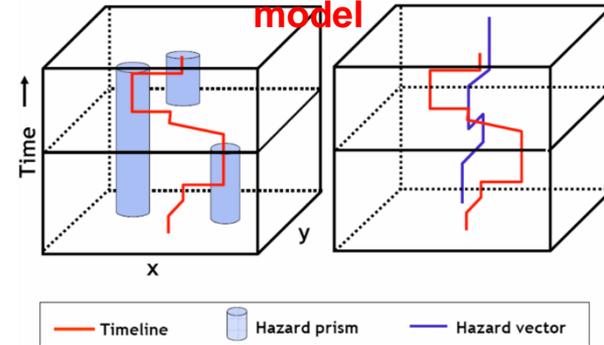
AQ Monitor	CO <sub>2</sub> , TVOC, CO, NO <sub>2</sub> , NO, H <sub>2</sub> S, HCHO, T, RH, P
Grimm 1.108	PM 0.23-20µm
Aeroqual	PM 0.5, 1.0, 5.0, 10µm
Aeroqual 1	NO <sub>2</sub>
Aeroqual 2	O <sub>3</sub>
Radiello Passive Samplers	BTX, Aldehydes
Dylos	PM >0.5 and >2.5 µm
Netatmo	T, RH ,CO <sub>2</sub>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

# Comment mesurer l'exposome externe? HEALS

## Agent based modelling



## An individual's space-time activity model



## Sensors for exposure assessment



### WOCKETS SYSTEM VISION

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



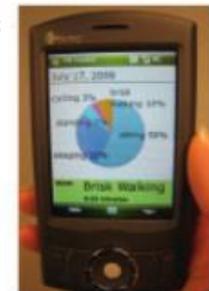
Wearable sensors (test version 1)



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

# Comment explorer l'exposome et ses conséquences?

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

Des systèmes d'information géographique

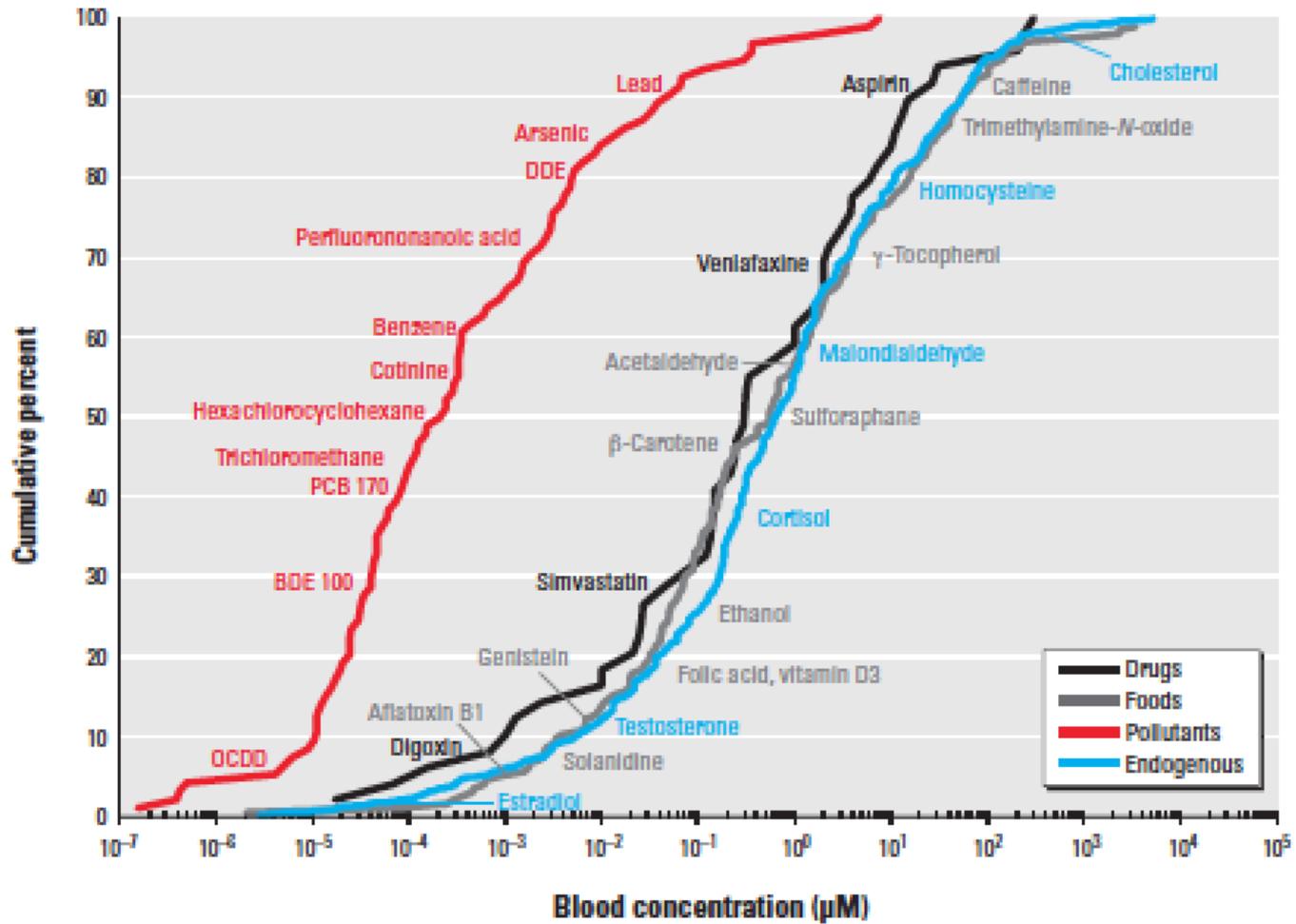
Des capteurs

Des biomarqueurs :

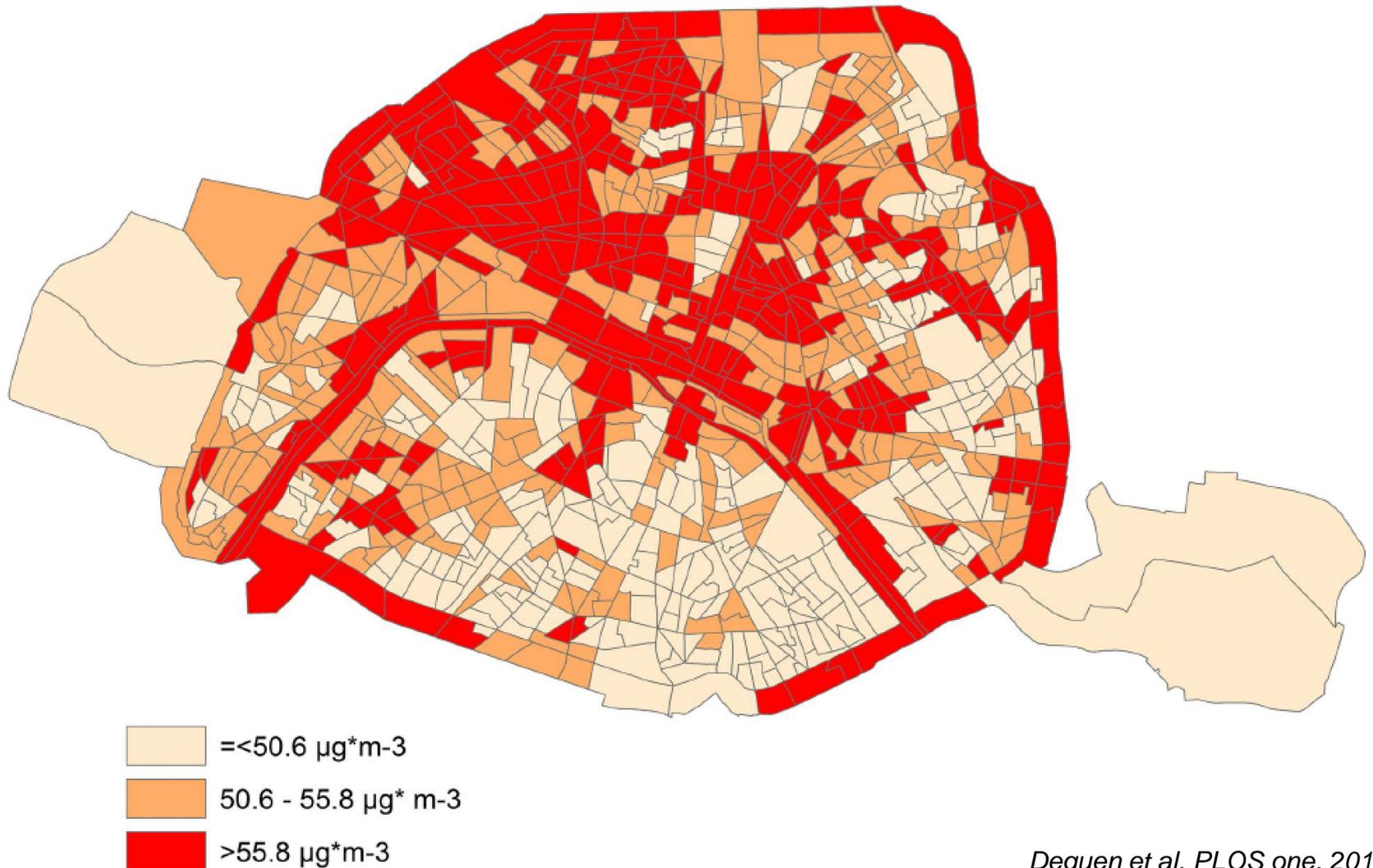
- Contaminant
- Métabolite
- Adduits (Hb, Alb, ADN)
- Omiques...
- Marqueurs physiologiques (AGD)

**Les mécanismes fournissent les bons biomarqueurs  
Il y a encore beaucoup d'incertitude sur l'exploration  
des expositions surtout les plus anciennes**

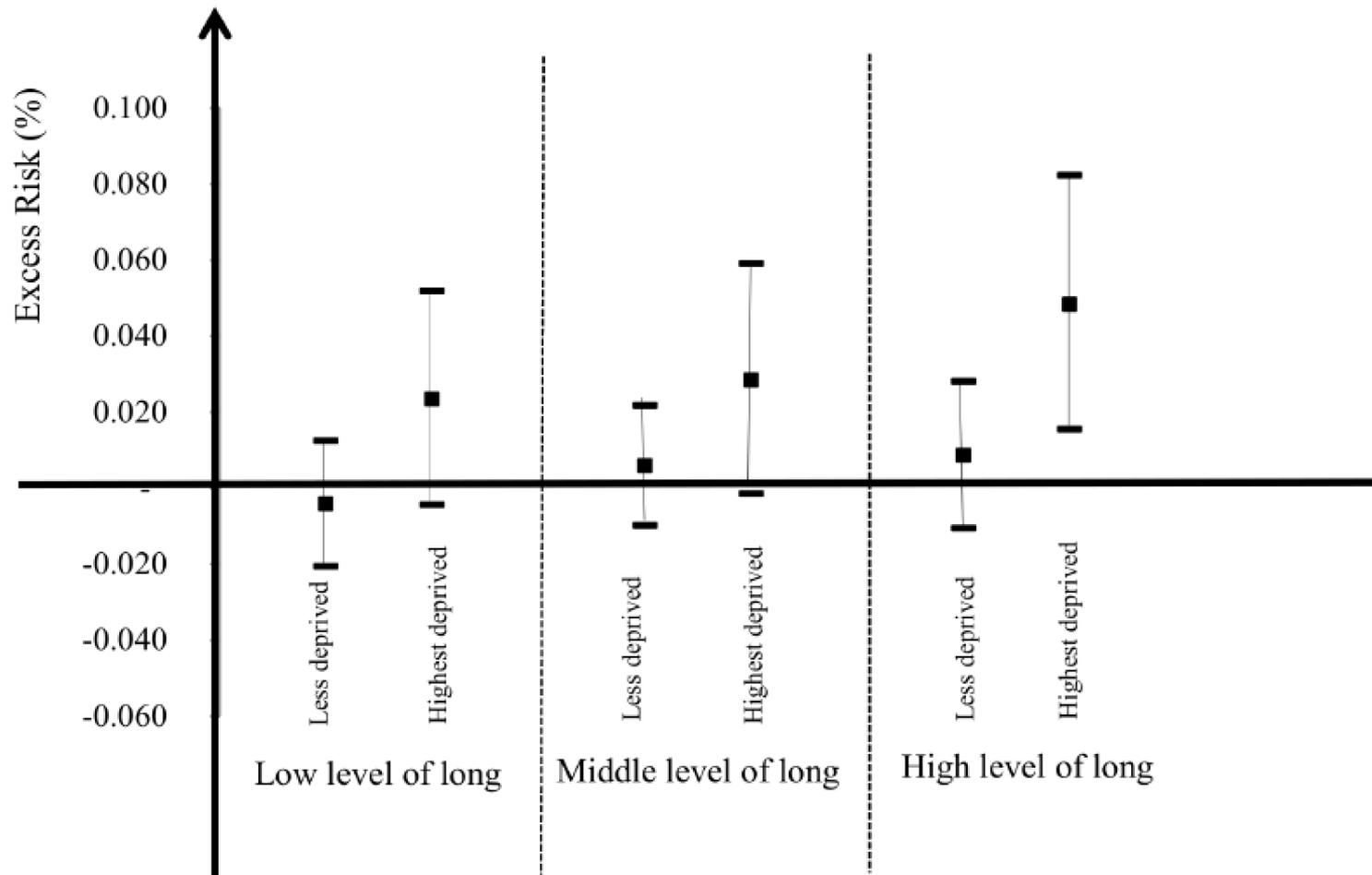
# L'exposome interne



# Pollution atmosphérique à Paris (NO<sub>2</sub>)



# Inégalités sociales et risques de mortalité



# Programmes Européens

project	topic	origin	Start/end
<b>Exposomics</b>	<b>exposome</b>	<b>EU</b>	<b>2012/2016</b>
<b>Helix</b>	<b>exposome</b>	<b>EU</b>	<b>2012/2017</b>
<b>Heals</b>	<b>exposome</b>	<b>EU</b>	<b>2013/2018</b>
<b>HBM4EU</b>	<b>Human biomonitoring</b>	<b>EU</b>	<b>2017/2021</b>

# Approche intégrée de l'exposome?

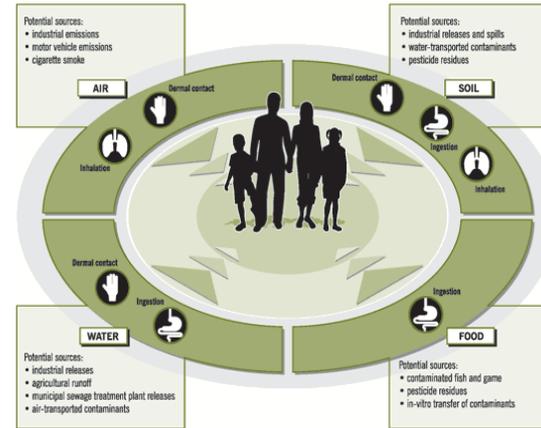
Remote sensing



Environmental sensors



personal sensors



Exposure modelling

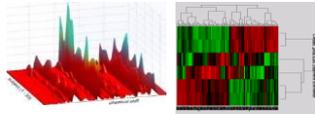
## Exposure and Effect biomarkers

Human bio-monitoring



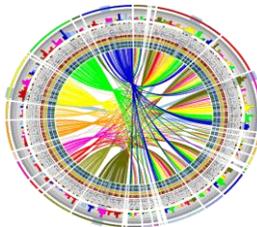
PBTK

OMICS

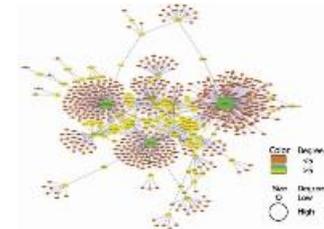
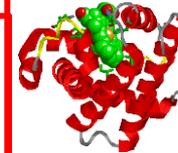


EWAS: Environment wide association studies

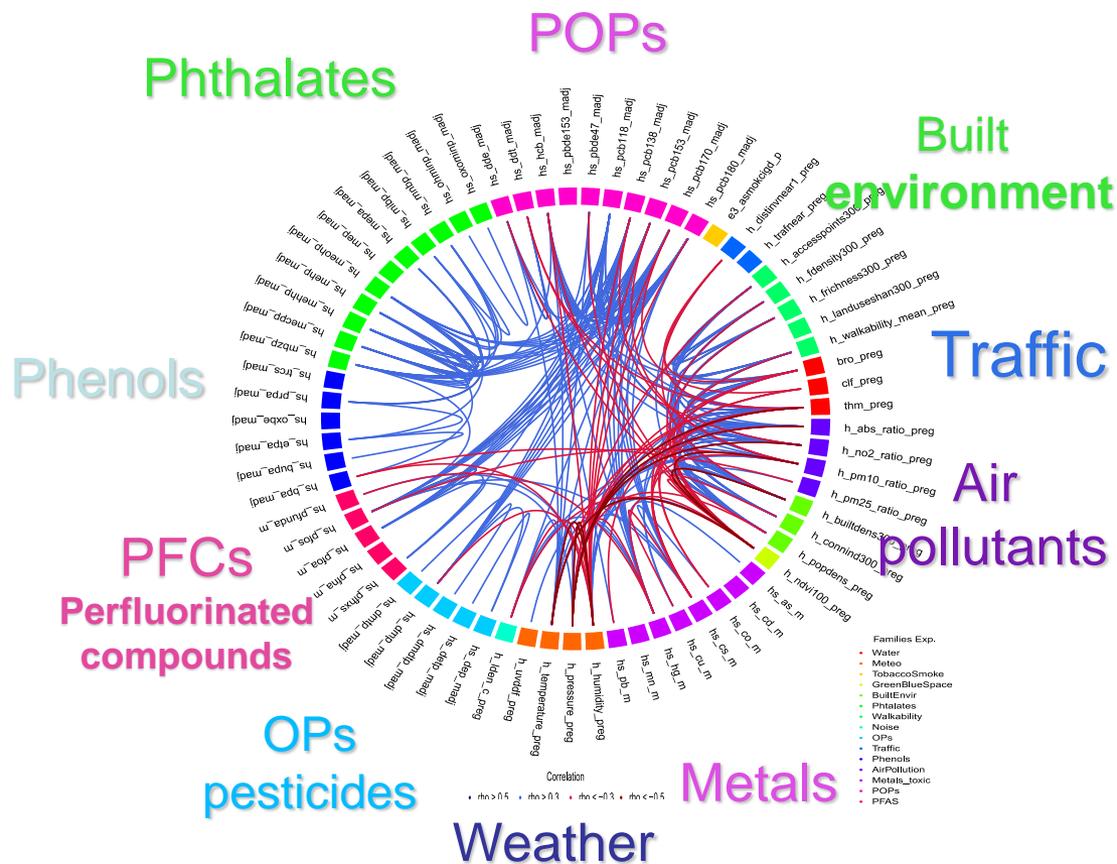
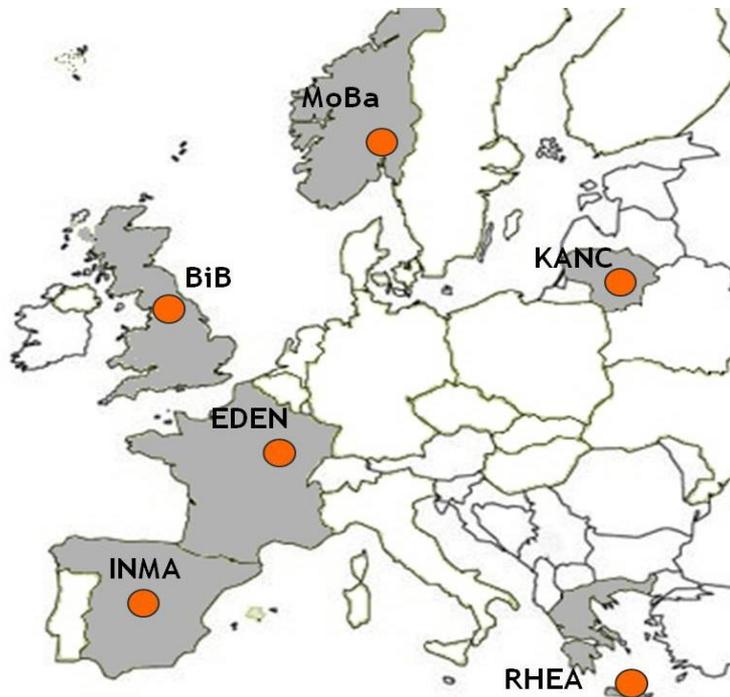
GEWIS: Genome-Environment wide interaction studies



## Causality: mechanistic studies



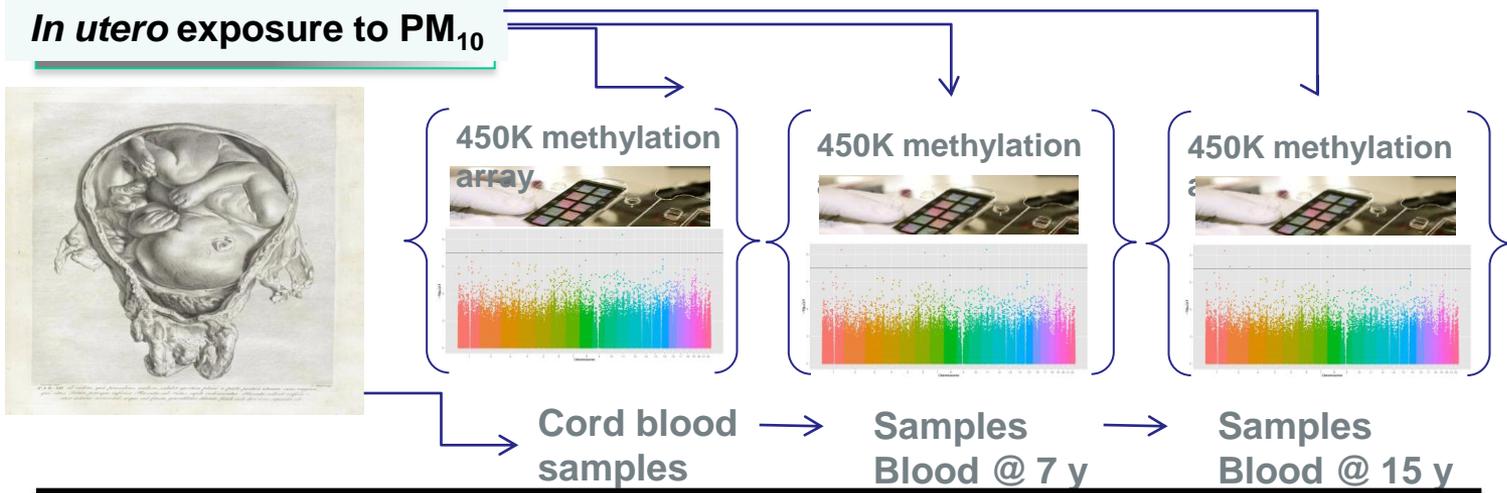
# Les cohortes mère-enfant



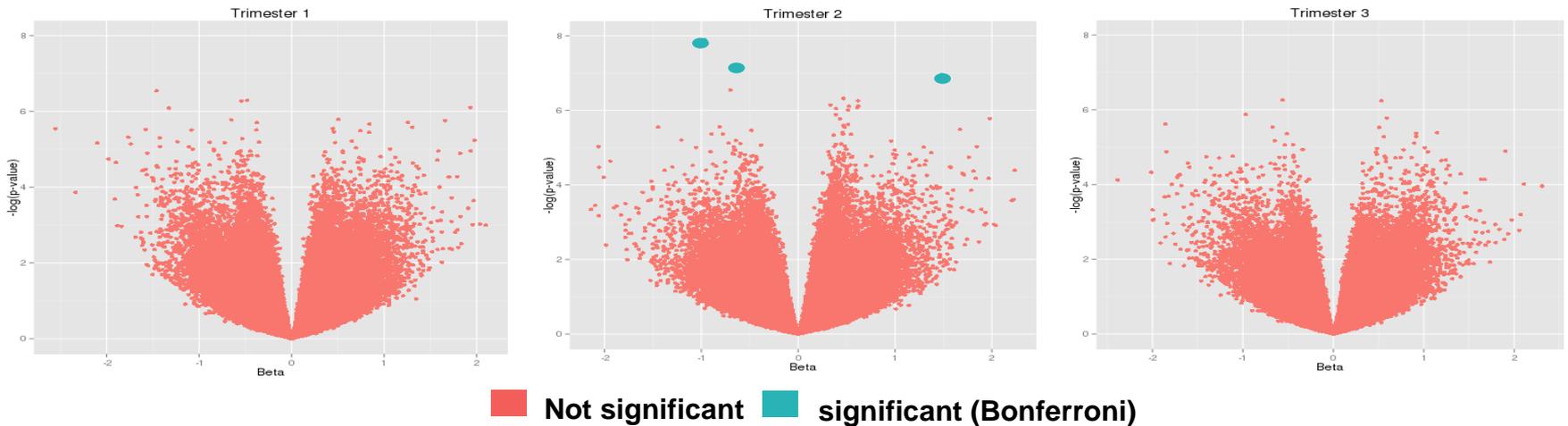
## Stressors combination

Vrijheid et al, *Environ Health Perspect* 2015;122(6):535-44.

# Epigénétique

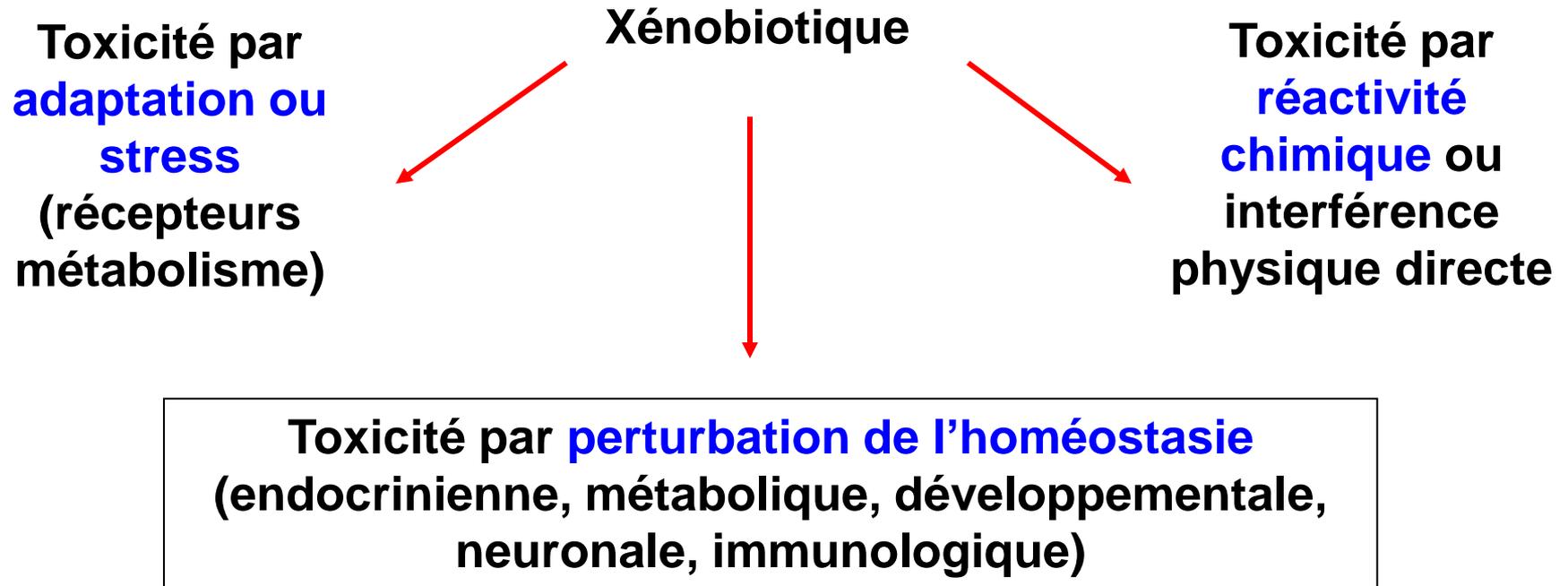


**In utero development Birth Infancy**  
**Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)**



# **Exposome et Perturbateurs endocriniens**

# Les grandes voies de toxicité



**Facteur aggravant: persistance**  
(surcharge, polluants persistants)

# 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”

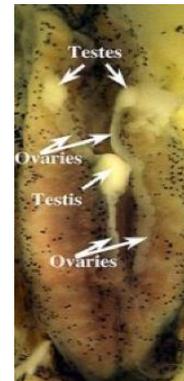
# Perturbateurs endocriniens écotoxicologie

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,...)**

# Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs)

## HERBICIDES

2,4,-D  
2,4,5,-T  
Alachlor  
Amitro  
Atrazine  
Linuron  
Metribuzin  
Nitrofen  
Trifluralin

## FUNGICIDES

Benomyl  
Ethylene thiourea  
Fenarimol  
Hexachlorobenzene  
Mancozeb  
Maneb  
Metiram - complex  
Tributyltin  
Vinclozolin  
Zineb

## METALS

## INSECTICIDES

Aldicarb  
beta-HCH  
Carbaryl  
Chlordane  
Chlordecone  
DBCP  
Dicofol  
Dieldrin  
DDT and metabolites  
Endosulfan  
Heptachlor / H-epoxide  
Lindane (gamma-HCH)  
Malathion  
Methomyl  
Methoxychlor  
Oxychlordane  
Parathion  
Synthetic pyrethroids  
Transnonachlor  
Toxaphene

## INDUSTRIAL CHEMICALS

Bisphenol - A  
Polycarbonates  
Butylhydroxyanisole  
Cadmium  
Chloro- & Bromo-diphenyl  
Dioxins  
Furans  
Lead  
Manganese  
Methyl mercury  
Nonylphenol  
Octylphenol  
PBDEs  
PCBs  
Pentachlorophenol  
Penta- to Nonylphenols  
Perchlorate  
PFOA  
p-tert-Pentylphenol  
Phthalates  
Styrene

*Testosterone synthesis inhibitor*  
*Thyroid hormone disruptor*

*Estrogen receptor agonist*  
*Androgen receptor antagonist*

# Les PE et 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!!**

# Focalisation sur les voies de toxicité

Passer de dizaines de milliers de composés chimiques à quelques dizaines de voies de toxicité (Tox 21)

xenobiotics

---

P53 MAPK

---

apoptosis  
proliferation

ER AR TR

---

endocrine  
disruption

NRF2 NFkB

---

oxidative  
stress

AhR

---

adaptation  
metabolism

PXR/CAR

---

PPAR

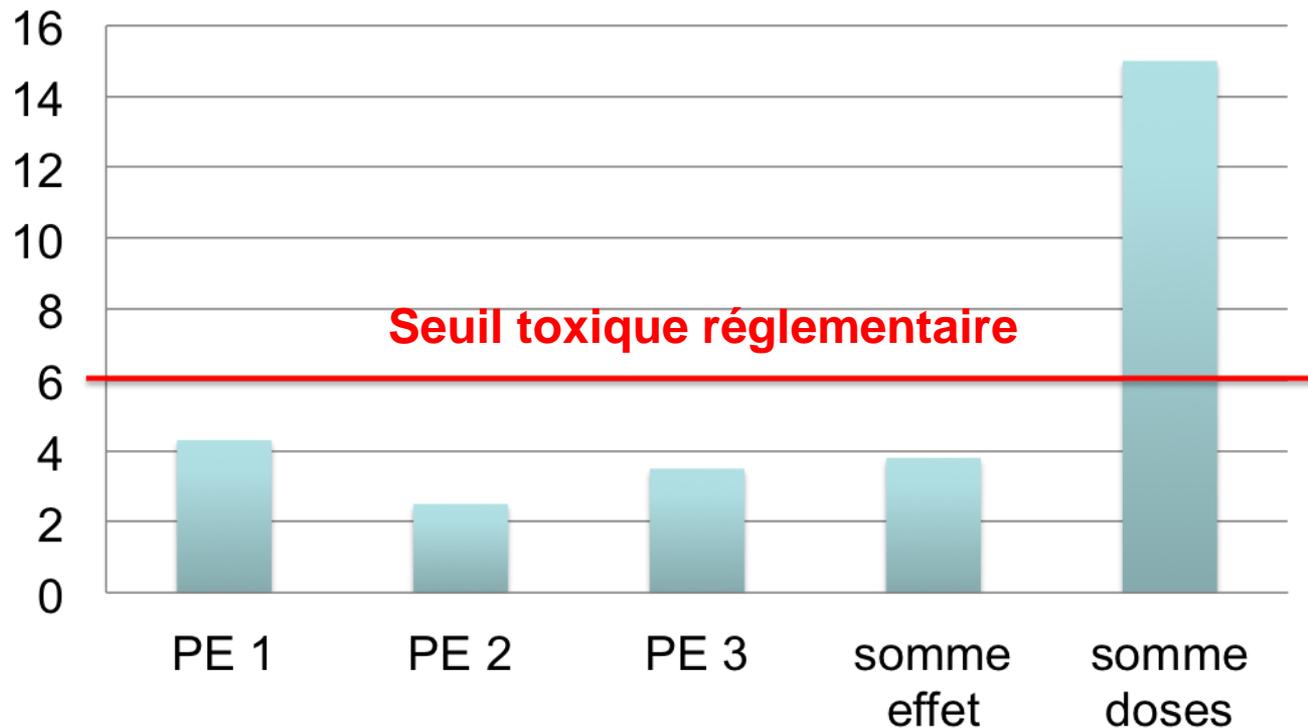
---

# 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

Mode de toxicité

Réitération

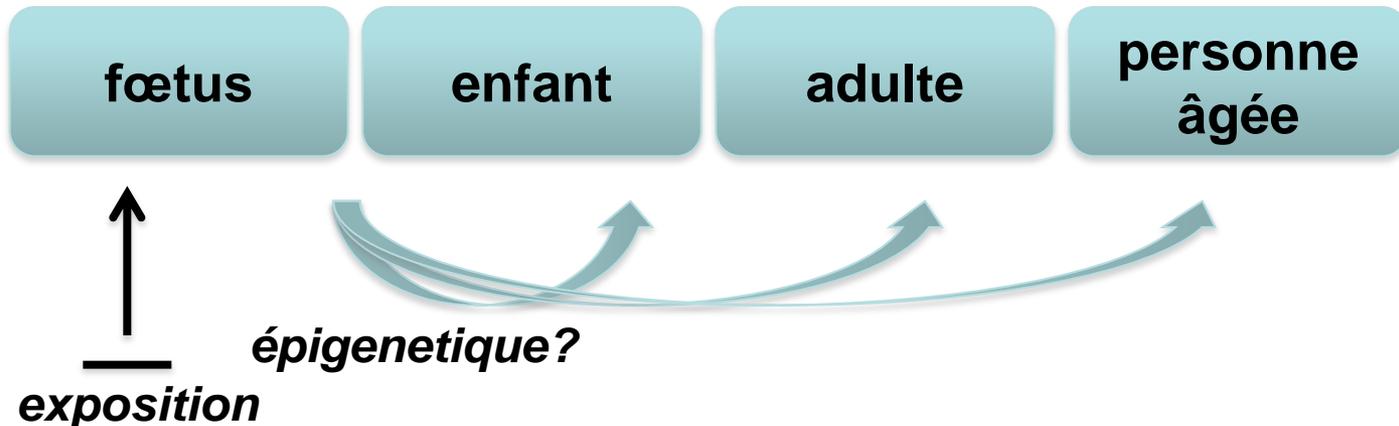
*Exposition répétée (ex: tabagisme)*

persistance

exposition externe

exposition interne

Programmation ou toxicité développementale (réponse différée)



# Dogmes et Principes

- **la dose fait le toxique**

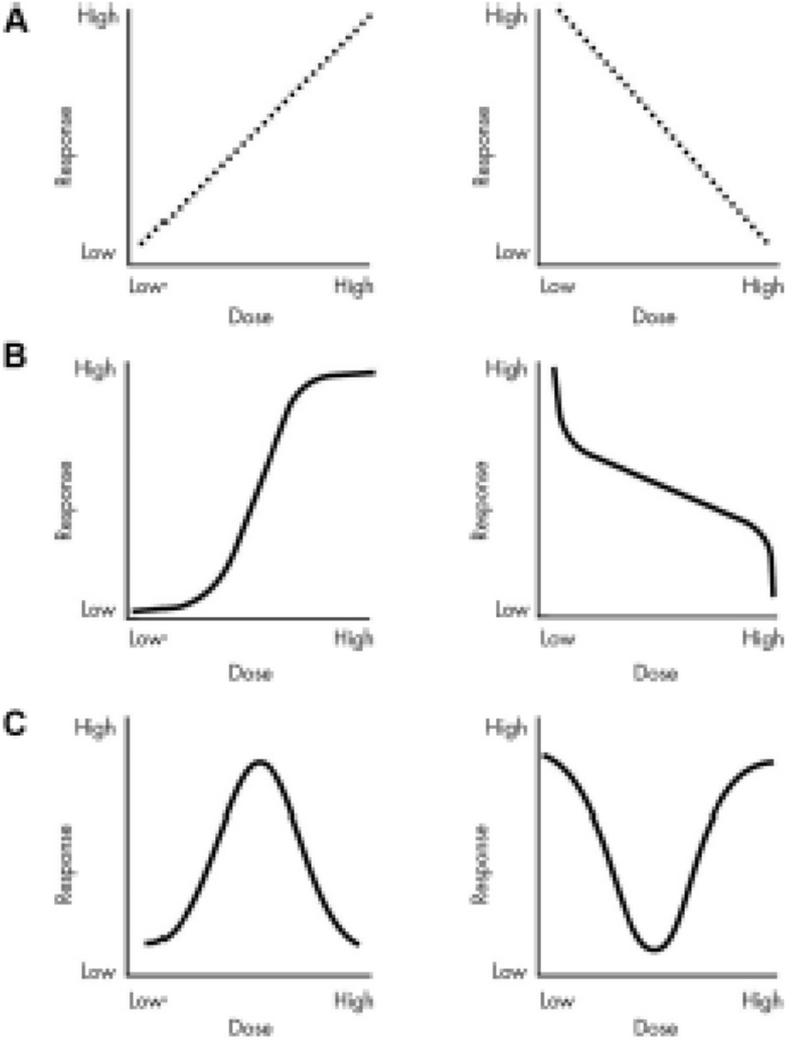
**“All things are poison and nothing is without poison, only the dose permits something not to be poisonous.”**

**Phillip von Hohenheim “*Paracelsus*”**

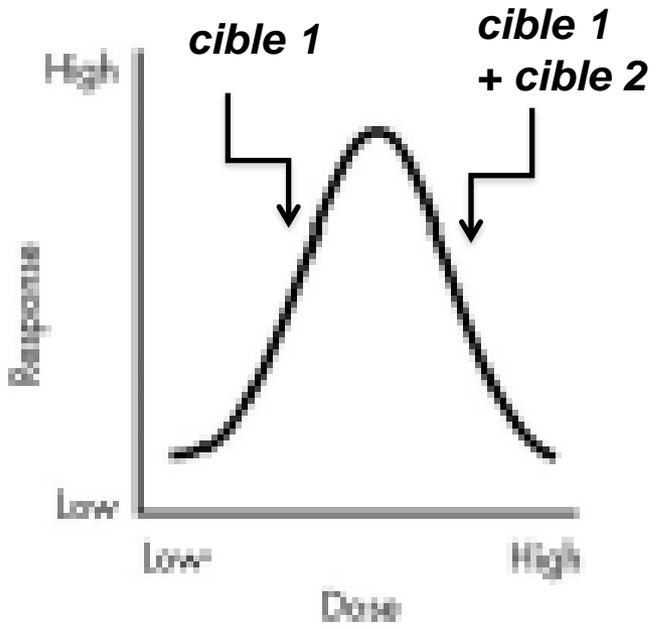
- **La relation dose-effet n’est pas nécessairement monotone (courbe en U inversé)**

- **La dose dépend du contexte (vulnérabilité)**

# doses et seuils

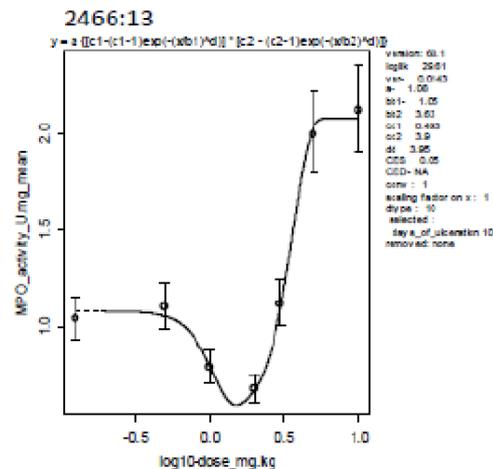
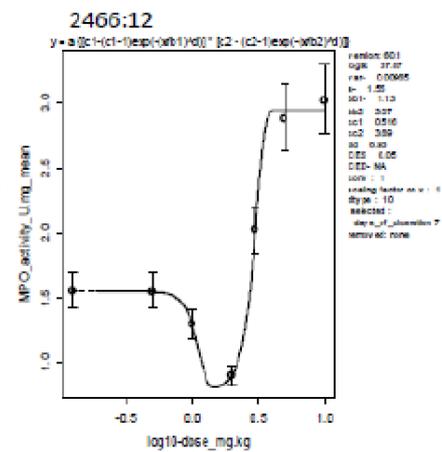
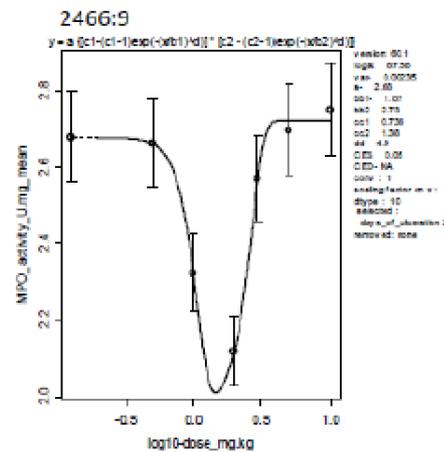
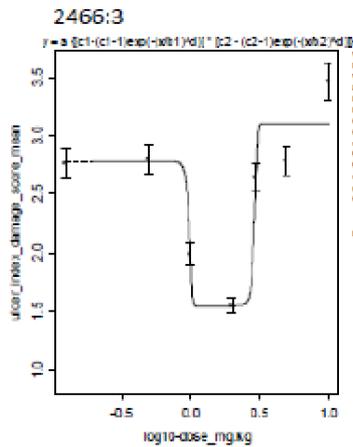


## Hypothèse 2 cibles



*Vandenberg et al, 2012*

# exemples de courbes non monotones



Analyse des courbes non monotones de la littérature selon 6 critères de pertinence

*Beausoleil et al, Rapport Anses/IMM/RIVM/AGES, 2016*

# Les origines multiples de la vulnérabilité

## Origine endogène

facteurs génétiques ou **épigénétiques**

âge: **période fœtale**, enfance, prépuberté, vieillissement

facteurs physiologiques: hormones, grossesse

pathologies: diabète, hépatites, inflammation...

## Origine exogène

alimentation

comportement et habitudes

milieu socio-économique

environnement physique et chimique



**Early Prenatal**

**Mid-Late Prenatal**

**Postnatal**

Central nervous system (3wks - 20 years)

Ear (4-20 wks)

Kidneys (4-40 wks)

Heart (3-8)

Limbs  
(4-8wks)

Immune system (8-40 wks; competence & memory birth-10yrs)

Skeleton (1-12 wks)

Lungs (3-40 wks; alveoli birth-10yrs)

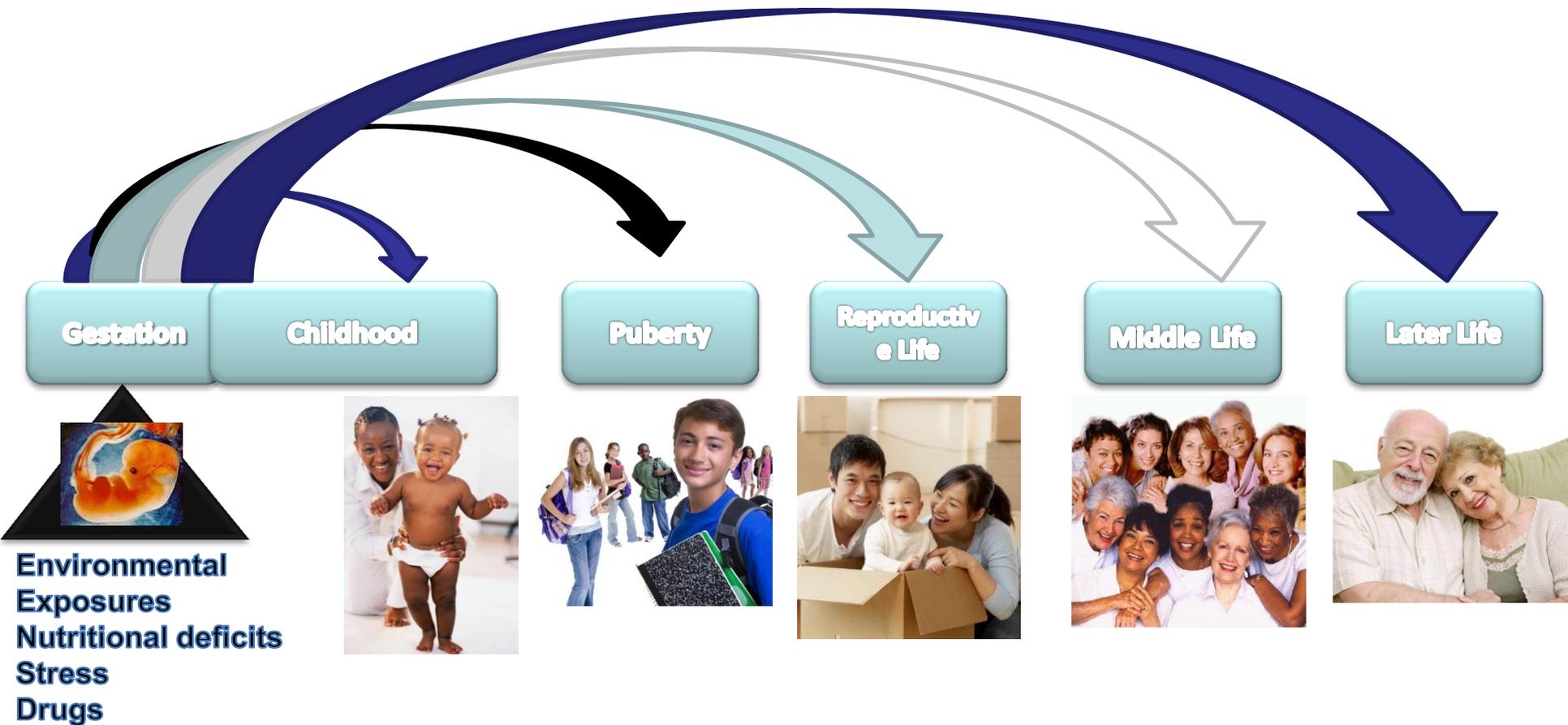
Reproductive system (7-40wks; maturation in puberty)

**Week 1-16**

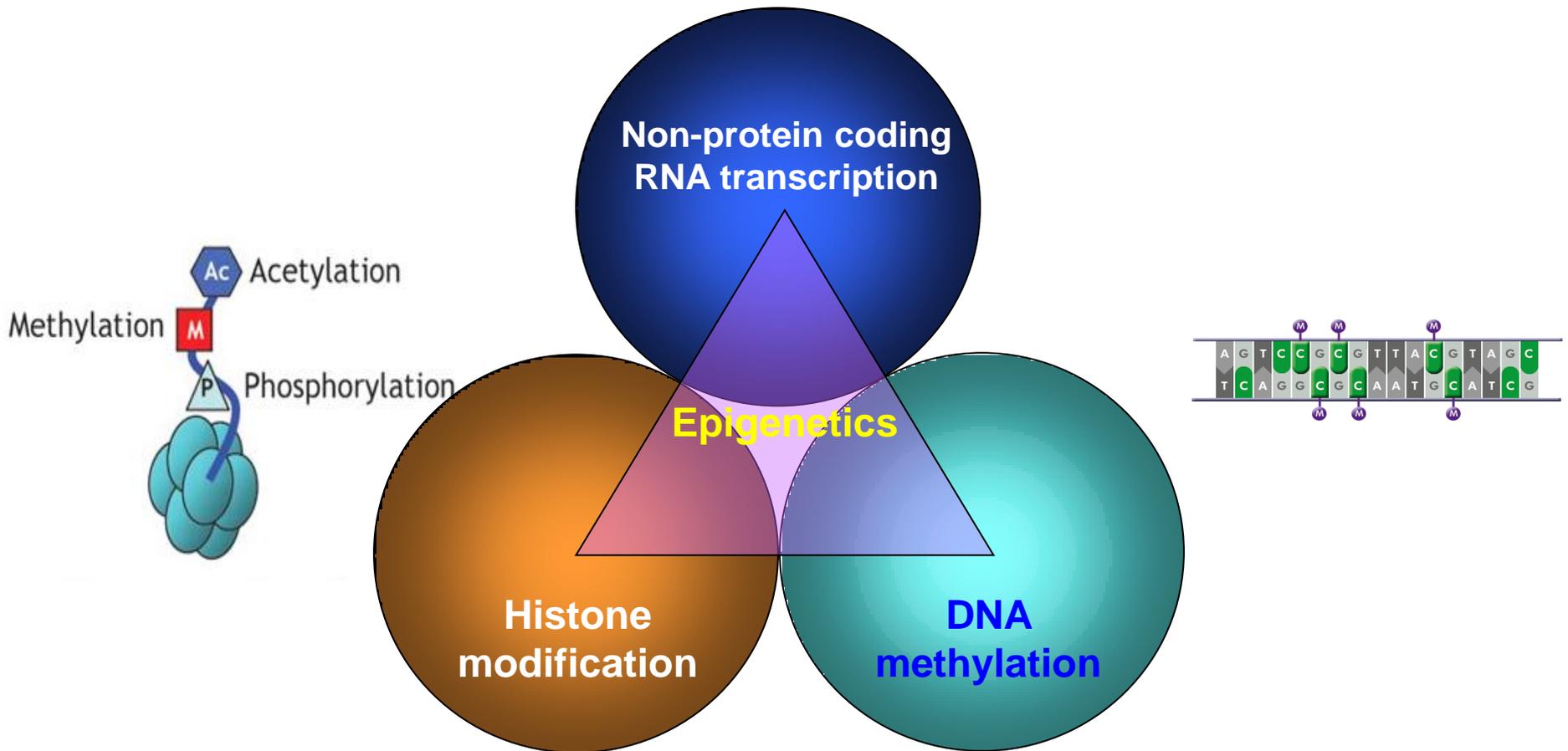
**Week 17-40**

**Birth – 25 years**

# 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**

# Les effets transgénérationnels

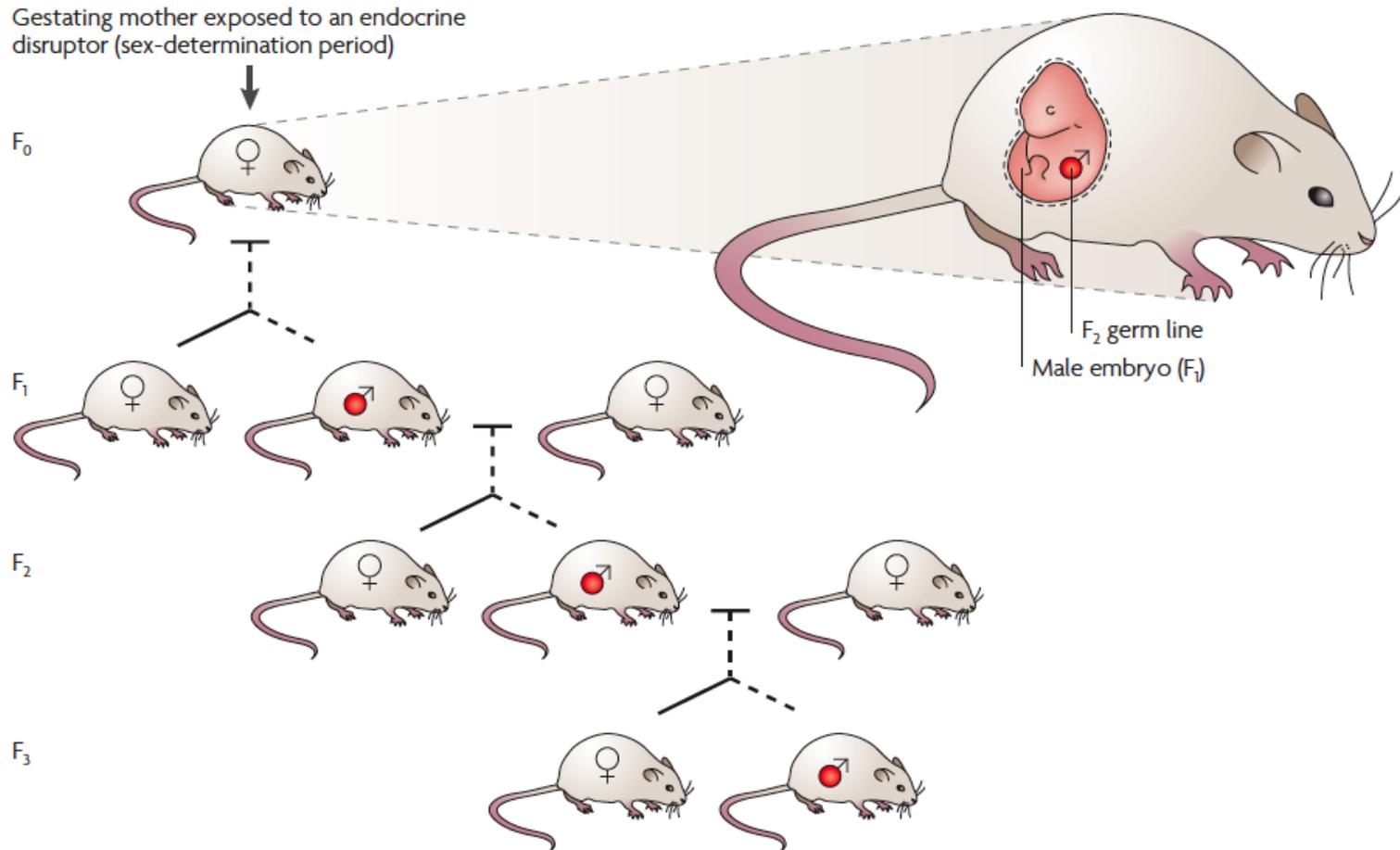


Figure 5 | Germline transmission of epigenetically regulated transgenerational phenotypes. In a gestating mother, there is multiple-generation exposure of the F<sub>0</sub> female, the F<sub>1</sub> embryo and the F<sub>2</sub> generation germ line to environmental factors. The transgenerational transmission of disease phenotypes through the male germ line (labelled red) is indicated. Both male and female offspring develop disease, but the transgenerational phenotype is transmitted only paternally after exposure to vinclozolin<sup>96</sup>.