

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine.
L'Académie dans sa séance du mardi 13 février 2024, a adopté le texte de ce rapport par 69 voix pour, 3 voix contre et 10 abstentions.

L'exposome, une contribution majeure pour la prévention

Exposome, a major contribution for prevention

R Barouki (Rapporteur), Y Lévi, au nom du groupe de travail * et de la Commission 6 **

Les rapporteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de ce rapport.

* Groupe de travail : Philippe Bouchard, Patrice Debré, Guy Dirheimer, Élisabeth Éléfant-Amoura, Jean-Louis Guéant, Thierry Hauet, Didier Houssin, Claudine Junien, Yves Lévi, Edwin Milgrom, Alfred Spira, Yvan Toutilou, Yves Ville, Dominique Vuitton, Isabelle Momas (Académie nationale de pharmacie), Bernard Salles et Tristan Renault (Académie Vétérinaire de France),

** Commission 6 : Président : Patrick Berche Secrétaire : Stephan Zientara ;

Titulaires : Barriguete Armando, Bagot Martine, Begue Pierre, Bonnin Alain, Bourre Jean-Marie, Bricaire Francois, Brugere-Picoux Jeanne, Buffet Catherine, Buisson Yves, Danis Martin, Debre Patrice, Frottier Jacques, Gentilini Marc, Geraut Christian, Girard Marc, Gueant Jean-Louis, Houssin Didier, Kerouedan Dominique, Laplace Jean-Paul, Leroy Eric, Levi Yves, Michel Jean-Pierre, Pilet Charles, Reach Gerard, Richard-Lenoble Dominique, Rouzioux Christine, Rosolen Serge, Toutilou Yvan, Vuitton Dominique Angele.

Correspondants : Ailem Amar, Angot Jean-Luc, Barouki Robert, Basdevant Arnaud, Berche Patrick (Président), Bertrand Edmond, Bigard Xavier, Boulouis Henri-Jean, Bourdoiseau Gilles, Bujan Louis, Chamoux Alain, Charley Bernard, Charpin Denis, Chippaux Jean-Philippe, Choisy Claude, Choutet Patrick, Couderc Remy, Cynober Luc, Diagne Ibrahima, Grimprel Emmanuel, Guillot Jacques, Jarlie Vincent, Kakou Aka, Levy-Bruhl Daniel, Malvy Denis, Mpele Pierre, Rodhain Francois, Roingeard Philippe, Zientara Stephan.

Invité : Gobert Jean-Gerard

RÉSUMÉ

L'exposome correspond à l'ensemble des expositions, notamment à des agents chimiques, biologiques, physiques, des stress psycho-sociaux subies par un individu tout au long de sa vie. Il a été conçu dès le départ comme étant le complément du génome et comme un facteur majeur influençant la santé et l'état de bien-être des individus et des populations. Les expositions regroupées dans l'exposome sont, pour certaines d'entre elles, évitables et, dans ce sens, une meilleure compréhension de l'exposome va permettre de jouer un rôle majeur en prévention. Différentes propositions et initiatives ont contribué à mieux préciser certains aspects de l'exposome pour le rendre plus opérationnel, notamment concernant l'exposome chimique. Pour mieux cibler ce rapport, nous avons exclu les maladies infectieuses et parasitaires, les effets des médicaments et autres accidents thérapeutiques.

L'Académie nationale de médecine émet, dans ce rapport, des recommandations pour contribuer à une meilleure prise en compte des effets de l'exposome sur la Santé. Elles visent à ancrer la notion d'exposome dans le quotidien des populations et à prévenir les impacts sanitaires de la crise environnementale. Des recommandations précises sont faites pour améliorer les capacités de mesurer des expositions, développer les services sanitaires capables d'explorer et d'interpréter les impacts des expositions, intégrer la prise en compte de l'exposome dans les évolutions de la réglementation, et développer une prévention à l'échelle populationnelle et personnalisée tenant compte notamment du sexe et du stade de développement. La prise en compte de l'exposome dans la pratique clinique est aussi recommandée. Enfin, un programme ambitieux de recherche sur l'exposome est proposé notamment par le développement des infrastructures et des méthodes adéquates et de projets d'étude des impacts de l'exposome sur les maladies.

Une meilleure compréhension de la nature des expositions environnementales et de leurs impacts est une étape cruciale dans le développement d'une médecine préventive de qualité.

MOTS-CLÉS : exposome, santé environnementale, santé publique, changement climatique, une seule santé, précaution, contaminants chimiques, pollution, fardeau des maladies, infrastructures, recherche

SUMMARY

The exposome corresponds to all exposures, notably to chemical, biological, physical agents and psycho-social stresses suffered by individuals throughout their life. It was conceived from the start as being the complement of the genome and as a major factor influencing the health and well-being of individuals and populations. Exposures grouped in the exposome are, for some of them, avoidable and, in this sense, a better understanding of the exposome will improve prevention. Different proposals and initiatives have contributed to better specifying certain aspects of the exposome to make it more operational, particularly concerning the chemical exposome. To better focus this report, we have excluded infectious and parasitic diseases, the effects of medications and other therapeutic accidents. In this report, the National Academy of Medicine issues recommendations to contribute to better consideration of the exposome in prevention. They aim to anchor the notion of exposome in the daily lives of populations and to prevent the health impacts of the environmental crisis. Specific recommendations are made to improve the capacity to measure exposures, develop health services capable of exploring and interpreting the impacts of exposures, integrate the exposome into regulatory developments, and develop a prevention at a population and individual levels taking into account in particular sex and stage of development. Taking the exposome into account in clinical practice is also recommended. Finally, an ambitious research program on the exposome is proposed, in particular through the development of adequate infrastructures and methods and projects to study the impacts of the exposome on diseases.

A better understanding of the nature of environmental exposures and their impacts is a crucial step in the development of high quality preventive medicine.

KEY-WORDS: exposome, environmental health, public health, climate change, one health, precaution, chemical contaminants, pollution, disease burden, infrastructure, research

Introduction

L'exposome correspond à l'ensemble des expositions, notamment à des agents chimiques, biologiques, physiques et des influences socio-économiques, subies par un individu ou une population durant la vie entière. C. Wild, ancien Directeur du Centre International de Recherche sur le Cancer de l'OMS introduit ce concept en 2005 (1). Quelques années plus tard, d'autres auteurs l'ont enrichi et rendu plus concret, puis les instances de recherche américaines et européennes s'y sont intéressées (2010-2012) et des appels à projets de recherche ont été initiés de part et d'autre de l'Atlantique (2-5).

L'exposome est un concept unificateur qui s'appuie sur des avancées techniques (capteurs, analyses, systèmes de traitement de données...) et des données de recherche en santé et plus particulièrement en santé environnementale, accumulées au cours du temps. Il s'agit d'une vision réellement multidimensionnelle de la relation entre l'environnement au sens le plus large (c'est-à-dire dans ses composantes physico-chimiques, microbiennes, psycho-socio-économiques et culturelles) et la santé. Ce concept met bien en valeur le rôle de l'environnement comme complément du génome et comme déterminant du bien-être et de la santé de l'Homme, notamment les expositions aux dangers de natures chimique, physique ou biologique (6). Il intègre aussi les contextes psychologique et socio-économique. De plus, ce concept introduit une autre dimension, celle du temps, puisqu'il englobe l'ensemble des expositions tout au long de la vie, dès la conception. Il intègre effectivement à partir de la conception la dimension biologique du sexe, mais aussi à partir de la naissance celle, socioculturelle, du genre puisque les expositions aux trois composantes environnementales diffèrent en fonction du sexe et du genre. En effet une part importante des gènes (un tiers) s'exprime différemment entre l'homme et la femme (7). En raison de sa nature holistique et de sa capacité à décrire la véritable nature des expositions (multiples et étalées dans le temps) et à les quantifier, l'exposome constitue une avancée conceptuelle majeure par rapport aux approches plus classiques de relation entre la santé environnementale et des expositions environnementales souvent focalisées sur un seul facteur (ex : le bisphénol A) et une seule cible (par exemple le système reproducteur pour les perturbateurs endocriniens ou le système cardiovasculaire).

Le concept d'exposome est ambitieux et va avoir des impacts majeurs pour la prévention et la gestion des risques en santé.

L'objectif du présent rapport, après une analyse des différentes visions de l'exposome, est de proposer des approches pour mieux concrétiser ses nombreux apports en termes de prévention.

Les différentes approches de l'exposome

Bien que l'exposome soit par essence un **concept global**, certaines de ses composantes ont été identifiées et elles impliquent des approches méthodologiques spécifiques et des mesures de prévention distinctes :

- **Une composante externe** : il s'agit de la partie de l'exposome mesurée dans l'environnement, correspondant aux dangers chimiques, biologiques (microorganismes...), physiques (chaleur, bruit, rayonnements...) entrant au contact des organismes et qui est susceptible d'affecter un individu ou une population : contaminants de l'air, de l'eau, des sols, des aliments, des contextes de vie (espaces verts, plans d'eau, milieu urbain ou rural...), contexte socio-économique (pauvreté, revenus, éducation, quartiers ou habitat défavorisés ou non, type de métier...). Certains distinguent l'exposome externe commun à une communauté ou une population (qualité de l'air, environnement urbain), et l'exposome externe individuel lié au comportement (tabagisme, cannabisme, alcoolisme, exposition professionnelle, niveau de vie personnel...). L'exposome externe est évalué par des analyses sur des échantillons de matrices environnementales, mesures de paramètres physiques, du contexte infectieux, des situations socio-économiques... Il profitera notamment des nouvelles technologies de détecteurs environnementaux et de capteurs (satellites, aéroportés, au sol, en espaces intérieurs...) dont certains sont portables ainsi que des méthodes et logiciels de modélisation (8).
- **Une composante interne** observée grâce à l'analyse de matrices biologiques d'un organisme (sang, urine, cheveux, lait maternel, tissus...) reflétant l'exposition à des dangers chimiques (dosage de xénobiotiques dans l'organisme) ou la réponse individuelle à l'exposition à des facteurs environnementaux (9) . La méthode principalement utilisée est le couplage de chromatographie liquide et de spectrométrie de masse pour les molécules chimiques et la spectrométrie de masse en plasma induit pour les éléments.
- **D'autres termes sont, par ailleurs, souvent utilisés** : exposome chimique, physique, social, psycho-social ou socio-économique. Ces subdivisions sont le reflet de méthodes spécifiques et ne doivent pas faire oublier la nature holistique de l'exposome.
- L'exposome interagit avec le génome, avec la situation physiologique ou pathologique d'un individu ainsi qu'avec le sexe et le genre.

Le présent rapport considère une vision assez large de l'exposome avec les relations entre la santé et l'environnement (au sens complet des environnements) qu'elles soient de large spectre ou focalisées sur un facteur donné.

Les différentes approches de l'exposome selon les auteurs sont résumées ci-après.

La contribution de l'épidémiologie. La première élaboration très exhaustive du concept d'exposome a été l'œuvre de C. Wild englobant « toutes les expositions, tout au long de la vie » (10). Elle est complétée notamment par l'épidémiologiste G. Buck-Louis, qui a souligné l'importance des facteurs régissant les expositions dans des communautés, notamment leurs modes de vie, au travers des études épidémiologiques (11). C. Wild a précisé trois types d'expositions : interne, spécifique externe et généraliste externe (12). L'exposome interne intègre des processus physiologiques comme le métabolisme, la régulation hormonale, l'activité physique, le microbiote intestinal, le stress et le vieillissement. L'exposition spécifique externe comprend les facteurs chimiques, physiques et biologiques. L'exposome généraliste externe inclut le statut social, économique et psychologique. Ces trois typologies d'exposition sont interconnectées et les mesures de l'exposome interne renseignent potentiellement sur les deux autres typologies d'exposition. Ainsi, l'exposome interne peut être déterminé par des analyses chimiques extensives des matrices biologiques (13).

La commission européenne a financé des programmes en 2011-2012 coordonnés par des épidémiologistes : « Helix » (14), « Exposomics » (15) et « Heals » (16). Ce dernier comprenait aussi des toxicologues et des modélisateurs. Ils ont intégré l'exposomique dans le cadre des approches « omiques » en mettant en évidence le caractère sans a priori de la recherche sur l'exposome. En 2020, la diversification des disciplines s'est amplifiée avec le début d'un groupement de 9 programmes européens « H2020 » sur l'exposition à la pollution de l'air, au bruit, aux produits chimiques, à l'urbanisation associée aux impacts sur la santé humaine (EHEN ; <https://www.humanexposome.eu/>).

La contribution de la chimie analytique. Les expositions aux agents chimiques ont été parmi les plus étudiées dans le champ de la santé environnementale. Il était naturel que des chimistes analytiques s'approprient le concept d'exposome pour tenter d'être le plus exhaustif dans leurs analyses et proposer des approches dites « non ciblées » sans hypothèse a priori sur les cibles chimiques.

Cette vision a conduit à des développements importants en chromatographies couplées à la spectrométrie de masse, en spectrométrie de masse en plasma induit et des efforts d'harmonisation internationaux. Des capteurs et détecteurs se développent qui permettent une évaluation des expositions externes principales (ex : pollution de l'air, pesticides) y compris grâce à des objets portables, même si l'aspect quantitatif reste à consolider (8).

Rappaport et Smith (17) ont beaucoup mis en avant l'exposome interne exploré en analysant à grande échelle les petites molécules dans les matrices biologiques. L'exposome chimique interne est composé des : 1) contaminants chimiques et leurs métabolites, générés par les cellules de l'organisme ou les microbiotes associés, 2) substances issues du métabolisme des microbiotes, principalement le

microbiote intestinal, 3) composés alimentaires transformés dans l'organisme, 4) métabolites endogènes d'un individu dont la production est modifiée par les expositions environnementales et qui sont aussi détectés par des méthodes similaires (18,19). Miller et Jones (4) ont proposé des méthodes de couplage de chromatographies- spectrométrie de masse pour des analyses non ciblées, sur un même échantillon, des substances exogènes (l'exposition) et des métabolites endogènes (20). Ces derniers représentent le métabolisme endogène de l'organisme qui peut, au moins partiellement, refléter la réaction de l'organisme à des expositions.

La contribution de la toxicologie et de la modélisation. Niedzwiecki *et al.* (20) considèrent l'exposome comme englobant la mesure des expositions mais aussi leurs effets biologiques. Cette vision plus toxicologique a été complétée par une analyse des multiples relations entre l'exposome et la toxicologie (interaction entre facteurs de stress, effets des mélanges, mécanismes d'action et causalité...) (5). Cependant, une confusion est née entre la perception habituelle de l'exposome représentant l'ensemble des expositions et l'extension proposée aux effets biologiques et toxiques. Price *et al.* ont proposé de garder le terme « exposome » pour décrire les expositions et d'utiliser le terme « exposomique fonctionnelle » pour décrire les impacts des expositions, exactement comme la génomique fonctionnelle décrit les produits des génomes (3). Vermeulen *et al.* (21) ont préconisé la caractérisation de l'exposome à une échelle similaire à celle du génome, et à son intégration avec les autres « omiques » dans un esprit de biologie systémique et d'analyse de réseaux biologiques. Sarigiannis *et al.* (22) ont présenté l'exposome sous l'angle de grands modèles numériques d'exposition aux multiples facteurs environnementaux.

La contribution de l'écotoxicologie et le concept « Une seule santé ». La conception initiale de l'exposome était dominée par des approches anthropocentrées. Des propositions ont été formulées pour mieux intégrer au sein de l'exposome les aspects écosystémiques. Ainsi, l'« éco-exposome » a été défini comme recouvrant d'une part l'impact des facteurs environnementaux sur un organisme vivant, notamment l'Homme, et, d'autre part, l'impact des organismes vivants sur les écosystèmes, notamment les modifications d'origine anthropiques (23,24). D'autres définitions de l'éco-exposome focalisées sur les espèces vivantes dans les écosystèmes ont aussi été proposées (25). Elle tend à rapprocher le concept d'exposome du concept « une seule santé » (« one-health ») mieux perçue avec la pandémie de COVID-19 (26). La définition par l'OMS de « une seule santé » intègre la santé humaine, la santé animale et celle des écosystèmes, ce qui la rapproche de l'éco-exposome.

Les communautés scientifiques qui s'intéressent à la crise climatique, à la biodiversité et celles qui s'intéressent à l'exposome sont très distinctes. Or, les changements globaux (climatiques, biodiversité, pollution chimique globale, altération des écosystèmes) s'accompagnent de modifications des expositions de toutes natures (chaleur, pollutions chimiques, maladies à vecteurs, pollens, zoonoses, stress...) (27). Il est donc important que la vision de l'exposome en progression

englobe ces changements globaux et les intègre avec les facteurs actuellement étudiés par les chercheurs du champ environnement et santé avec sa vision planétaire du champ environnement santé telle que définie dans la déclaration issue de la conférence « Une Europe qui protège : sauvegarder notre planète, sauvegarder notre santé » à Helsinki en 2019 publiée par un groupe de chercheurs de ce domaine et qui concluait notamment « La perspective de la santé planétaire, qui considère la santé de la civilisation humaine et l'état des systèmes naturels dont elle dépend, devrait devenir une considération clé dans toutes les politiques » (28) .

La contribution des sciences sociales. Si la notion d'exposome social ou psychosocial existait implicitement dès le début du concept, elle a bénéficié récemment d'une structuration qui l'ancre dans le concept d'exposome global. Vineis et Barouki (29) précisent que l'exposome est le cadre propice pour traduire les expositions d'origine sociale ou psychologique sur le plan biologique, notamment grâce au cadre formel des « voies de toxicité conduisant à des effets néfastes » ou « Adverse Outcome Pathways » (AOP). La trajectoire de vie d'un individu et le capital psycho-social qu'elle lui confère, constituent un déterminant majeur de ses expositions environnementales et de leurs impacts, dans une référence implicite au capital social et culturel de Bourdieu (30). Senier *et al.* (31) abordent la possibilité d'intégrer les expositions psycho-sociales et les autres expositions constituant l'exposome global. Cette vision assez biologique, dite « moléculaire », est contestée par des auteurs qui estiment qu'elle est trop centrée sur l'individu et qui privilégient une vision à l'échelle communautaire. Pour ces auteurs, les différences sociales sont les déterminants majeurs des inégalités dans les expositions environnementales et par conséquent de l'état de santé des communautés. Par ailleurs, des approches participatives ont été proposées pour mieux mettre en évidence le rôle de l'environnement global (32)

Malgré la nature holistique de l'exposome, la plupart des travaux ont concerné l'exposome chimique. Ceci est regrettable en raison de fortes interactions entre différents types d'expositions. Par exemple, il existe des interactions entre les agents chimiques et biologiques (certains contaminants ont des effets immunosuppresseurs ou pro-inflammatoires). Par ailleurs, la situation socio-économique influe sur le risque d'exposition à certains contaminants. Pour mieux cibler ce rapport, les maladies infectieuses et parasitaires et les effets des médicaments et des accidents thérapeutiques ont été exclus.

Le « fardeau environnemental » des maladies

Certaines expositions environnementales sont évitables grâce à des mesures en population générale ou par des actions sur les comportements individuels. L'impact de l'exposome sur différentes pathologies est variable. Cet impact peut parfois être difficile à quantifier en raison de l'interaction

gène-environnement. Plusieurs équipes dans le monde ont développé des méthodes pour calculer le « fardeau environnemental » des maladies (*environmetal burden of diseases*), notamment à l'OMS l'OCDE et des équipes de l'« *Institute of health Metrics and Evaluation-IHME* » de l'École de médecine de l'université de Washington (33). L'objectif est d'une part de calculer la part de l'environnement dans la mortalité et d'autre part de mesurer pour chaque maladie la part attribuable à l'environnement.

Ce type d'analyse permet de calculer le coût sanitaire et économique d'une action donnée (par exemple une nouvelle approche thérapeutique) ou de l'inaction (par exemple ne pas prendre de mesures concernant la qualité de l'air). Le calcul des coûts économiques s'est bien développé dans le champ des impacts sanitaires de l'environnement. En 2015, un groupe de chercheurs a estimé le coût sanitaire annuel des perturbateurs endocriniens en Europe à plus de 150 milliards d'€ (34). Néanmoins la validité de ces coûts estimés dépend beaucoup de la qualité des études faites sur le lien entre les facteurs environnementaux et les impacts sanitaires et du poids des preuves associé. Dans l'étude de Trasande *et al.* (34), le coût de la baisse du Quotient Intellectuel constitue la part la plus importante du coût sanitaire total.

Exposome, changement climatique et perte de biodiversité

Jusqu'à récemment, les impacts sanitaires du changement climatique, de la perte de diversité et du franchissement des limites planétaires étaient relativement peu étudiés. Or, il est indispensable d'intégrer ces impacts dans celui des relations entre environnement et santé, notamment l'exposome. La crise climatique modifie des expositions : chaleur, polluants atmosphériques, maladies à vecteurs, rayonnements UV, pollens, désertification et diminution des terres agricoles, stress psycho-sociaux liés aux catastrophes naturelles... Ces changements d'exposition s'additionnent avec ceux liés aux changements environnementaux d'origine anthropique comme la pollution de l'air, l'appauvrissement des terres liées à la surexploitation et à l'utilisation massive de pesticides, la pollution des océans et des cours d'eau mais aussi des expositions liées à l'habitat insalubre ou aux activités professionnelles. Il est nécessaire d'intégrer ces différents changements dans le cadre des changements environnementaux globaux et de la crise planétaire.

Un certain nombre d'orientations s'accompagnent de co-bénéfices (impacts positifs dans plusieurs champs du domaine environnement et santé):

- **amélioration de la qualité de l'air.** Dans de nombreuses villes européennes, la pollution de l'air par les particules fines dépasse les recommandations de l'OMS. La diminution de l'utilisation des énergies fossiles entraîne une réduction des gaz à effet de serre dont l'impact ne sera tangible que sur le long terme ainsi qu'une amélioration de la qualité de

l'air avec des impacts sanitaires visibles à court et à moyen terme. L'accélération de la transition vers des énergies renouvelables conduira aux co-bénéfices attendus.

- **Transition dans les pratiques de l'élevage.** L'élevage intensif est une source d'émission de gaz à effet de serre et de détérioration des sols et de l'eau. La surconsommation de viande et de ses dérivés alimentaires dont la charcuterie a des effets sanitaires néfastes (maladies cardiovasculaires et cancer du côlon en particulier). Des pratiques d'élevage moins intensives et plus respectueuses de l'environnement avec des accompagnements d'aide socio-économique, auront des effets positifs sur les plans climatiques, écologiques et sanitaires.
- **Lutte contre la perte de biodiversité.** La perte de biodiversité incontestable affecte la santé humaine (sur le plan infectieux et immunitaire). La perte des pollinisateurs impacte l'agriculture. Des travaux qui associent épidémiologie et études immunologiques et épigénétiques montrent un lien entre perte de biodiversité et augmentation des maladies allergiques [41, 42]. Un effort de recherche ciblé est nécessaire sur l'impact de la perte de biodiversité sur les dysfonctionnements immunitaires, comme les maladies auto-immunes, et sur la composition du microbiote intestinal.
- **Situations associant des bénéfices et des risques.** Par exemple, l'augmentation des espaces verts en ville peut augmenter les risques d'allergies, ou l'augmentation de la part de fruits et légumes dans l'alimentation peut augmenter l'exposition aux pesticides. Des mesures d'accompagnement (choix des arbres en ville, diminution de l'utilisation de pesticides) et une approche bénéfices-risques (sanitaire et environnementale) permettrait d'évaluer le bilan global des impacts.

Le rapprochement des communautés scientifiques qui s'intéressent à la crise climatique, à la biodiversité et celles qui s'intéressent à l'exposome est nécessaire. La recherche sur l'exposome à venir devrait englober ces changements globaux et les intégrer avec les facteurs actuellement étudiés par les chercheurs du champ environnement et santé entrant ainsi dans une vision planétaire du champ environnement santé.

Exposome et Prévention

Les effets des expositions environnementales sur la santé sont potentiellement évitables. La grande diversité des facteurs étudiés fait que les leviers pour les éviter se situent à tous les niveaux :

- **Mondial** : accords internationaux sur les gaz à effet de serre et le changement climatique, la protection des océans, la biodiversité, la couche d'ozone...

- **Européen et national** : réglementations de la mise sur le marché des produits chimiques (REACH, Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), de la surveillance et la réduction de la pollution de l'air et, plus généralement, application du « pacte vert »¹ et notamment du plan zéro pollution², protection des travailleurs et hygiène industrielle, plans nationaux santé-environnement...
- **Régional et local** : prise en compte des impacts environnementaux et sanitaires dans toutes les décisions d'aménagement et de gestion locales notamment dans le milieu urbain de l'occupation des sols, des activités et de l'urbanisme, de gestion des déchets, des implantations industrielles, plans régionaux santé-environnement...
- **Individuel** : modification des comportements pour éviter des expositions et des contaminations (choix de consommation, éducation au risques, bilan carbone individuel, tri sélectif, port correct des équipements de protection individuelle au travail, déplacements...).

La prévention fait aussi appel à des innovations technologiques, à la recherche, à l'éducation et à l'information et profite des nouvelles capacités de mesure analytiques des contaminants chimiques, des facteurs physiques (bruit, ondes électromagnétiques, radioactivité) et des agents biologiques.

La modélisation mathématique est importante dans ce contexte (bio-informatique, statistiques, modélisation toxicocinétique) et les approches toxicologiques permettant de révéler des impacts toxiques sur la population humaine et sur les écosystèmes. Dans certains cas, des approches innovantes de réduction des expositions ou des impacts peuvent être développées (captage des gaz à effet de serre, décontamination, intelligence artificielle pour mieux analyser l'exposome notamment à l'échelle individuelle...).

La prise en compte de l'exposome pour la prévention nécessite des efforts dans le champ de l'éducation et de la formation. Cela concerne l'ensemble des professionnels de la santé devant être formés aux conditions de prévention contre les expositions à risque ainsi que l'ensemble des citoyens dès le plus jeune âge. La familiarisation à ces questions doit se faire dès l'école accompagnée d'une approche pédagogique fondée sur l'observation et le raisonnement.

Les différences d'exposition et de réponse homme/femme doivent aussi être abordées notamment avec une inclusion des sujets des deux sexes dans toute étude (35).

Des initiatives européenne et américaine suscitent d'initier un programme exposome humain à l'échelle globale. Le programme Européen IHEN (International Human Exposome Network) va faire des propositions concernant le développement du champ de l'Exposome. Le « National Institute of Environmental Health Sciences – NIEHS » américain développe une initiative similaire. Une

¹ https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/european-green-deal/delivering-european-green-deal_fr

² https://environment.ec.europa.eu/strategy/zero-pollution-action-plan_en

coordination entre ces deux initiatives est prévue. Les premières réflexions semblent privilégier la recherche de liens entre exposome et prévention (ou prévention de précision).

Ces objectifs sont en accord avec les réflexions de l'Académie nationale de médecine.

La recherche sur l'exposome en France

La qualité et la quantité de recherche sur l'exposome en France a nettement progressé ces dernières années. Une analyse bibliométrique dans « PubMed » sur le terme « exposome » indique que la France est en deuxième position après les Etats unis. La France est très présente dans les programmes européens sur l'exposome et le champ environnement santé (coordination ou co-coordination des programmes Sépages, Athlete, Remedia, HERA, Oberon, HBM4EU, PARC, etc.). La France participe au montage de l'infrastructure européenne EIRENE sur l'exposome et a créé une infrastructure nationale sur cette thématique, France Exposome. La France dispose d'un plan national en Santé environnement (PNSE4) qui a un volet recherche. Il existe plusieurs cohortes épidémiologiques en France (réunies dans France cohortes) et une activité de recherche reconnue en toxicologie et bio-informatique. Le PNSE4 comprend aussi un axe sur les données environnementales et sanitaires appelé GD4H (Green Data for Health) qui vise à identifier les données existantes et à animer la communauté. Cependant, le constat suivant peut être fait sur les insuffisances de la recherche sur l'exposome et qui justifie les recommandations de l'Académie nationale de médecine :

- S'il existe des cohortes assez grandes en France (Constances, E3N, Elfe notamment), elles n'ont pas été conçues dans le cadre de l'exposome, le bilan des expositions n'étant pas exhaustif.
- La durabilité de la biosurveillance à l'échelle Européenne n'est pas garantie pour le moment. La France possède un programme de biosurveillance (Albane). L'intégration de ce programme dans un programme européen durable serait un très bon atout.
- La recherche en toxicologie (expérimentale, clinique et numérique) est de bon niveau, mais la communauté est trop réduite pour répondre à l'ensemble des défis actuels. En particulier des champs comme celui de l'épigénétique sont insuffisamment développés. Une vision européenne et durable serait aussi très bénéfique. Des clusters européens comme celui sur les perturbateurs endocriniens EURION et le Partenariat pour l'évaluation des risques chimiques (PARC)³ répondent en partie seulement à ces besoins et la durabilité de ces initiatives n'est pas assurée.
- L'exploitation des données et les liens entre données environnementales et sanitaires est loin d'être suffisante.
- La recherche sur l'exposome dans le champ clinique est très embryonnaire à l'heure actuelle.

³ <https://www.anses.fr/en/content/european-partnership-assessment-risks-chemicals-parc>

- La recherche sur l'exposome tenant compte du sexe et du genre est à ses débuts.
- La recherche sur les périodes de vulnérabilité aux effets de l'environnement (1000 premiers jours, personnes âgées, états pathologiques) est insuffisamment développée.

Recommandations

1. Améliorer les capacités de mesure de l'exposome et de ses impacts sanitaires.

Les technologies pour l'évaluation de l'exposome doivent se développer et s'ouvrir à différents champs médicaux et :

- a. **Développer des programmes de mesure de l'exposome chimique**, la conception et l'implantation de capteurs et analyseurs de l'environnement général et individuel (dont la sensibilité et la fiabilité s'améliorent constamment), innover pour de nouveaux analyseurs notamment ciblés sur les micropolluants organiques.
- b. **Structurer une unité nationale pour la détection des dangers émergents** biologiques et chimiques notamment grâce à la méthode de l'épidémiologie des eaux usées.
- c. **Élaborer un indice intégrant les différentes composantes de l'exposome social** (niveau socio-économique, éducation, logement...).
- d. **Tenir compte du sexe et du genre dans l'exploration de l'Exposome et de ses impacts.**
Les notions de sexe et de genre doivent être incluses dans les expertises et les recherches comme recommandé par le NIH (National Institute of Health) depuis 2014 [36], les expositions et leurs impacts pouvant être différents selon le sexe et le genre.
- e. **Évaluer l'exposition à des contaminants chez les personnes les plus vulnérables.** Il s'agit, en clinique, d'évaluer les expositions environnementales lors des grossesses et pendant la période de lactation et pour les patients lorsque leur état l'exige (par exemple asthme, troubles cardiaques, pulmonaires) et ceci grâce au développement des méthodes analytiques et des technologies des capteurs
- f. **Caractériser l'impact de l'exposome sur la cinétique, l'efficacité et la toxicité des médicaments (pharmaco-exposomique).** Le rôle de certains composants de l'environnement et de l'alimentation ainsi que du microbiote dans l'efficacité et la toxicité des médicaments est connu (par exemple tisanes à base de millepertuis, réglisse, pamplemousse, phyto-oestrogènes). Il est recommandé d'explorer le contexte environnemental et alimentaire en cas d'inefficacité ou de toxicité des médicaments

2. Prendre des mesures de gestion pour limiter les expositions et leurs impacts

- a. **Inciter les agences sanitaires à poursuivre l'appropriation du concept d'exposome.** L'appropriation du concept d'exposome par les agences sanitaires a déjà commencé et mérite d'être amplifié et mis en pratique. L'Anses, a édité un rapport sur la prise en compte de l'exposome dans ses travaux et les préconisations très pratiques doivent être financées⁴. Santé publique France, l'INERIS et l'IRSN se sont aussi appropriés ce concept. Ces évolutions doivent être poursuivies, soutenues, amplifiées et les résultats partagés
- b. **Réviser des valeurs seuil réglementaires tenant compte de l'exposome.** Les valeurs seuils sont actuellement fixées en prenant en compte les substances individuellement (et souvent indépendamment selon la source de l'exposition), ce qui ne correspond pas à la réalité des expositions environnementales à une multitude d'agents chimiques, physiques et biologiques selon différentes voies seules ou combinées (orale, cutanée, pulmonaire). Le « pacte vert » européen, et notamment le plan zéro pollution⁵ proposent de tenir compte, pour un agent chimique donné, des différentes sources d'exposition et du mélange de plusieurs substances. Les agences européennes devraient revoir leurs modes de calcul pour tenir compte des effets des mélanges et des interactions possibles entre substances chimiques, déséquilibres alimentaires et environnement microbiologique, ainsi que de la vulnérabilité particulière des personnes à faibles revenus.
- c. **Renforcer les centres régionaux de pathologies professionnelles et environnementales (CRPPE).** Ces centres qui étaient uniquement dédiés aux pathologies professionnelles ont, depuis deux ans, des missions dans le champ environnemental⁶. Un audit est nécessaire pour vérifier qu'ils ont bien acquis les compétences dans le champ environnemental. Il faut qu'ils développent une compétence sur les effets chroniques et aigus et faire en sorte que l'extension de leurs missions soit effective dans l'ensemble des régions en analysant et répondant à leurs besoins.
- d. **Évaluer et développer les activités des conseillers médicaux en environnement intérieur.** Les activités des conseillers médicaux en environnement intérieur (CMEI) sont très pertinentes mais sont-ils suffisamment sollicités et à bon escient ? Quels sont les impacts de leurs interventions ? Il faut réaliser une évaluation et apporter les soutiens nécessaires. Il est souhaitable de s'inspirer de l'étude pilote ANGELE

⁴ <https://www.anses.fr/fr/system/files/AUTRE2022METH0197Ra.pdf>

⁵ https://environment.ec.europa.eu/strategy/zero-pollution-action-plan_en

⁶ (<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043173393>)

concernant les patients allergiques et associant médecins, conseillers médicaux et diététiciens⁷.

- e. **Améliorer la communication envers les risques environnementaux.** La communication doit prendre en compte les bienfaits et les risques d'un aliment ou un produit de consommation et éviter des informations partielles parfois contradictoires. Le dialogue science et société doit se développer notamment au travers des sciences participatives notamment grâce à la science de la communication et de la médiation scientifique particulièrement dans le champ environnement et santé.
- f. **Étudier l'introduction d'un score pour évaluer les produits de consommations :** un « toxiscore » sur le risque de toxicité des produits de consommation et leurs impacts environnementaux permettrait de mieux informer les consommateurs et les orienter. Il est possible de commencer par les produits ménagers, comme cela avait été annoncé par le ministère en charge de l'environnement ⁸. Il peut être combiné à une évaluation du coût environnemental du produit de consommation, notamment l'empreinte carbone.
- g. **Rechercher les co-bénéfices dans les mesures de gestion.** Le notion d'exposome doit inclure les impacts du changement climatique et de la perte de biodiversité. Dans toute décision publique, les impacts sur l'environnement, le climat, la biodiversité et la santé doivent être évalués. Les co-bénéfices et le rapport bénéfices-risques doivent être recherchés.

3. Développer une prévention à l'échelle locale et individuelle

L'objectif est d'appliquer le concept d'exposome dans le quotidien du patient et du citoyen. La notion d'exposome reste encore théorique pour beaucoup de citoyens. Une application de ce concept dans la vie quotidienne est donc nécessaire pour tous, y compris les patients.

- a. **Intégrer l'exposome en pratique clinique.** Il s'agit de familiariser les professionnels de santé avec une liste des dangers et des facteurs d'exposition dans le but de favoriser les préventions primaire et secondaire. Par exemple la pollution de l'air, le bruit, les expositions aux perturbateurs endocriniens, les expositions professionnelles, la situation psycho-sociale. L'exposome doit être intégré dans ce qui est appelé la

⁷ https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/angele_cdc_et_arrete.pdf
<https://www.chu-besancon.fr/le-chu/actualites-du-chu/actualite/projet-angele-une-experimentation-de-parcours-innovants-en-allergologie.html>

⁸ <https://www.inserm.fr/actualite/environnement-vers-lelaboration-dun-toxi-score>

médecine 6P (personnalisée, préventive et prédictive (mais aussi participative, par les preuves et le parcours de soin (36) et contribuer notamment à la médecine préventive et personnalisée (37).

- b. Former et informer le plus largement possible les citoyens** en intégrant l'exposome dans une formation scolaire aux notions de santé et dans les formations professionnelles (budget espace-temps, phases sensibles de la vie, principales voies de prévention et de réduction des émissions et des expositions...).
- c. Exposome et milieu professionnel.** Les expositions sont multiples en milieu professionnel : produits chimiques, bruit, rayonnements, stress psycho-sociaux... dont les effets sont combinés. Une vision globale des expositions et de leurs impacts sanitaires en milieu professionnel est indispensable, accompagnée d'une formation et des recommandations aux médecins du travail. Cela signifie un nouveau développement de la médecine du travail dans le cadre des efforts pour promouvoir la médecine de prévention.
- d. Exposome et milieu urbain.** Plus de 70 % des humains vivent en milieu urbain et ces chiffres augmentent. La ville concentre des expositions multiples (chaleur, qualité de l'air, bruit, densité des populations, stress, manque d'espaces verts...). Parmi les solutions pour limiter ces nuisances, la multiplication des espaces verts limite les élévations de température, améliore la qualité de l'air, diminue le bruit et encourage les activités physiques. L'impact sanitaire et environnemental des décisions concernant l'aménagement des villes doit être évalué et doit orienter les choix de développements urbains. La gestion des déchets solides et liquides doit être améliorée. Le même type de raisonnement peut s'appliquer au milieu rural et au milieu semi-urbain. Le développement des systèmes de mesure et de l'acquisition de données est indispensable.

4. Mettre en œuvre un Programme National de Recherche sur l'Exposome à la hauteur des attentes sociétales et scientifiques

A l'instar des programmes sur le génome, il est nécessaire d'intensifier significativement la recherche sur les déterminants, les mesures, les impacts de l'exposome et sur les méthodes de prévention des risques. **Pour cela il faut développer un programme national cohérent et ambitieux.** Les éléments de ce programme sont déclinés ci-dessous sous forme de recommandations précises.

a. **Installer des infrastructures et des programmes durables** aux échelles européenne et nationale pour répondre à de nombreux besoins :

- i. **Une caractérisation analytique à large spectre de l'exposome chimique dans des matrices humaines et environnementales.** Il est recommandé d'accélérer le développement et d'assurer la durabilité de l'ESFRI européenne (European Strategy Forum on Research Infrastructures) intitulée EIRENE (Research Infrastructure for Environmental Exposure assessment in Europe)⁹ et de l'infrastructure nationale France Exposome (portée par plusieurs instituts ou universités dont l'IRSET à Rennes et le LABERCA à Nantes)¹⁰ pour l'étude de l'exposome chimique cherchant à répondre à ce type d'objectifs..
- ii. **Une capacité d'analyse de grands jeux de données permettant la caractérisation des expositions et de leurs impacts.** Il est recommandé d'étendre les objectifs du programme français « Green Data for Health » porté par le CGDD (Commissariat Général au Développement Durable)¹¹ pour accélérer les capacités de mieux analyser les jeux de données, les rendre interopérables et les aligner avec les critères « FAIR » (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable). Il est donc nécessaire d'harmoniser ces différentes initiatives à l'échelle européenne et de renforcer considérablement les capacités françaises.
- iii. **Une capacité d'analyse toxicologique à grande échelle permettant de mieux prédire les impacts d'expositions mal connues et de mettre en évidence une causalité entre exposome et effet sur la santé.** Il est nécessaire d'assurer la durabilité de ces activités. Il est recommandé de renforcer les capacités françaises dans ce domaine en soutenant les instituts de recherche et les agences sanitaires *ad hoc* et de porter le projet d'un programme européen durable de toxicologie à l'image du « National Toxicology Program, NTP » américain¹² qui pourrait s'appuyer sur l'infrastructure européenne sur l'exposome EIRENE¹³.
- iv. **Des cohortes épidémiologiques de grande taille permettant de bien caractériser l'exposome et de détecter des évènements sanitaires**

⁹ <https://www.eirene-ri.eu>

¹⁰ <https://www.france-exposome.org/>

¹¹ <https://gd4h.ecologie.gouv.fr/>

¹² <https://ntp.niehs.nih.gov>

¹³ <https://www.eirene-ri.eu>

relativement rares. Il faut une cohorte de grande taille à l'échelle européenne spécialement conçue pour l'analyse de l'exposome (> 100 000 personnes). Il est nécessaire qu'un programme national et européen sur l'exposome identifie les contributions venant des infrastructures existantes ou en gestation et, en pointant les manques, propose la création de nouvelles infrastructures.

b. Développer des actions de recherche en lien avec l'Exposome

- i. Développer une recherche clinique tenant compte de l'Exposome.** Intégrer l'exposome dans la pratique clinique est possible si les arguments en faveur de son impact pathologique sont renforcés et si la formation des professionnels de santé accompagne ce développement. Cette prise en compte de l'exposome se fera sans doute en premier dans la médecine du travail (exposome professionnel) déjà sensibilisée et progressivement dans les champs de la maternité et de la reproduction, de la néonatalogie et de la pédiatrie et dans des spécialités comme la pneumologie. Elle devrait s'étendre à l'ensemble des spécialités.
- ii. Tenir compte du sexe et du genre dans l'exploration de l'exposome et de ses impacts.** Il est indéniable que le sexe et le genre influencent la nature et l'intensité de certaines expositions environnementales ainsi que leurs impacts sanitaires. La relation entre exposome et sexe et genre doit faire l'objet de recherches dédiées.
- iii. Soutenir et amplifier les études visant l'exposition des futures mères pendant la grossesse et du nouveau-né.** Ces expositions sont suspectées d'avoir des impacts sur la santé du futur individu, voire sur sa descendance. Les travaux de recherche en cours doivent être amplifiés et des recherches visant à identifier des biomarqueurs précoces devraient être entreprises.
- iv. Explorer l'épigénotoxicité en relation avec l'exposome.** Des recherches intensives dans ce domaine sont nécessaires et doivent permettre de mettre en œuvre les promesses de l'épigénétique (37,38) et de fournir des tests simples et prédictifs (voir annexe). Il est important que les agences d'évaluation des substances chimiques prennent plus particulièrement en compte ces mécanismes, par exemple dans l'évaluation d'un effet cancérigène.

- v. **Prendre en compte l'éco-exposome.** La santé des écosystèmes et la santé animale dépendent en grande partie des activités humaines et en retour présentent un impact non négligeable sur la santé humaine. La recherche dans ce champ multi-disciplinaire doit être développée.
 - vi. **Exploiter les grands jeux de données.** Des recherches sont nécessaires pour développer les méthodes en mathématique et informatique pour croiser des masses de données environnementales et sanitaires. Il est aussi nécessaire de développer des recommandations pour une bonne interprétation du croisement des données environnementales et sanitaires
 - vii. **Promouvoir la bio-informatique et la modélisation dans le champ de la toxicologie et des expositions.** La toxicologie expérimentale qui se focalise de plus en plus sur des méthodes alternatives à l'expérimentation animale exige un développement de méthodes de bio-informatique et de l'intelligence artificielle tant du point de vue de la réactivité chimique que des mécanismes d'action biologiques. Elles sont essentielles pour caractériser les effets des mélanges de substances les plus pertinents et d'en prédire les effets néfastes.
 - viii. **Favoriser le développement des voies biologiques de toxicité (AOPs).** Les AOP ou voies biologiques de toxicité (voir annexe) structurent la recherche et l'expertise actuelles en toxicologie. Elles sont encore très partielles et devraient être complétées dans les années à venir.
 - ix. **Explorer la traduction biologique des facteurs psycho-sociaux.** Les inégalités sociales constituent le socle sur lequel des inégalités d'exposition environnementale vont se greffer et conduire à ce qui est appelé l'injustice environnementale (39). Des programmes multi-disciplinaires doivent intégrer, notamment par la traduction en termes de voies biologiques des impacts des expositions de nature sociale et psychologique et l'exposome fournit un cadre adéquat dans cet objectif.
- c. **Intégrer les risques liés aux mélanges de produits chimiques dans les réglementations inspirés par l'exposome.** Bien que des décisions puissent être prises rapidement avec les connaissances actuelles, il est nécessaire d'amplifier la recherche sur la meilleure manière de prendre en compte ces mélanges notamment en développant l'interprétation des bioessais. La possibilité d'ajouter un facteur supplémentaire de correction dans le calcul des valeurs limites sanitaires (MAF pour

Mixture Assessment Factor) est à envisager (40). Il s'agit par exemple d'intégrer des données toxicologiques et des données nutritionnelles ou de données d'exposition aux substances chimiques et de vulnérabilité socio-économique. La réglementation devra mieux prendre en compte les populations vulnérables.

- d. Développer des règles juridiques de réparation inspirées par l'exposome.** La réparation des préjudices fait partie des outils contribuant à la prévention. Jusqu'à présent la réparation se fait au niveau individuel ou par action de classe et porte sur un facteur bien précis (pesticide, défaut mécanique...). Plus récemment a été introduite dans le code civil la notion de préjudice écologique. L'introduction d'une nouvelle notion appelée préjudice sanitaire est en cours d'étude. Ce préjudice concernerait des atteintes aux intérêts humains dans une vision collective et non individuelle, par exemple si une activité par son ampleur altère la qualité de l'air ou de l'eau pour une large population.

Références

1. Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005 Aug;14(8):1847–50.
2. Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*. 2020 Jan 24;367(6476):392–6.
3. Price EJ, Vitale CM, Miller GW, David A, Barouki R, Audouze K, et al. Merging the exposome into an integrated framework for “omics” sciences. *iScience*. 2022 Mar 18;25(3):103976.
4. Miller GW, Jones DP. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2014 Jan;137(1):1–2.
5. Barouki R, Audouze K, Becker C, Blaha L, Coumoul X, Karakitsios S, et al. The Exposome and Toxicology: A Win-Win Collaboration. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2022 Feb 28;186(1):1–11.
6. Rappaport SM, Smith MT. Epidemiology. Environment and disease risks. *Science*. 2010 Oct 22;330(6003):460–1.
7. Oliva M, Muñoz-Aguirre M, Kim-Hellmuth S, Wucher V, Gewirtz ADH, Cotter DJ, et al. The impact of sex on gene expression across human tissues. *Science*. 2020 Sep 11;369(6509):eaba3066.
8. Doherty BT, Koelmel JP, Lin EZ, Romano ME, Godri Pollitt KJ. Use of Exposomic Methods Incorporating Sensors in Environmental Epidemiology. *Curr Environ Health Rep*. 2021 Mar;8(1):34–41.
9. Wishart DS, Guo A, Oler E, Wang F, Anjum A, Peters H, et al. HMDB 5.0: the Human Metabolome Database for 2022. *Nucleic Acids Res*. 2022 Jan 7;50(D1):D622–31.
10. Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005 Aug;14(8):1847–50.
11. Buck Louis GM, Smarr MM, Patel CJ. The Exposome Research Paradigm: an Opportunity to Understand the Environmental Basis for Human Health and Disease. *Curr Environ Health Rep*. 2017;4(1):89–98.
12. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol*. 2012 Feb;41(1):24–32.
13. Wild CP, Scalbert A, Herceg Z. Measuring the exposome: a powerful basis for evaluating environmental exposures and cancer risk. *Environ Mol Mutagen*. 2013 Aug;54(7):480–99.
14. Maitre L, de Bont J, Casas M, Robinson O, Aasvang GM, Agier L, et al. Human Early Life Exposome (HELIX) study: a European population-based exposome cohort. *BMJ Open*. 2018 Sep 10;8(9):e021311.
15. Vineis P, Chadeau-Hyam M, Gmuender H, Gulliver J, Herceg Z, Kleinjans J, et al. The exposome in practice: Design of the EXPOsOMICS project. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220(2 Pt A):142–51.
16. Li N, Friedrich R, Maesano CN, Medda E, Brescianini S, Stazi MA, et al. Lifelong exposure to multiple stressors through different environmental pathways for European populations. *Environ Res*. 2019 Dec;179(Pt A):108744.

17. Rappaport SM, Smith MT. Epidemiology. Environment and disease risks. *Science*. 2010 Oct 22;330(6003):460–1.
18. Athersuch TJ, Keun HC. Metabolic profiling in human exposome studies. *Mutagenesis*. 2015 Aug 18;gev060.
19. Rappaport SM. Redefining environmental exposure for disease etiology. *NPJ Syst Biol Appl*. 2018;4:30.
20. Niedzwiecki MM, Walker DI, Vermeulen R, Chadeau-Hyam M, Jones DP, Miller GW. The Exposome: Molecules to Populations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019 Jan 6;59:107–27.
21. Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*. 2020 Jan 24;367(6476):392–6.
22. Sarigiannis DA, Karakitsios SP. Addressing complexity of health impact assessment in industrially contaminated sites via the exposome paradigm. *Epidemiol Prev*. 2018 Dec;42(5-6S1):37–48.
23. Escher BI, Stapleton HM, Schymanski EL. Tracking complex mixtures of chemicals in our changing environment. *Science*. 2020 24;367(6476):388–92.
24. Escher BI, Hackermüller J, Polte T, Scholz S, Aigner A, Altenburger R, et al. From the exposome to mechanistic understanding of chemical-induced adverse effects. *Environ Int*. 2017 Feb;99:97–106.
25. Scholz S, Nichols JW, Escher BI, Ankley GT, Altenburger R, Blackwell B, et al. The Eco-Exposome concept: Supporting an Integrated Assessment of Mixtures of Environmental Chemicals. *Environ Toxicol Chem*. 2021 Oct 29;etc.5242.
26. Destoumieux-Garzón D, Matthies-Wiesler F, Bierne N, Binot A, Boissier J, Devouge A, et al. Getting out of crises: Environmental, social-ecological and evolutionary research is needed to avoid future risks of pandemics. *Environ Int*. 2022 Jan;158:106915.
27. Watts N, Amann M, Ayeb-Karlsson S, Belesova K, Bouley T, Boykoff M, et al. The Lancet Countdown on health and climate change: from 25 years of inaction to a global transformation for public health. *Lancet Lond Engl*. 2018 Feb 10;391(10120):581–630.
28. Halonen JI, Erhola M, Furman E, Haahtela T, Jousilahti P, Barouki R, et al. The Helsinki Declaration 2020: Europe that protects. *Lancet Planet Health*. 2020 Nov;4(11):e503–5.
29. Vineis P, Barouki R. The exposome as the science of social-to-biological transitions. *Environ Int*. 2022 Jul;165:107312.
30. Bourdieu. The forms of Capital. In: *Handbook of Theory and Research for the Sociology of Education*. J Richardson. Westport, Conn: Greenwood Press; 1986.
31. Senier L, Brown P, Shostak S, Hanna B. The Socio-Exposome: Advancing Exposure Science and Environmental Justice in a Post-Genomic Era. *Environ Sociol*. 2017;3(2):107–21.
32. Jeanjean M, Dron J, Allen BL, Gramaglia C, Austruy A, Lees J, et al. Participatory environmental health research: A tool to explore the socio-exposome in a major european industrial zone. *Environ Res*. 2023 Feb;218:114865.

33. Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalán C, Neville T, Bos R, Neira M. Diseases due to unhealthy environments: an updated estimate of the global burden of disease attributable to environmental determinants of health. *J Public Health*. 2017 Sep 1;39(3):464–75.
34. Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, et al. Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1245–55.
35. Clayton JA, Collins FS. Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature*. 2014 May 15;509(7500):282–3.
36. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Mar;8(3):184–7.
37. Baccarelli A, Dolinoy DC, Walker CL. A precision environmental health approach to prevention of human disease. *Nat Commun*. 2023 Apr 28;14(1):2449.
38. Svoboda LK, Perera BPU, Morgan RK, Polemi KM, Pan J, Dolinoy DC. Toxicoeugenetics and Environmental Health: Challenges and Opportunities. *Chem Res Toxicol*. 2022 Aug 15;35(8):1293–311.
39. Vineis P, Fecht D. Environment, cancer and inequalities-The urgent need for prevention. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2018 Nov;103:317–26.
40. Drakvik E, Altenburger R, Aoki Y, Backhaus T, Bahadori T, Barouki R, et al. Statement on advancing the assessment of chemical mixtures and their risks for human health and the environment. *Environ Int*. 2020 Jan;134:105267.
41. Fuller R, Landrigan PJ, Balakrishnan K, Bathan G, Bose-O'Reilly S, Brauer M, et al. Pollution and health: a progress update. *Lancet Planet Health*. 2022 Jun;6(6):e535–47.
42. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet Lond Engl*. 2018 Feb 3;391(10119):462–512.
43. Cavalli G, Heard E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature*. 2019 Jul;571(7766):489–99.
44. Barouki R, Melén E, Herceg Z, Beckers J, Chen J, Karagas M, et al. Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity. *Environ Int*. 2018;114:77–86.
45. Ben Maamar M, Wang Y, Nilsson EE, Beck D, Yan W, Skinner MK. Transgenerational sperm DMRs escape DNA methylation erasure during embryonic development and epigenetic inheritance. *Environ Epigenetics*. 2023;9(1):dvad003.

Méthodologie

Le Groupe de Travail (GT) « Exposome et Prévention » de l'Académie Nationale de Médecine, commission 6, a auditionné des personnalités compétentes dans les différentes dimensions de l'exposome. Le GT s'est appuyé aussi sur les compétences propres de ses membres et sur une bibliographie importante dans ce domaine. Après ces auditions et discussions, le présent rapport a été rédigé et revu par les membres du GT, de la commission 6 et de l'Académie.

Personnalités auditionnées :

- Pr Paolo Vineis (Imperial College, Londres) : Exposome, stress sociaux et traduction biologique ;
- Pr Manolis Kogevinas (ISGlobal, Barcelone) : Exposome et cancer ;
- Pr Denis Sarigiannis (Aristotle Univ., Thessalonique) : la modélisation au service des études sur l'exposome ;
- Dr Isabella Annesi-Maesano (Univ. de Montpellier) : exposome et pollution de l'air.
- Dr Rémy Slama (Inserm): La recherche sur l'exposome à l'Inserm
- Pr Gérard Lasfargues (Univ. Paris Est) : épidémiologie, travail, santé publique
- Dr Jérôme Langrand (APHP) : toxicovigilance et centres anti-poison
- Dr Anne Gabory (Inrae, BREED) Sexe et genre : génétique, épigénétique et environnement.

ANNEXES

Annexe 1. Calcul du fardeau environnemental des maladies.

L'objectif de cette approche est double :

- déterminer la part de facteurs d'exposition environnementaux dans la mortalité de manière générale. L'OMS estime que la pollution totale (air, eau, aliments) est le premier déterminant de mortalité dans le monde juste devant le tabagisme actif et passif, l'alcoolisme et plusieurs agents infectieux réunis (Fuller et al, 2022 ; Prüss-Ustün et al, 2017) Ces estimations sont faites de manière régulière par l'OMS et l' «IHME » (GBD 2017 Risk Factor Collaborators ; Murray, 2022).

- mesurer, pour chaque maladie, la part attribuable à l'environnement.

Il est important de bien définir ce que les auteurs ont considéré comme étant de l'environnement. L'exposome présente une définition très large, incluant pratiquement tout ce qui n'est pas génétique. Dans de nombreuses études internationales, la définition de l'environnement est plus restreinte. Par exemple, dans l'étude coordonnée par Fuller *et al.* (Fuller et al, 2022), l'environnement est défini comme ce qui est subi, notamment la pollution de l'air, de l'eau, des aliments, le bruit, l'habitat, les expositions professionnelles... Les comportements comme le tabagisme/cannabisme la consommation d'alcool, la sédentarité et les déséquilibres alimentaires ne sont pas inclus.

Dans une étude similaire de l'OMS (Prüss-Ustün et al, 2017), la part de l'environnement comme déterminant de maladies est estimée d'environ 23 %, les comportements et les facteurs héréditaires se partageant le reste. Cette contribution de l'environnement est variable d'une maladie à l'autre. Elle est estimée majoritaire dans certaines comme le mésothéliome (dû le plus souvent à une exposition à des fibres d'amiante), les diarrhées ; elle est juste inférieure à 50 % dans l'asthme, les accidents vasculaires cérébraux ; elle est plus minoritaire dans les cancers en raison notamment de la part importante des comportements comme le tabagisme/cannabisme et la consommation d'alcool. Il peut exister de grandes différences de prévalence selon le sexe comme pour les cancers (plus 20 % chez les hommes) l'anorexie (85 % de femmes), les maladies auto-immunes (variable selon la pathologie avec 8 femmes sur 10 dans le cas du lupus érythémateux)¹⁴ (Le Guludec et Wanecq, 2020).

Une des difficultés de ces approches est qu'il est très difficile d'isoler la part environnementale et la part génétique dans de nombreuses maladies qui sont déterminées par l'interaction gènes-environnements. Ces interactions se traduisent par des modifications épigénétiques qui peuvent affecter l'expression de plusieurs gènes en les inhibant ou en les activant de façon spécifique selon le tissu, le sexe et l'âge (Oliva et al, 2020).

¹⁴ Rapport de la Haute Autorité de Santé de 2020 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/rapport_analyse_prospective_2020.pdf

En suivant cette logique, il est possible de calculer le nombre de morts par an attribuable à un facteur environnemental (Fuller et al, 2022). Ainsi, la pollution de l'air, un des facteurs les mieux explorés, serait responsable d'environ 6,7 millions de morts par an dans le monde, celle de l'eau de 1,36 million de morts par an, celle du plomb de 0,9 million de morts par an et, au total, celle de l'environnement, dans sa définition restreinte, de 9,1 millions de morts par an.

Ces calculs présentent le nombre estimé de décès par an, mais aussi évaluent le nombre d'années de vie perdues ou amoindries par la maladie (*Disability Adjusted Life years*, DALY) comme l'a proposé l'OMS en 2016 (Prüss-Ustün et al, 2017). Les DALYs (années de vie perdues par mortalité anticipée et années de vie vécues avec incapacité) permettent l'estimation du coût sanitaire par la mesure de la gravité d'une maladie qui tient compte du temps d'incapacité [31].

Une nouvelle approche consiste à évaluer la qualité de vie perdue (QALY, *Quality Adjusted Life Years*, indicateur qui mesure le gain en années de vie ajustées par la qualité). Cette méthode est très discutée et sujette à amélioration (Brazier and Tsuchiya, 2015).

- Brazier, J., Tsuchiya, A., 2015. Improving Cross-Sector Comparisons: Going Beyond the Health-Related QALY. *Appl. Health Econ. Health Policy*. 13, 557–565. <https://doi.org/10.1007/s40258-015-0194-1>
- Fuller, R., Landrigan, P.J., Balakrishnan, K., Bathan, G., Bose-O'Reilly, S., Brauer, M., Caravanos, J., Chiles, T., Cohen, A., Corra, L., Cropper, M., Ferraro, G., Hanna, J., Hanrahan, D., Hu, H., Hunter, D., Janata, G., Kupka, R., Lanphear, B., Lichtveld, M., Martin, K., Mustapha, A., Sanchez-Triana, E., Sandilya, K., Schaeffli, L., Shaw, J., Seddon, J., Suk, W., Téllez-Rojo, M.M., Yan, C., 2022. Pollution and health: a progress update. *Lancet Planet. Health* 6, e535–e547. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(22\)00090-0](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(22)00090-0)
- GBD 2017 Risk Factor Collaborators, 2018. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond. Engl.* 392, 1923–1994.
- Le Guludec, D., Wanecq, T., 2020. Rapport d'analyse prospective 2020 de la Haute Autorité de Santé sur Sexe Genre et Santé
- Oliva, M., Muñoz-Aguirre, M., Kim-Hellmuth, S., Wucher, V., Gewirtz, A.D.H., Cotter, D.J., Parsana, P., Kasela, S., Balliu, B., Viñuela, A., Castel, S.E., Mohammadi, P., Aguet, F., Zou, Y., Khramtsova, E.A., Skol, A.D., Garrido-Martín, D., Reverter, F., Brown, A., Evans, P., Gamazon, E.R., Payne, A., Bonazzola, R., Barbeira, A.N., Hamel, A.R., Martinez-Perez, A., Soria, J.M., GTEx Consortium, Pierce, B.L., Stephens, M., Eskin, E., Dermitzakis, E.T., Segrè, A.V., Im, H.K., Engelhardt, B.E., Ardlie, K.G., Montgomery, S.B., Battle, A.J., Lappalainen, T., Guigó, R., Stranger, B.E., 2020. The impact of sex on gene expression across human tissues. *Science* 369, eaba3066. <https://doi.org/10.1126/science.aba3066>
- Prüss-Ustün, A., Wolf, J., Corvalán, C., Neville, T., Bos, R., Neira, M., 2017. Diseases due to unhealthy environments: an updated estimate of the global burden of disease attributable to environmental determinants of health. *J. Public Health* 39, 464–475. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdw085>

Annexe 2. Exposome et notions de sexe et de genre.

La composition de l'exposome et ses impacts dépendent du sexe et du genre et ceci ne doit pas être ignoré. Il existe une confusion entre les 2 termes. L'expression des gènes régulés par les hormones qui fluctuent au cours de la vie (gestation, naissance, puberté, vie adulte, ménopause chez la femme) dépend de mécanismes épigénétiques sensibles à l'environnement. Le genre dépend de l'environnement socioculturel toute au long de la vie. Elles vont altérer des processus épigénétiques qui influenceront l'expression de gènes (Cavalli and Heard, 2019). Il s'agit donc d'une « biologisation » du genre (Cortes et al, 2019). Au total les mécanismes épigénétiques ainsi altérés (sexe et genre) influencent l'expression d'environ un tiers des gènes et sont à l'origine des mécanismes épigénétiques globalement à la base des « stéréotypes ». Un article publié dans Science en 2020 l'a mis en évidence en analysant l'expression de tous les gènes dans 44 tissus d'hommes et de femmes (Oliva et al, 2020). Les hormones qui fluctuent au cours de la vie (gestation naissance, puberté, vie adulte, ménopause) ne sont donc pas les seules impliquées. Elles fonctionnent de concert avec les gènes de l'X et de l'Y présents toute la vie et régulent un tiers des gènes des autosomes. Au-delà de la sphère hormonale et sexuelle, tous les tissus doivent être étudiés (rein, cœur, muscle...), sachant que contrairement au génome l'épigénome varie d'un tissu à l'autre.

Cavalli, G., Heard, E., 2019. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature* 571, 489–499. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1411-0>

Cortes, L.R., Cisternas, C.D., Forger, N.G., 2019. Does Gender Leave an Epigenetic Imprint on the Brain? *Front. Neurosci.* 13, 173. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00173>

Oliva, M., Muñoz-Aguirre, M., Kim-Hellmuth, S., Wucher, V., Gewirtz, A.D.H., Cotter, D.J., Parsana, P., Kasela, S., Balliu, B., Viñuela, A., Castel, S.E., Mohammadi, P., Aguet, F., Zou, Y., Khramtsova, E.A., Skol, A.D., Garrido-Martín, D., Reverter, F., Brown, A., Evans, P., Gamazon, E.R., Payne, A., Bonazzola, R., Barbeira, A.N., Hamel, A.R., Martinez-Perez, A., Soria, J.M., GTEx Consortium, Pierce, B.L., Stephens, M., Eskin, E., Dermitzakis, E.T., Segrè, A.V., Im, H.K., Engelhardt, B.E., Ardlie, K.G., Montgomery, S.B., Battle, A.J., Lappalainen, T., Guigó, R., Stranger, B.E., 2020. The impact of sex on gene expression across human tissues. *Science* 369, eaba3066. <https://doi.org/10.1126/science.aba3066>

Annexe 3. Exposome et Epigénétique

L'épigénétique étudie les modifications d'expression des gènes héréditaires d'une cellule mère à une cellule fille, sans altération de la séquence d'ADN, à la différence de la génétique. Cavalli et Heard définissent en 2019 l'épigénétique comme « *the study of molecules and mechanisms that can perpetuate alternative gene activity states in the context of the same DNA sequence* ». (Cavalli and Heard, 2019). Les régulations de l'épigénome (méthylation de l'ADN, modifications des histones, rôles des ARN non-codants) sont fortement influencées par divers stress de l'exposome (du produit chimique au stress nutritionnel et psychologique) et fournissent des mécanismes probables pour expliquer les effets de la programmation à long terme (Barouki et al, 2018). En effet, les modifications de l'épigénome sont héréditaires d'une cellule à une autre et relativement stables dans le temps (bien que potentiellement réversibles selon l'environnement et le stade d'exposition). L'épigénétique, un pont entre génétique et environnement, représente une clé majeure de connaissances de l'exposomique. Elle pourrait expliquer les effets de programmation induite par des expositions à différents stress. Les régulations épigénétiques sont essentielles parce qu'elles fournissent non seulement un mécanisme des effets à long terme (y compris intergénérationnels et transgénérationnels) mais aussi des biomarqueurs reflétant une exposition et pouvant dans certains cas en prédire les impacts. Des données récentes (reprises dans la présentation d'Isabelle Mansuy au symposium Epigenetic inheritance symposium, Zurich 2023) démontrent l'implication de divers processus épigénétiques dans la transmission non seulement à la génération F1 mais également aux générations F2 et F3 (Ben Maamar et al, 2023) dans différentes espèces, y compris mammifères (rongeurs, humains). Ces données soulignent la nécessité d'inclure les générations suivantes pour découvrir et prévenir d'éventuels impacts semblables ou différents.

Cavalli, G., Heard, E., 2019. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature* 571, 489–499. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1411-0>

Barouki, R., Melén, E., Herceg, Z., Beckers, J., Chen, J., Karagas, M., Puga, A., Xia, Y., Chadwick, L., Yan, W., Audouze, K., Slama, R., Heindel, J., Grandjean, P., Kawamoto, T., Nohara, K., 2018. Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity. *Environ. Int.* 114, 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.02.014>

Ben Maamar, M., Wang, Y., Nilsson, E.E., Beck, D., Yan, W., Skinner, M.K., 2023. Transgenerational sperm DMRs escape DNA methylation erasure during embryonic development and epigenetic inheritance. *Environ. Epigenetics* 9, dvad003. <https://doi.org/10.1093/eep/dvad003>

Annexe 4. Les « Adverse Outcome Pathways » ou AOP, voies biologiques de toxicité.

Les AOPs (Adverse Outcome Pathways) correspondent à une construction logique établissant le lien, par l'entremise d'une série d'événements clefs (KE), entre l'évènement initial déclencheur (MIE) et un effet néfaste sur la santé au niveau de l'organisme, d'une population, ouvrant la voie à l'évaluation des dangers (Ankley et al., 2010). L'effet néfaste (AO) est défini comme le résultat de la relation entre l'évènement moléculaire initiateur et les événements clés. Comme les AOP peuvent être utilisées de manière bidirectionnelle (du MIE vers l'AO mais aussi de l'AO vers le MIE), une AOP présente l'intérêt d'être utilisée en partant de données épidémiologiques vers le(s) MIE(s) par une approche faisant appel à la modélisation toxicocinétique PBTK (Physiologically Based Toxicokinetic).

Ankley, G.T. et al. (2010) Adverse outcome pathways: A conceptual framework to support ecotoxicology research and risk assessment. *Environ. Toxicol. Chem.*, 29, 730–741.

Annexe 5.

Glossaire

DALY : (*Disability Adjusted Life years*) indicateur évaluant le nombre d'années de vie perdues ou amoindries par la maladie.

Épigénétique : Cavalli et Heard définissent en 2019 l'épigénétique comme l'étude des molécules et mécanismes qui peuvent perpétuer des états d'activité génétique alternatifs dans le contexte de la même séquence d'ADN

Exposome : correspond à l'ensemble des expositions à des agents chimiques, biologiques et/ou physiques subies par un individu ou une population durant sa vie entière.

Exposome externe : se réfère à l'analyse des facteurs environnementaux qui peuvent affecter les populations humaines, e.g. la pollution de l'air, de l'eau, des sols, les contaminants alimentaires, les lieux de vie (urbain, rural, espaces verts, etc.).

Exposome interne : se réfère à l'analyse extensive des substances chimiques de matrices biologiques telles que le sang et les urines et reflétant les expositions d'un individu.

Exposome chimique : ensemble des agents chimiques auxquels un individu ou une population sont exposés.

Exposome physique : ensemble des agents physiques auxquels un individu ou une population sont exposés.

Exposome biologique : ensemble des agents biologiques auxquels un individu ou une population sont exposés.

Exposome social : ensemble des conditions sociales et économiques auxquelles un individu ou une population sont exposés.

Exposomique : science dont l'objet est la caractérisation la plus large possible de l'exposome. Elle correspond à ce que la génomique est pour le génome.

Exposomique fonctionnelle : science dont l'objet est la caractérisation des impacts biologiques et sanitaires de l'exposome. Elle correspond à ce que la génomique fonctionnelle est pour la génomique.

Limites planétaires : seuils que l'humanité ne devrait pas dépasser pour qu'elle puisse vivre dans un écosystème sûr. Il existe plusieurs limites planétaires, parmi lesquelles l'introduction de nouvelles entités (chimiques ou physiques). Ce dernier seuil semble dépassé dans la mesure où l'introduction de nouvelles substances chimiques semble supérieure aux capacités de les analyser et de les surveiller.

QALY : (*Quality Adjusted Life Years*), indicateur qui mesure le gain en années de vie, ajusté par la qualité

Bibliographie supplémentaire

Slama Rémy, *Le mal du dehors*, 2017, Quae, ISBN. 978-2-7592-2699-3

Miller Gary, *The Exposome: a new paradigm for the environment and health*, 2nd edition, 2020, Academic Press, ISBN-10, 0128140798

Marano Francelyne, Barouki Robert, Zmirou Denis. *Toxique? Santé et environnement de l'alerte à la décision*. Buchet-Chastel, ISBN : 978-2-283-02793-6

Junien Claudine, Priollaud Nicole. *C'est votre sexe qui fait la différence*. Plon 2023. ISBN 2259305776

Pour copie certifiée conforme



Professeur Christian BOITARD
Secrétaire perpétuel