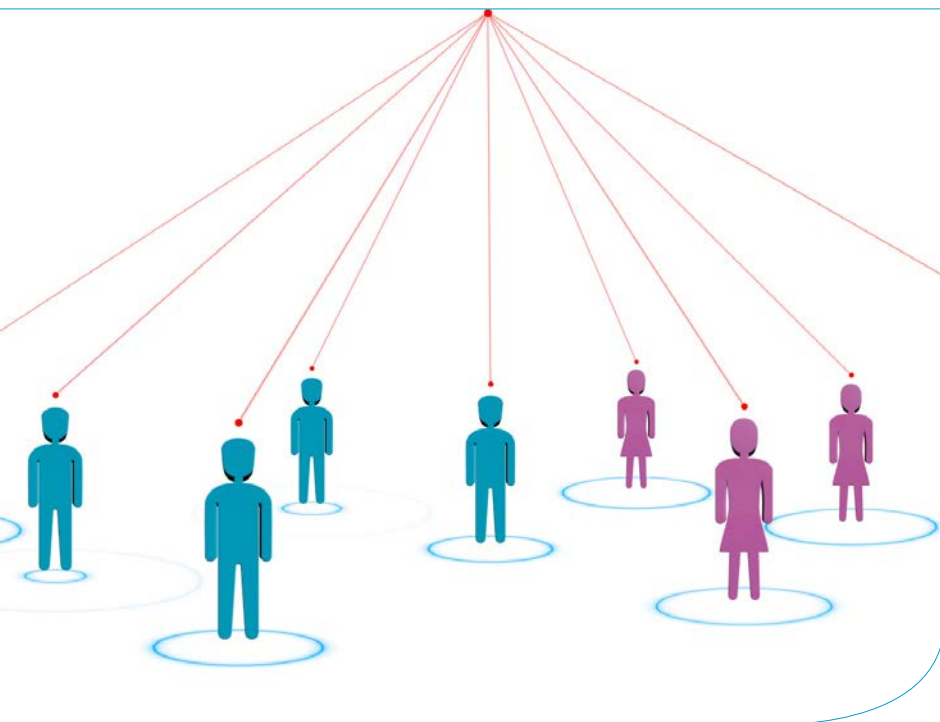


Évaluer l'impact de l'environnement sur la santé



kanavavector - iStock-1223952625

cale), en octobre 2019. Ce concept a été introduit pour la première fois par Chris Wild, directeur du Centre international de recherche sur le cancer en 2005². Composés perfluorés, perturbateurs endocriniens... mais aussi le stress psychologique, le contexte socio-économique, l'environnement biologique, physique, les déséquilibres alimentaires... Les facteurs environnementaux sont multiples et seraient impliqués dans de nombreuses pathologies chroniques (cancers, altération de la fertilité, maladies neurologiques, obésité, maladies cardiovasculaires, respiratoires, auto-immunes...), augmentant le risque de mortalité³.

Fin du principe « une substance, un effet »

Durant toute notre vie, nous sommes exposés à de multiples contaminants de l'environnement, regroupés sur le nom d'exposome. De nombreux travaux étudient leurs effets sur la santé et la possibilité de définir des biomarqueurs d'exposition à des substances chimiques.



Références

1. Barouki et al., *Biochimie* 152 (2018) 155-158.
2. P. Wild, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 14 (2005) 1847e1850.
3. Ladrigan et al, *Lancet*, 2018.
4. Karjalainen, et al., *Environ. Int.* 103 (2017) 51e60.
5. Michelle C. Turner, et al., *EXPOsOMICS: final policy workshop and stakeholder consultation BMC Public Health.* 2018; 18: 260.
6. R. Barouki, et al., *Access Sci. Source.* 11 (2012) 42.
7. R. Barouki, et al., *Environ. Int.* 114 (2018) 77-86.

L'exposome représente « l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine tout au long de la vie et regroupe l'ensemble des facteurs de risques d'origine non génétique¹ », définit le Pr Robert Barouki, médecin et toxicologue, directeur de l'unité Inserm UMR-S 1124, Toxicologie Pharmacologie et Signalisation Cellulaire, lors de la journée de la FNSIP-BM (Fédération nationale des syndicats d'internes en pharmacie et en biologie médi-

« Concernant les contaminants chimiques, les combinaisons possibles sont innombrables et nous sommes loin du principe « une substance, un effet ». De ce fait l'impact sanitaire n'est pas évident à quantifier. Cela constitue un vrai problème de santé publique », affirme Robert Barouki. D'autant plus que la plupart des recommandations actuelles sont fondées sur des expositions à des substances bien définies et prises individuellement. « Les agences commencent à prendre en compte l'effet combiné de plusieurs substances ayant le même mécanisme d'action comme les phtalates, sur le modèle de ce qui est déjà fait pour les dioxines », se réjouit le Pr Barouki.

Une approche multidisciplinaire

Plusieurs projets étudient les effets de l'exposome sur la santé, dont les programmes européens⁴ Heals, Exposomics ou Helix, ou encore l'étude américaine Hercules. « Ce qui est essentiel, c'est d'étudier non seulement l'exposition, mais aussi les réponses de

l'organisme à cette exposition », révèle le Pr Barouki. « Par exemple, selon l'étude *Heals*, une combinaison de phtalates et de métaux lourds entraîne des problèmes de développement neuromoteur de l'enfant », détaille-t-il. Des résultats à court terme émergent également : « dans le programme *Exposomics*, des différences métaboliques caractérisées ont été trouvées entre des personnes restées deux heures dans *Oxford Street* (polluée) par rapport à des personnes restées le même temps dans *Hyde Parc* (moins pollué)⁵ », ajoute Robert Barouki. Les études sur l'exposome reposent sur des questionnaires détaillés (mode de vie, milieu socio-économique...), complétés par des méthodes dites « omiques » qui mesurent les taux de différents composants de l'organisme et permettent d'avoir une description en termes moléculaires de l'état physiologique à un moment donné (génomique, transcriptome, protéome, microbiome, épigénome...). En particulier l'analyse du métabolome (ensemble des métabolites et petites molécules) par spectrométrie de masse « reflète la réponse globale de l'organisme à l'exposome », confie Robert Barouki. Les données sont ensuite étudiées grâce à des modèles complexes bio-informatiques, afin d'obtenir une vision globale de l'exposition d'une population. Par ailleurs, en théorie, il est également aujourd'hui possible d'explorer l'exposome chimique interne (caractérisation de la composition chimique de liquides biologiques et en particulier du sang) au niveau individuel. « Bien que l'interprétation de ces résultats demeure hasardeuse », comme le souligne le Pr Barouki, cela permettrait, à terme, de se rapprocher d'une prévention personnalisée.

La piste de l'épigénome

S'il est un domaine dans lequel l'exposome prend toute son importance, c'est bien celui des cohortes mères-enfants. L'exposition des parents (principalement de la mère pendant la grossesse) aurait un impact sur sa descendance via des mécanismes épigénétiques, suivant l'hypothèse de Barker. C'est le concept de DOHaD⁶ : Deve-

lopmental Origin of Health and Disease. « La notion de DOHaD et, avec elle, la priorité des 1 000 premiers jours de vie proposée par l'OMS, illustrent bien la dimension temporelle qui est au cœur du concept d'exposome », précise Robert Barouki. Le projet européen *Helix* rassemble six cohortes mères-enfants, dont la cohorte *Sepages* montée à Grenoble et incluant environ 700 trios couples-enfants. « Malheureusement, des résultats significatifs mettront du temps pour émerger de ces études », regrette Robert Barouki. « L'étude de l'épigénome est une piste très prometteuse, mais encore peu étudiée », déplore-t-il. Le stress ou certains contaminants pourraient modifier certains marqueurs épigénétiques, notamment la méthylation de l'ADN au niveau de promoteurs des gènes ou de l'expression des micro-ARN⁷. « Pour moi, l'étude de ces modifications du contexte génomique, sans changement de séquence, influençant les régulations de l'expression génique, héréditaires et potentiellement réversibles, se révélera essentielle dans les prochaines années pour identifier les expositions les plus importantes », projette Robert Barouki.

Vers de nouveaux biomarqueurs maternels

Actuellement, un programme est en cours de montage à la maternité Necker afin, entre autres, d'explorer de nouveaux biomarqueurs dans le sang maternel. « L'analyse du fœtus a beaucoup avancé en imagerie ces dernières années, mais très peu en biochimie. Il y a encore beaucoup à découvrir », insiste-t-il. En particulier, il existe un biomarqueur qui pourrait être utilisé comme marqueur de perturbations neurologiques lié à l'exposition à certaines substances chimiques, le BDNF (*brain derived neuronal factor*). Ce dernier a été étudié dans le cadre de l'initiative HBM4EU, dont l'objectif est d'évaluer l'exposition humaine aux substances chimiques en Europe. « Un jour, le BDNF entrera dans le panel des marqueurs sériques chez les femmes enceintes », espère Robert Barouki.

Nadia Bastide-Sibille



L'exposome prend toute son importance dans les cohortes mères-enfants.

Pr Robert Barouki,
MÉDECIN ET
TOXICOLOGUE,
DIRECTEUR DE L'UNITÉ
INSERM UMR-S
1124, TOXICOLOGIE
PHARMACOLOGIE ET
SIGNALISATION CELLULAIRE