

# L'exposome : du concept à sa mise en œuvre opérationnelle en santé publique

Valérie Siroux, CRCN Inserm

Equipe d'épidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et à la santé respiratoire

Inserm U1209-CNRS UMR 5309, Université Grenoble Alpes

Grenoble



# Déclaration des conflits d'intérêts

Cette intervention est faite en toute indépendance vis-à-vis de l'organisateur de la manifestation. Je n'ai pas de lien d'intérêts avec le sujet traité.



# Environnement et santé



- **Lien environnement-santé : une idée qui n'est pas récente**

Hippocrate (500 avt JC), traité « Airs, eaux, lieux » : « *Pour approfondir la médecine, il faut considérer d'abord les saisons, connaître la qualité des eaux, des vents, étudier les divers états du sol et le genre de vie des habitants* ».

- **Milieu du XIX<sup>e</sup> siècle : « Médecine sociale »**

- Action sur l'environnement
- Epidémie de Choléra 1855, Londres avec John Snow

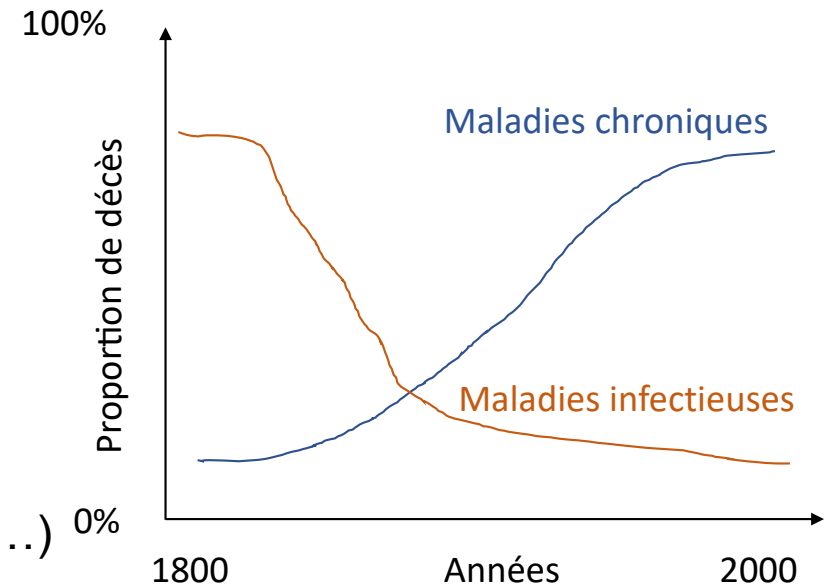
- **Après-guerre : dominance du modèle biomédical**

- L'innovation thérapeutique est mise en avant
- Dévalorisation de la médecine sociale
- La santé publique se concentre principalement sur le comportement individuel : tabac, alcoolisme

# La transition épidémiologique

Diminution de la mortalité, s'accompagnant d'un bouleversement des causes de décès

→ **épidémie des maladies chroniques** (maladies cardiovasculaires, cancers, diabète, maladies pulmonaires chroniques, ...)



- 71% de l'ensemble des décès dans le monde (*GBD 2015, Lancet 2016*)
- **Etiologie complexe** : G, E, GxE
  - Héritabilité estimée entre 25%-70% selon les phénotypes
  - Héritabilité manquante : étiologie complexe avec interactions gènes\*environnement
- **Rôle important de l'environnement au sens large**
  - Augmentation de la prévalence sur une courte période
  - Transformation de la société avec l'industrialisation → changement de notre environnement et évolution des modes de vie

# Exposome

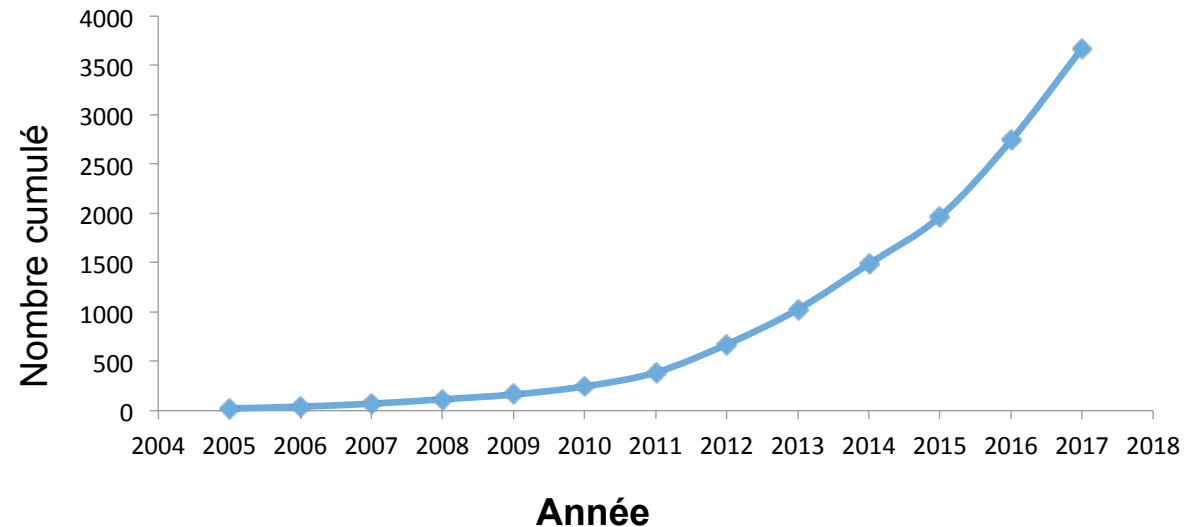
« The totality of human environmental exposures from conception onwards », complementing the genome. C Wild, 2005

- ▶ Efforts déséquilibrés dans la caractérisation de la génétique et de l'environnement en épidémiologie



- ▶ Une nouvelle stratégie pour identifier les facteurs de risque environnementaux

**Citations de “Exposome” (Google scholar)**



# Limite des études ciblées sur une seule exposition environnementale

- Sélection des associations rapportées dans la littérature (par les auteurs, journaux)  
→ biais de publication
- Tests multiples souvent non visibles
- Absence de prise en compte de la confusion par des co-expositions.
- Absence de prise en compte des “effets de mélange”

## Exposome

Approche permettant une vision holistique des effets des expositions environnementales sur la santé humaine en évaluant simultanément plusieurs expositions



# Illustration de l'approche exposome en épidémiologie

Association exposome-fonction respiratoire chez des  
enfants



# Une des premières implémentations de l'approche exposome

- 6 cohortes avec un design d'étude similaire, 6 pays européens
- Recrutement entre 2003 et 2010 selon les cohortes
- Taille d'échantillon :
  - Cohorte entière : n = 32,000 paires mère-enfant
  - Sous-cohorte Helix : n = 1,200 paires mère-enfant
- Nouveau suivi à 6-12 ans, incluant des mesures objectives de la santé



## In utero

Recrutement (<24 semaines)



En cours de grossesse:

1 échantillon d'urine  
1 échantillon sanguin (congelés à -80°)

## Naissance

Poids  
Âge gestationnel, périmètre crânien...

## 6-12 ans

Tests neuro-développement  
Test de la fonction respiratoire



# Outils intégrés pour évaluer l'exposome

**17 familles d'exposition:** 85 expositions prénatales et 125 expositions postnatales

- **Environnement extérieur** : via SIG basé sur des mesures de stations de surveillance, de modèles géo-spatiaux, de bases de données sur la couverture des sols et de données satellites
- **Expositions chimiques** mesurées dans le plasma, sérum, sang ou urines
- **Facteurs socio-économiques et style de vie** (tabac, nutrition, allaitement, activité physique, alcool, animaux domestiques, sommeil) évalués par questionnaires.



## Familles d'exposition

Pollutants de l'air

UV

Espace naturel environnant

Météorologie

Environnement bâti

Circulation automobile

Bruit associé à la circulation automobile

Air intérieur

Composés organochlorés

Composés bromés

Substance perfluorées (PFAS)

Métaux et éléments essentiels

Métabolites de phthalates

Phénols

Métabolites des pesticides organophosphorés

Sous-produits de désinfection de l'eau

SES et style de vie

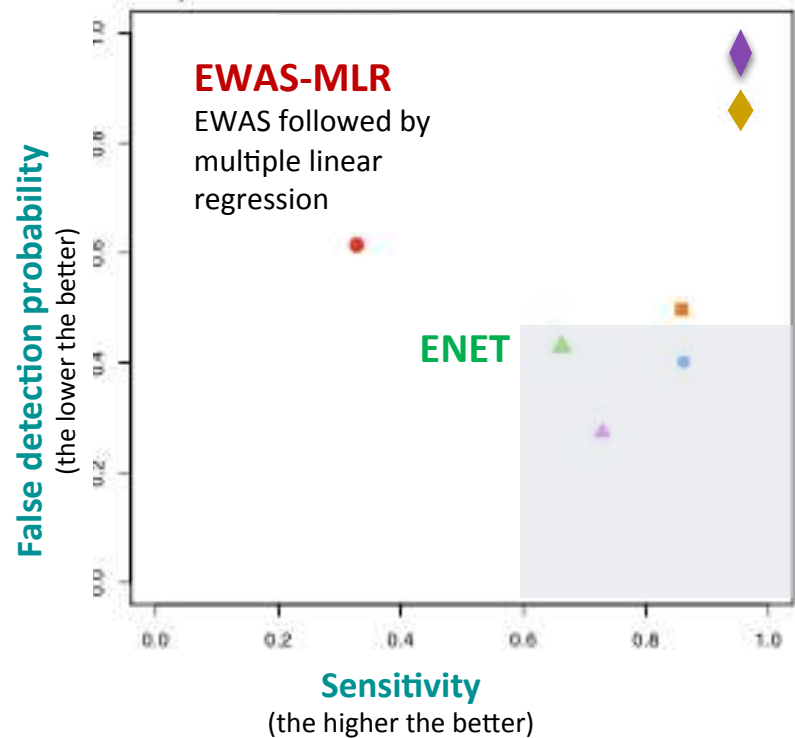


# Objectif

Evaluer par une approche exposome l'association entre les expositions environnementales pré- et post-natales et un paramètre de la fonction respiratoire (Volume Expiratoire Maximal par seconde - VEMS)



# Analyses statistiques



**Univariate fishing expedition**

(no FDR correction)

**EWAS**

Exposome wide association study (with FDR correction)

**GUESS**

(Bayesian variable selection method)

**DSA**

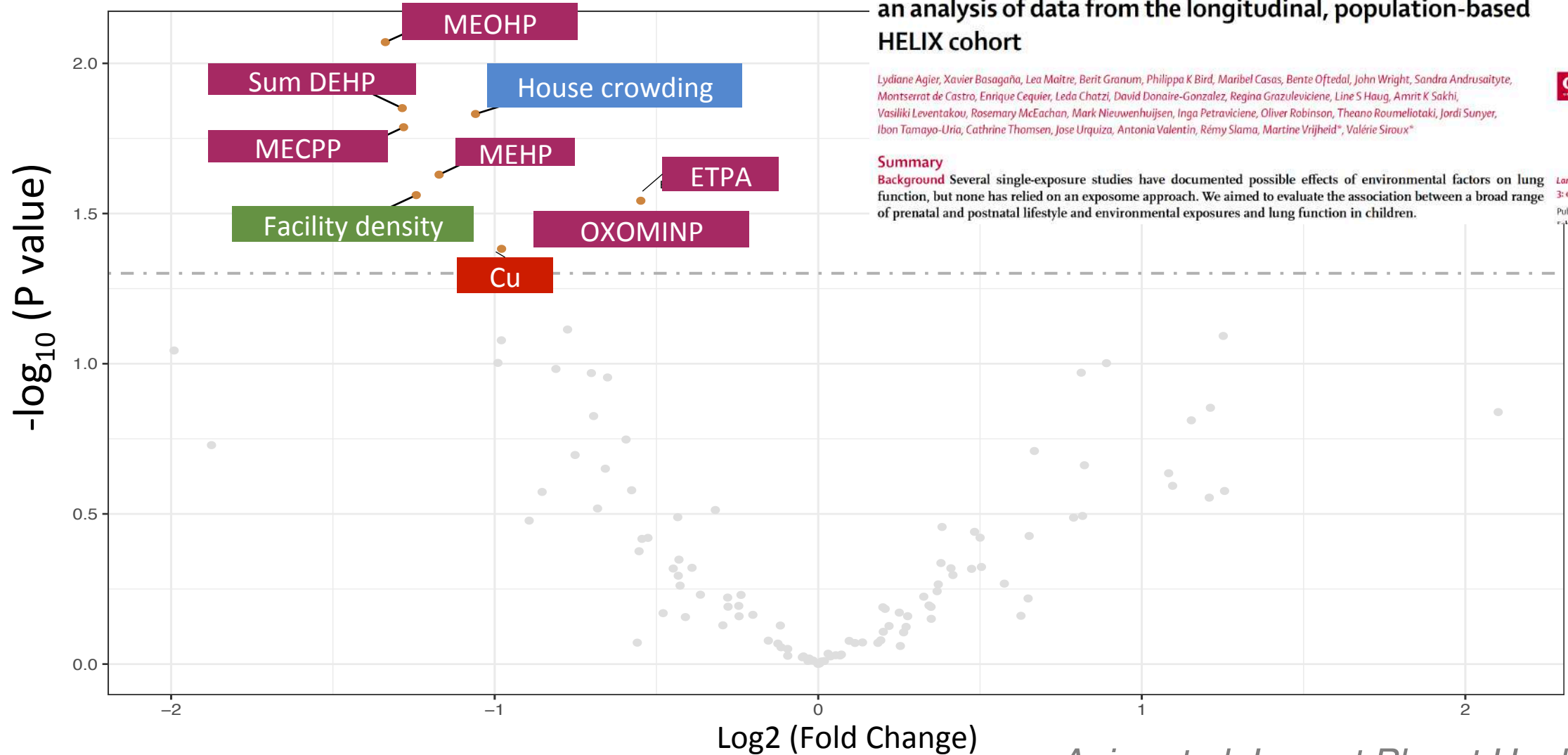
(Deletion/  
Substitution/  
Addition)

Etude de simulation visant à identifier  $k=1, 2, 10$  or 25 reels prédicteurs parmi 238 expositions

(Agier et al., *EHP* 2016)

1. **“Normalisation”** des expositions
2. **Imputation** de données manquantes (White, *Stat Med* 2011)
3. **Standardisation** des expositions
4. Algorithme **Deletion-Substitution-Addition (DSA)** (Sinisi, 2004)
  - Toutes les expositions simultanément
5. **Exposome-Wide Association Study (ExWAS)** (Patel, *PLoS One* 2010)
  - Correction pour tests multiples (Li MX, *Hum Genet* 2012)
6. Ajustement sur les **facteurs de confusion**

# Association exposome postnatal-VEMS



**Early-life exposome and lung function in children in Europe: an analysis of data from the longitudinal, population-based HELIX cohort**

Lydiane Agier, Xavier Basagaña, Lea Maitre, Berit Granum, Philippa K Bird, Maribel Casas, Bente Oftedal, John Wright, Sandra Andrusaityte, Montserrat de Castro, Enrique Cequier, Leda Chatzi, David Donaire-Gonzalez, Regina Grazuleviciene, Line S Haug, Amrit K Sakhi, Vasiliki Leventakou, Rosemary McEachan, Mark Nieuwenhuijsen, Inga Petraviciene, Oliver Robinson, Theano Roumeliotaki, Jordi Sunyer, Ibon Tamayo-Uria, Cathrine Thomsen, Jose Urquiza, Antonia Valentin, Rémy Slama, Martine Vrijheid\*, Valérie Siroux\*

**Summary**  
**Background** Several single-exposure studies have documented possible effects of environmental factors on lung function, but none has relied on an exposome approach. We aimed to evaluate the association between a broad range of prenatal and postnatal lifestyle and environmental exposures and lung function in children.



Lancet Planet Health 2019; 3: e81-92  
Published Online February 2020

# Exposome : perspectives de recherche et impact en santé publique

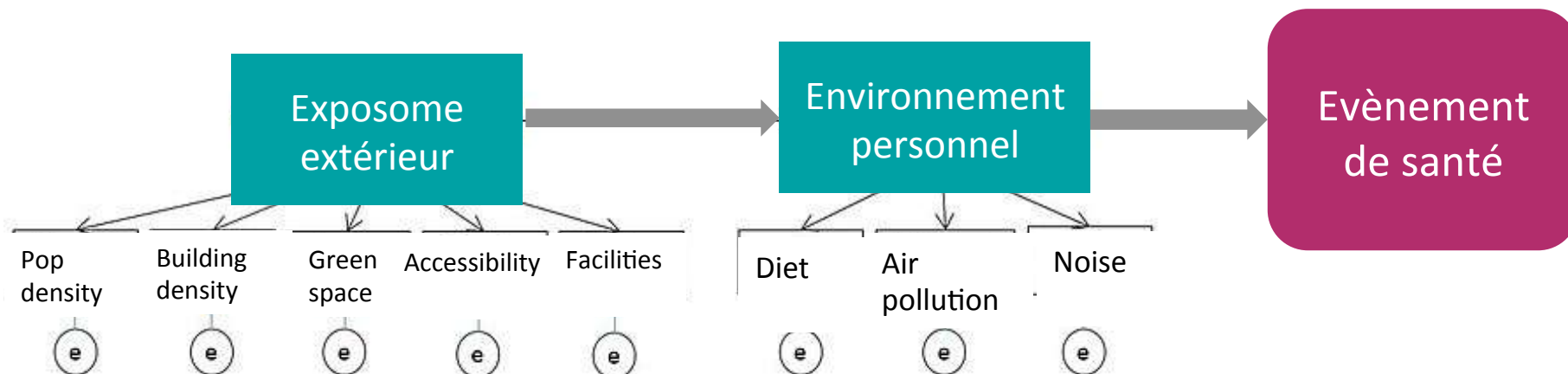
# Perspectives de recherche

## Améliorer la caractérisation de l'exposome

- Approche longitudinale
- Réduire les biais de mesure des expositions

## Améliorer les approches statistiques

- Evaluer les effets de mélange des expositions (*méthodes de classification*)
- Accroître la puissance statistique (*réduction de la dimension de l'exposome en intégrant des connaissances a priori*)
- Améliorer l'inférence causale (*intégration de la structure causale dans l'exposome*)





# Impacts en santé publique

- Code de santé publique (*article L1411-1*)

« La politique de santé comprend : 1\_ La surveillance et l'observation de l'état de santé de la population et l'identification de ses principaux déterminants, notamment ceux liés à l'éducation et aux conditions de vie et de travail. L'identification de ces déterminants s'appuie sur le concept **d'exposome**, entendu comme l'intégration sur la vie entière de l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine »

# Impacts en santé publique

**Caractérisation des expositions et de leurs corrélations**  
(biosurveillance)

**Evaluation des relations dose-réponse pour un grand nombre de facteurs**

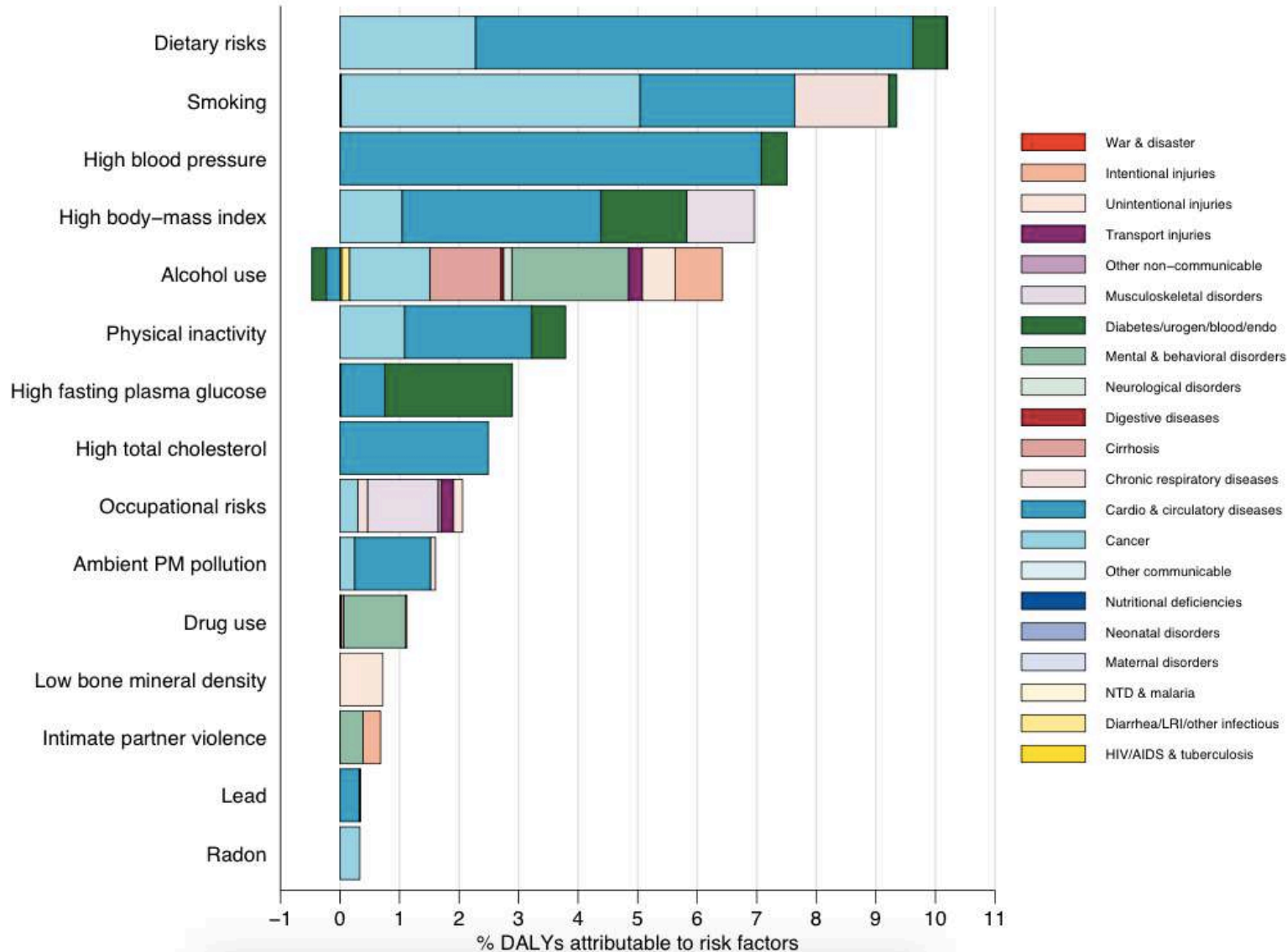
**Caractérisation du risque**  
(Evaluation qualitative de l'impact sanitaire de l'environnement au sens large  
\_ nombre de cas attribuables )

**→ hiérarchiser les facteurs de risque**

**Evaluation des risques (Sciences)**

# Fardeau de maladie (France, 2010)

Burden of disease attributable to 15 leading risk factors in 2010, expressed as a percentage of France DALYs



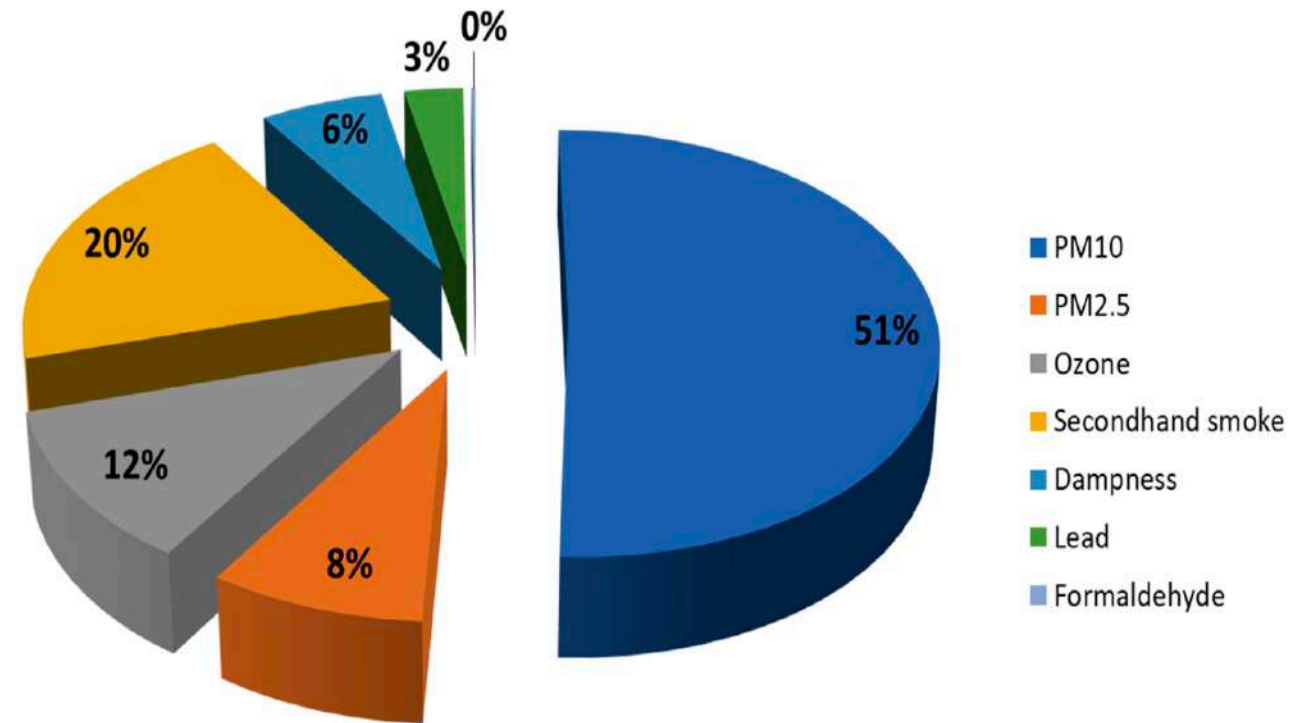
DALY: Disability-adjusted life years lost (années de vie en bonne santé perdues)

Burden of disease project, Univ. Washington, [www.healthdata.org](http://www.healthdata.org)

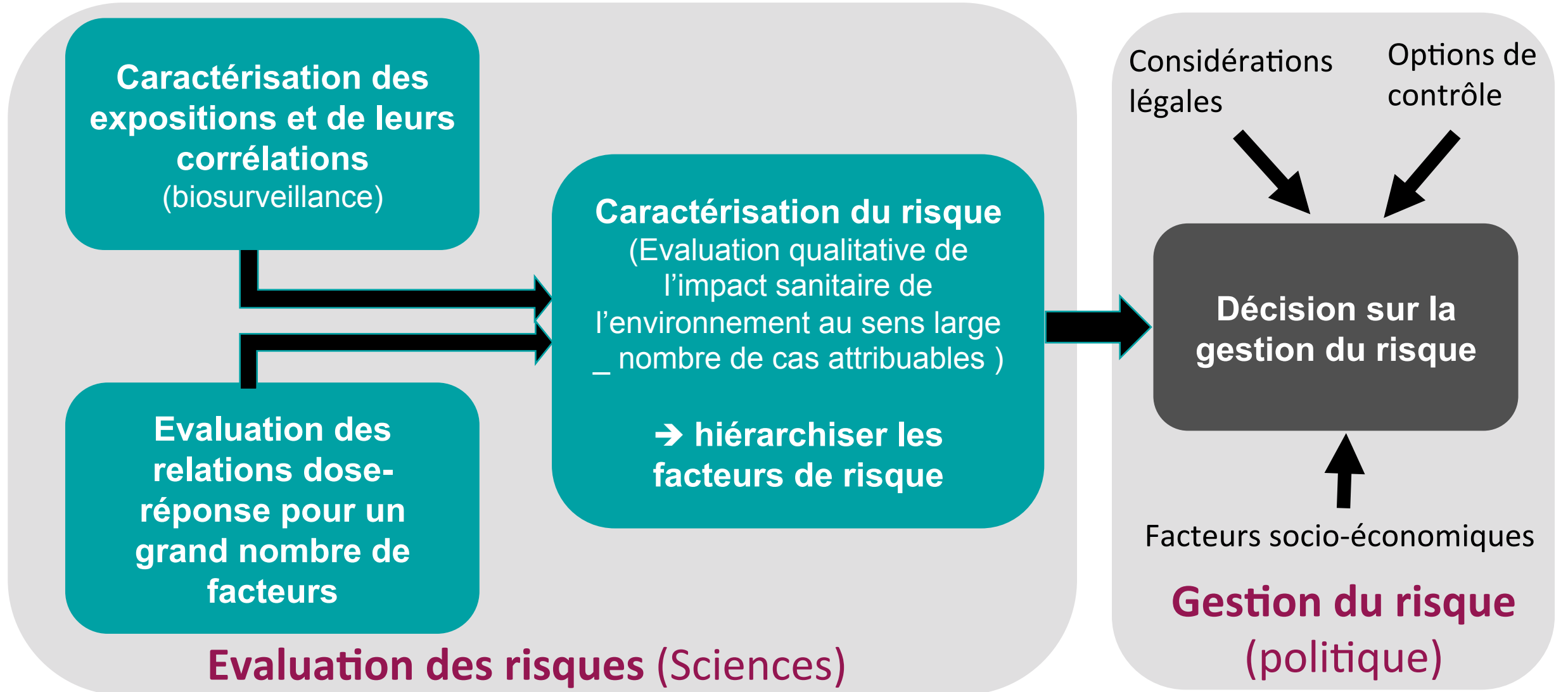
# Fardeau des maladies de l'enfant en Europe

- **7 facteurs environnementaux** : Pollution de l'air (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, Ozone), tabac passif, moisissures, plomb, formaldéhyde
- **DALYs** : données d'exposition fournies par WHO, GBD, la littérature scientifique et risques estimés par des études épidémiologiques.
- **Évènements de santé** : asthme, léger retard mental, otite, infections respiratoires, mortalité infantile, symptômes respiratoires, toux.

→ 211 000 DALYs / an (=2.6% de l'ensemble des DALYs chez les enfants)



# Impacts en santé publique



# Impacts en santé publique

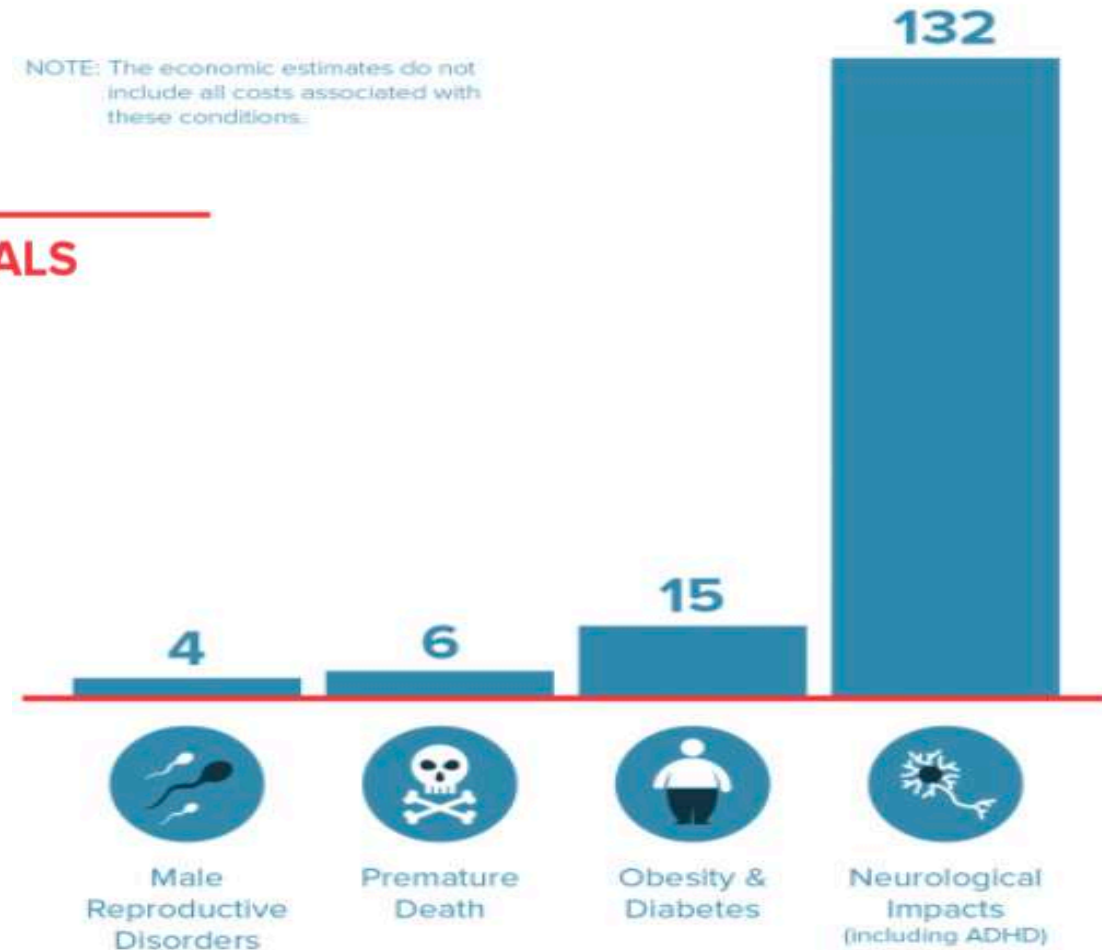
- Estimer les coûts économiques associés à l'exposome

## €157B Cost by Health Effect

NOTE: The economic estimates do not include all costs associated with these conditions.

### HEALTH EFFECTS FROM ENDOCRINE DISRUPTING CHEMICALS COST THE EU 157 BILLION EUROS EACH YEAR.

This is the tip of the iceberg: Costs may be as high as €270B.



#### SOME EDC-RELATED HEALTH OUTCOMES NOT INCLUDED:

- Breast Cancer
- Prostate Cancer
- Immune Disorders
- Female Reproductive Disorders
- Liver Cancer
- Parkinson's Disease
- Osteoporosis
- Endometriosis
- Thyroid Disorders

# Remerciements

- Equipe d'épidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et la santé respiratoire, IAB, Inserm U1209, Grenoble
  - R Slama, L Agier, A Guillien
- Collègues du consortium HELIX
  - M Vrijheid
- Financements :
  - Projet HELIX EU FP7/2007–2013 (n°308333)
  - Projet LIFE ANR « Investissements d'avenir” (ANR-15-IDEX-02).

