

Exposome en milieu professionnel

Ronan Garlandézec

PU-PH épidémiologie, économie de la santé et prévention

25 novembre 2020

6^{ème} journée de l'institut Santé-Travail Paris-Est



Contexte

- De nombreux travaux ont été réalisés pour séquencer le génome
- Environ 2/3 des décès dans les pays développés causés par maladies non transmissibles principalement cancer et maladies cardio-vasculaires
- 10% attribués à des modifications génétiques



Genèse du concept

- ❖ Complexité des maladies - caractère multifactoriel
- ❖ Ces maladies résultent probablement d'une combinaison de facteurs génétiques (G) et environnementaux (E)



THE PUZZLE OF COMPLEX DISEASES INTRODUCTION

It's Not Just the Genes

The most common diseases are the toughest to crack. Heart disease, cancer, diabetes, psychiatric illness: All of these are “complex” or “multifactorial” diseases, meaning that they cannot be ascribed to mutations in a single gene or to a single environmental factor. Rather they arise from the combined action of many genes, environmental factors, and risk-conferring behaviors. One of the greatest challenges facing biomedical researchers today is to sort out how these contributing factors interact in a way that translates into effective strategies for disease diagnosis, prevention, and therapy.

The genes that contribute to complex disease are notoriously difficult to identify, because they typically exert small effects on disease risk; in addition, the magnitude of their effects is likely to be modified by other unrelated genes as well as environmental factors. Perhaps reflecting these difficulties, susceptibility loci for complex diseases identified in one study population often cannot be replicated in other populations (see the Report by Levinson *et al.*, p. 739).

This special section describes three complex diseases that together illustrate the difficulty facing researchers. Type II diabetes (see the News story by Marx, p. 686) has reached epidemic proportions in



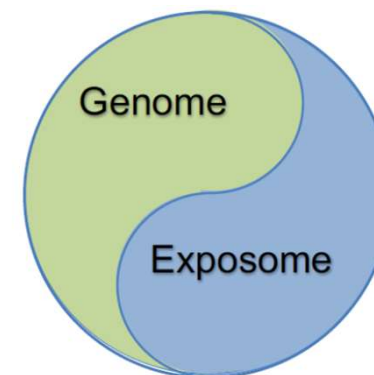
Kiberstis, Science 2002

Crédit diapositive : Virginie Migeot

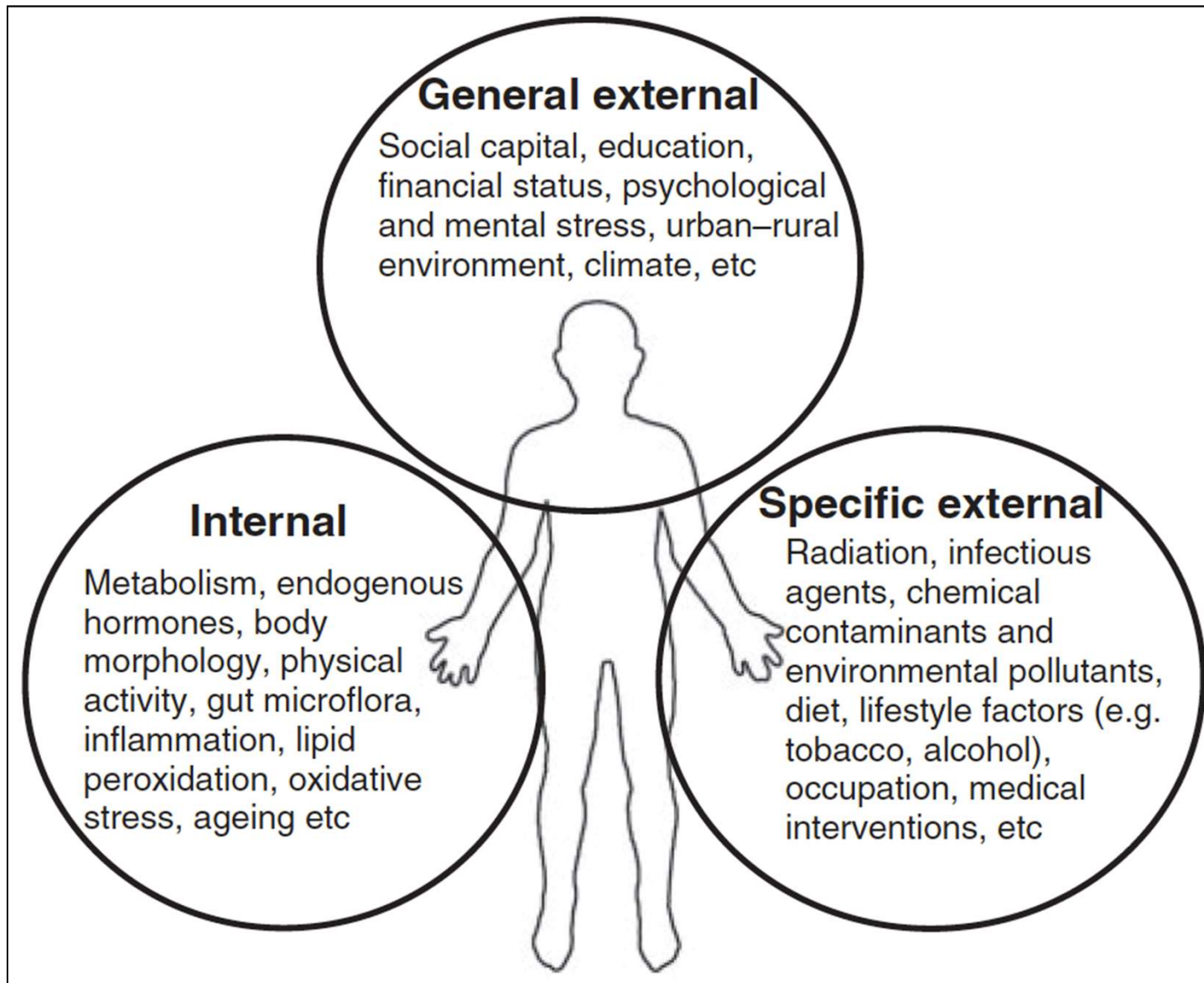
Exposome définition

Editorial

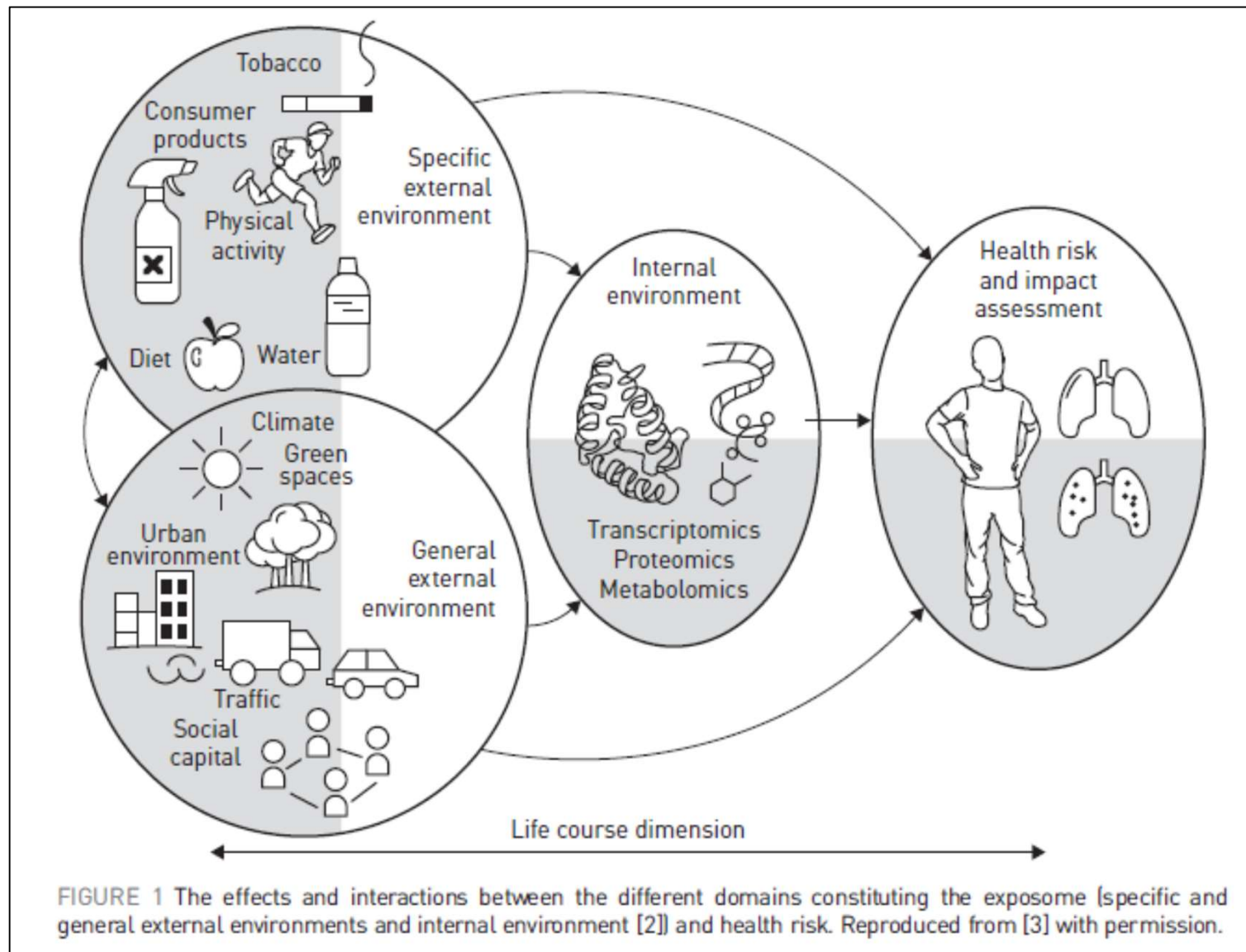
**Complementing the Genome with an “Exposome”:
The Outstanding Challenge of Environmental
Exposure Measurement in Molecular Epidemiology**



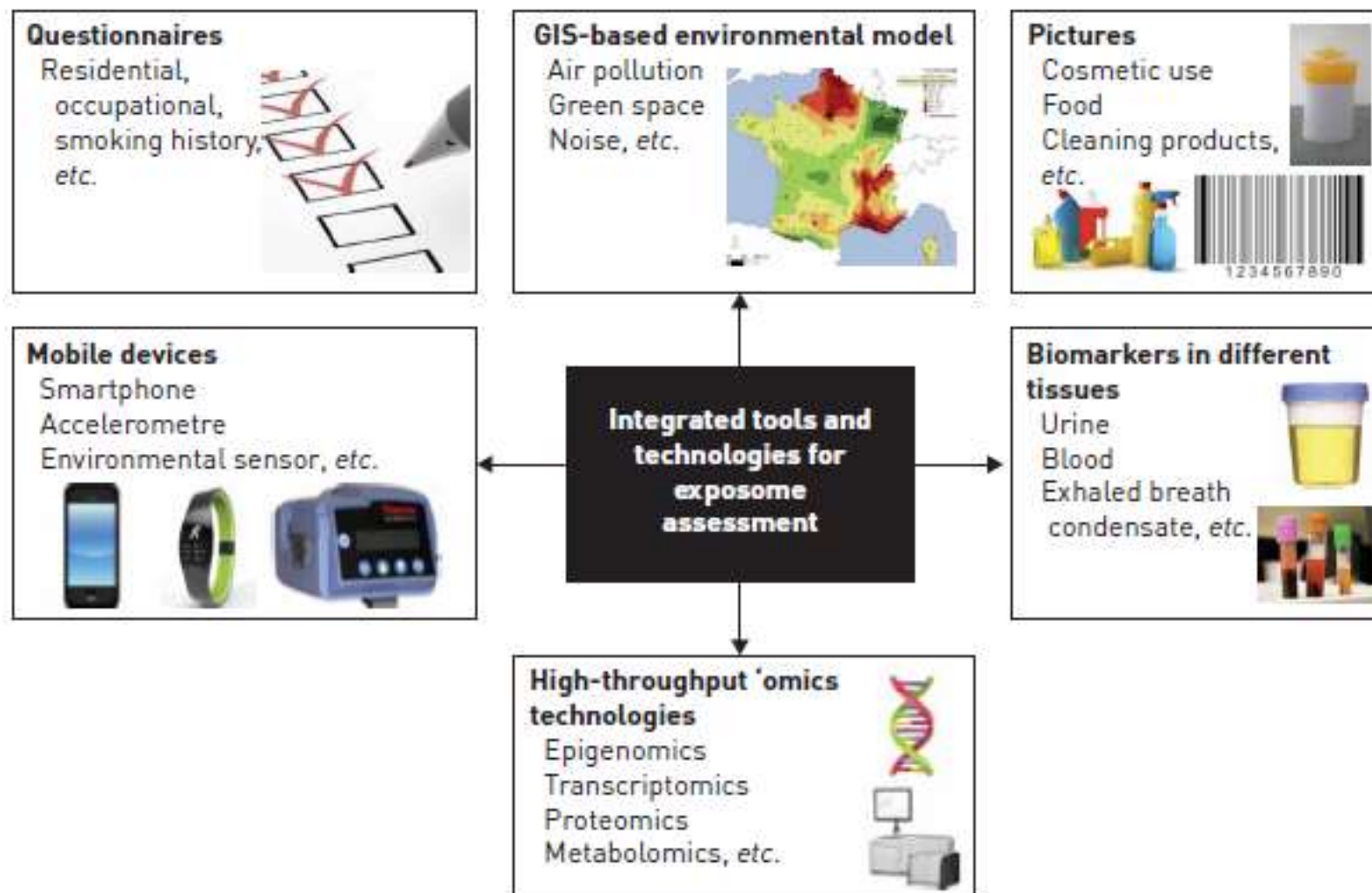
« L'exposome englobe les expositions environnementales tout au long de la vie (y compris les facteurs liés au style de vie), à partir de la période prénatale. »

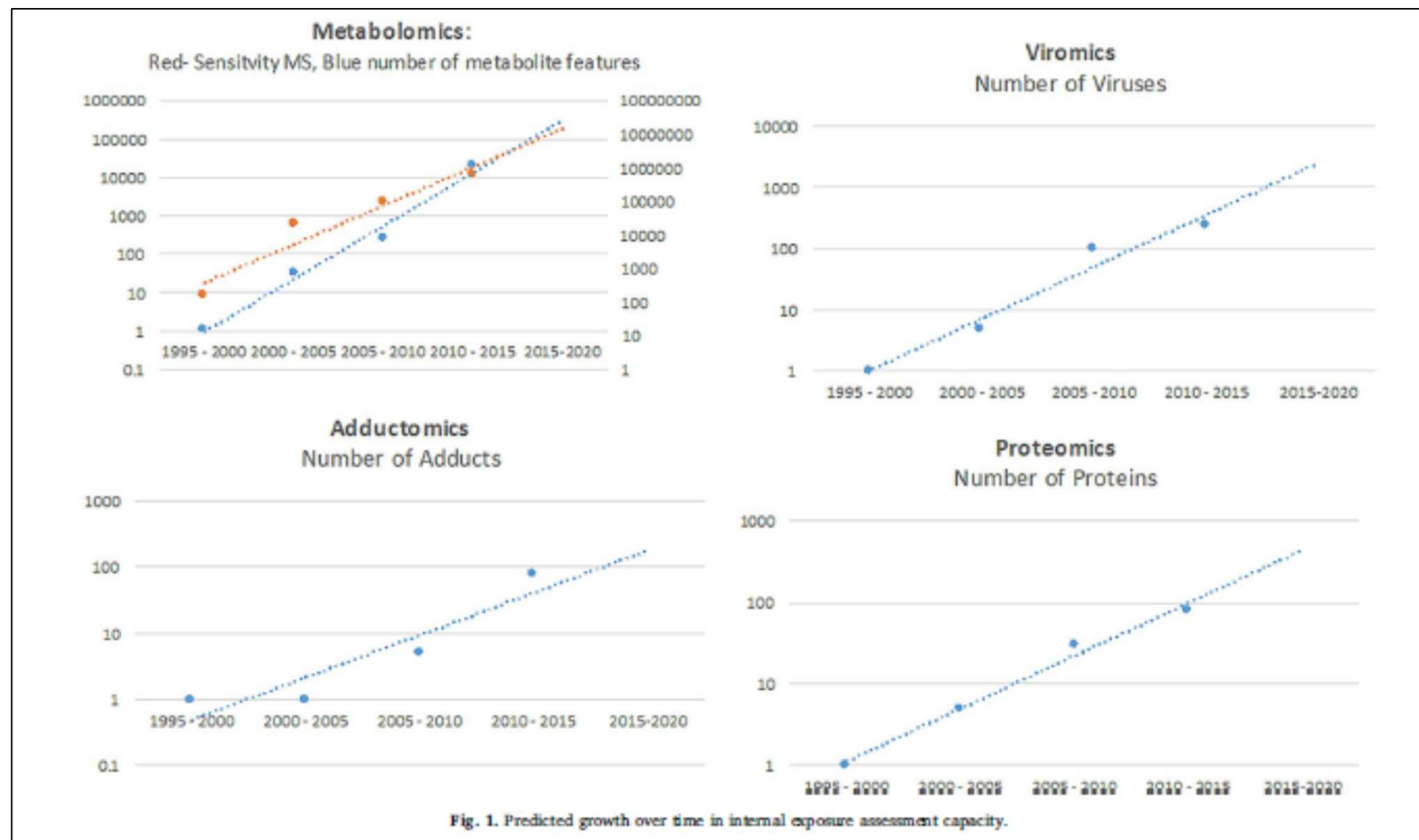


Wild CP. The exposome: from concept to utility. Int J Epidemiol 2012; 41:24-32

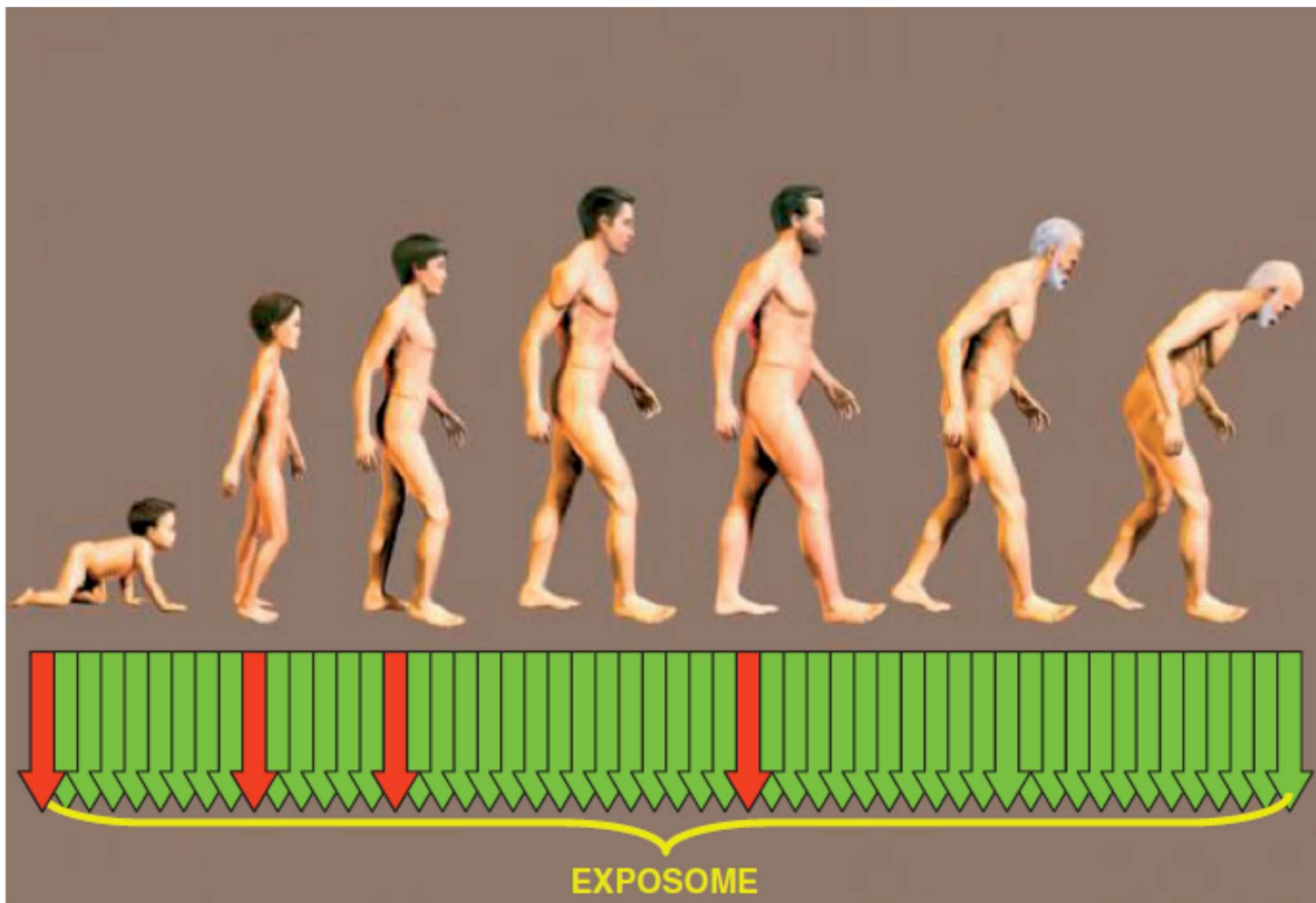


Approches méthodologiques





Tonne et al Environ. Int. 2017



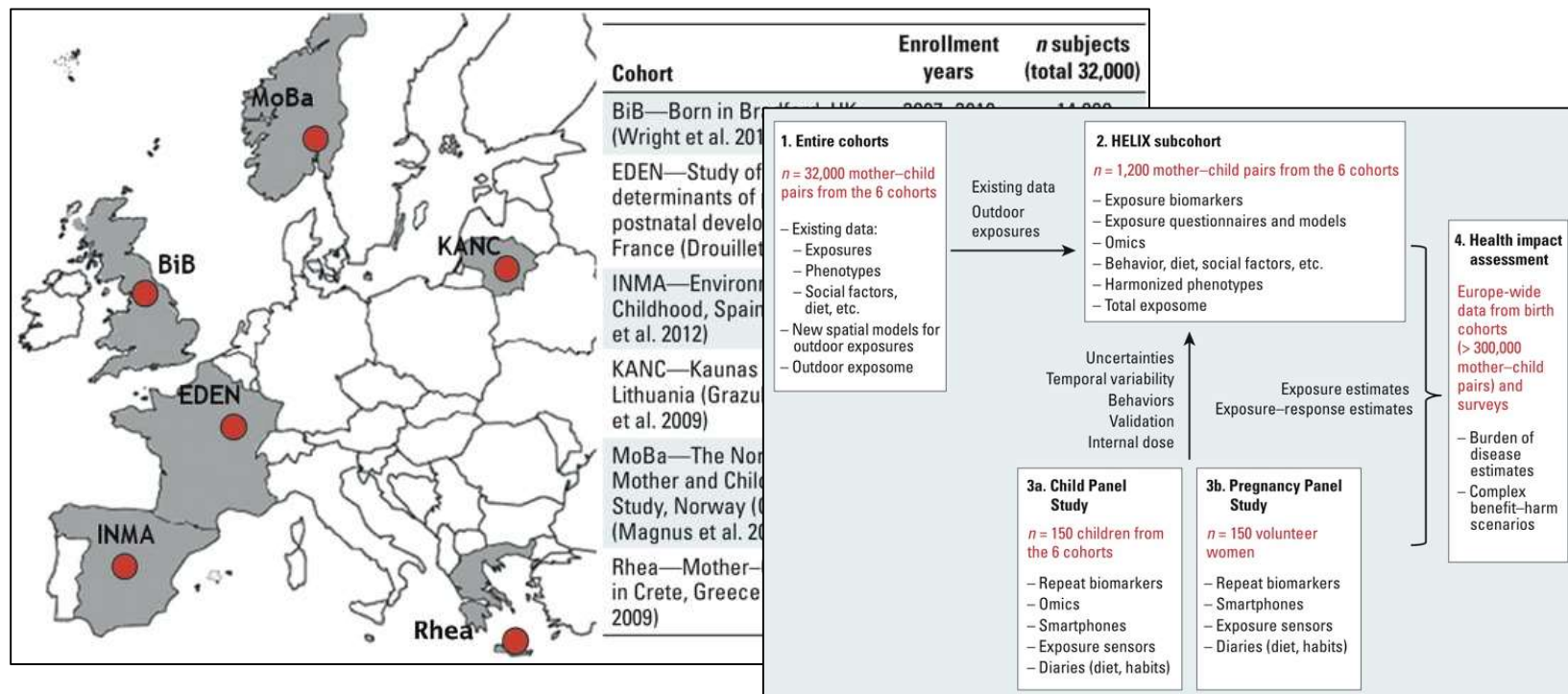
Loi de modernisation de notre système de santé (2016)

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

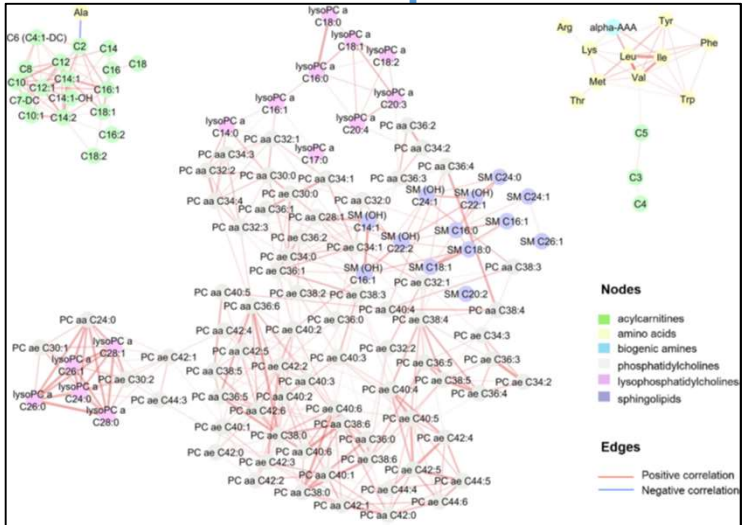
Quelques exemples de réalisation récentes : HELIX (Human Early Life Exposome)

Objectif : mesurer et décrire de multiples expositions environnementales pendant la grossesse et l'enfance et d'étudier les liens entre ces expositions et des signatures omiques et des effets sur la santé des enfants.

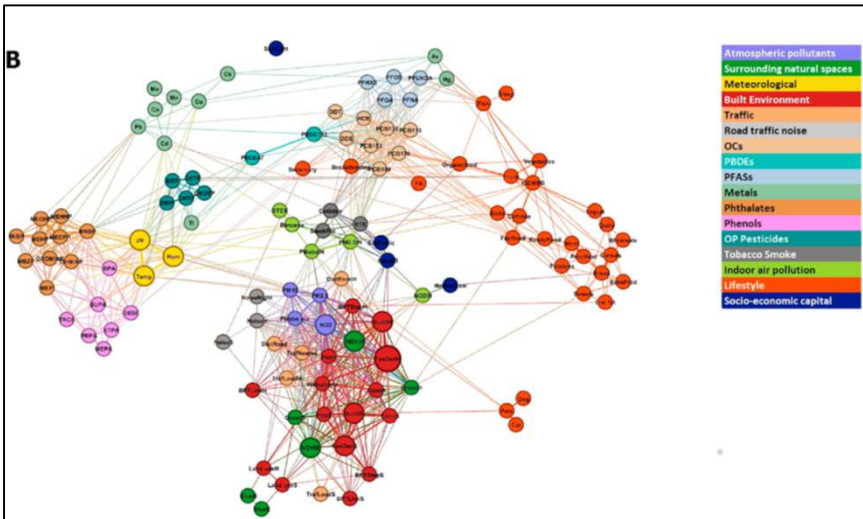
Données : six cohortes mères-enfants européennes



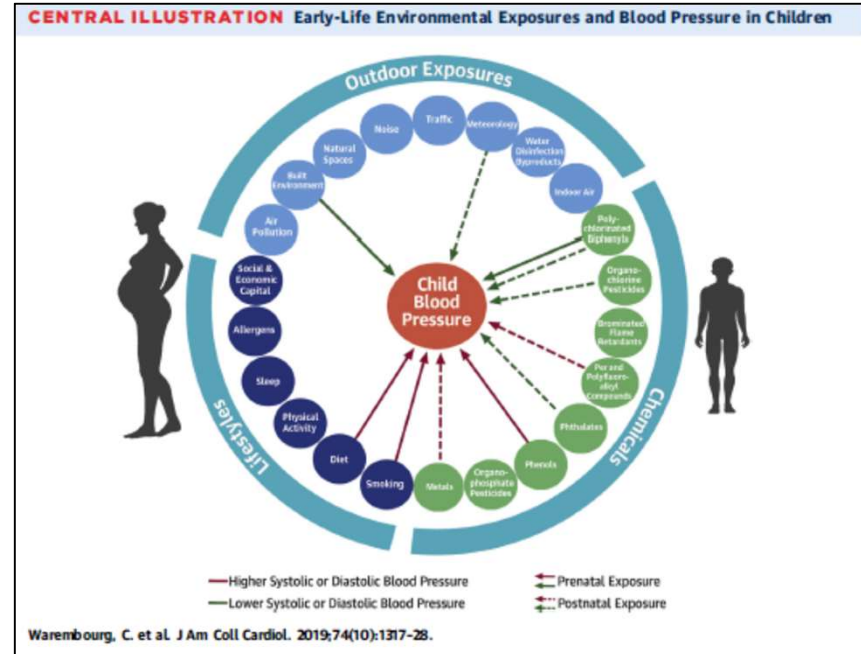
Quelques exemples de réalisation



Lau et al. BMC Medicine 2018



Ibon Tamayo-Uria et al. Env Int 2019



Warembourg al. JACC 2019

Et en milieu professionnel ?

- Les expositions professionnelles évoluent avec potentiellement des nouveaux risques
- Population travailleurs évolue : âge, féminisation, changements de postes plus fréquents
- Polyexpositions (organisation, agents physiques, chimiques, biologiques ...) fréquentes +++
- Exposome permet de prendre en compte complexité des relations entre expositions, avec la santé et des marqueurs internes.

Working Life Exposome

A Fundamental Shift

Single Occupational Exposure



Single Disease



Interrelating Working Life Exposome



Health, Biological Changes and Vulnerability



Et en milieu professionnel ?

‘An occupation is a complex mixture of human behaviours, and diverse exposures (physical, psychological and chemical exposures). Important public health information can be learned through the simple comparison of health risks among different occupations’ in Checkoway et al. Research methods in occupational epidemiology.

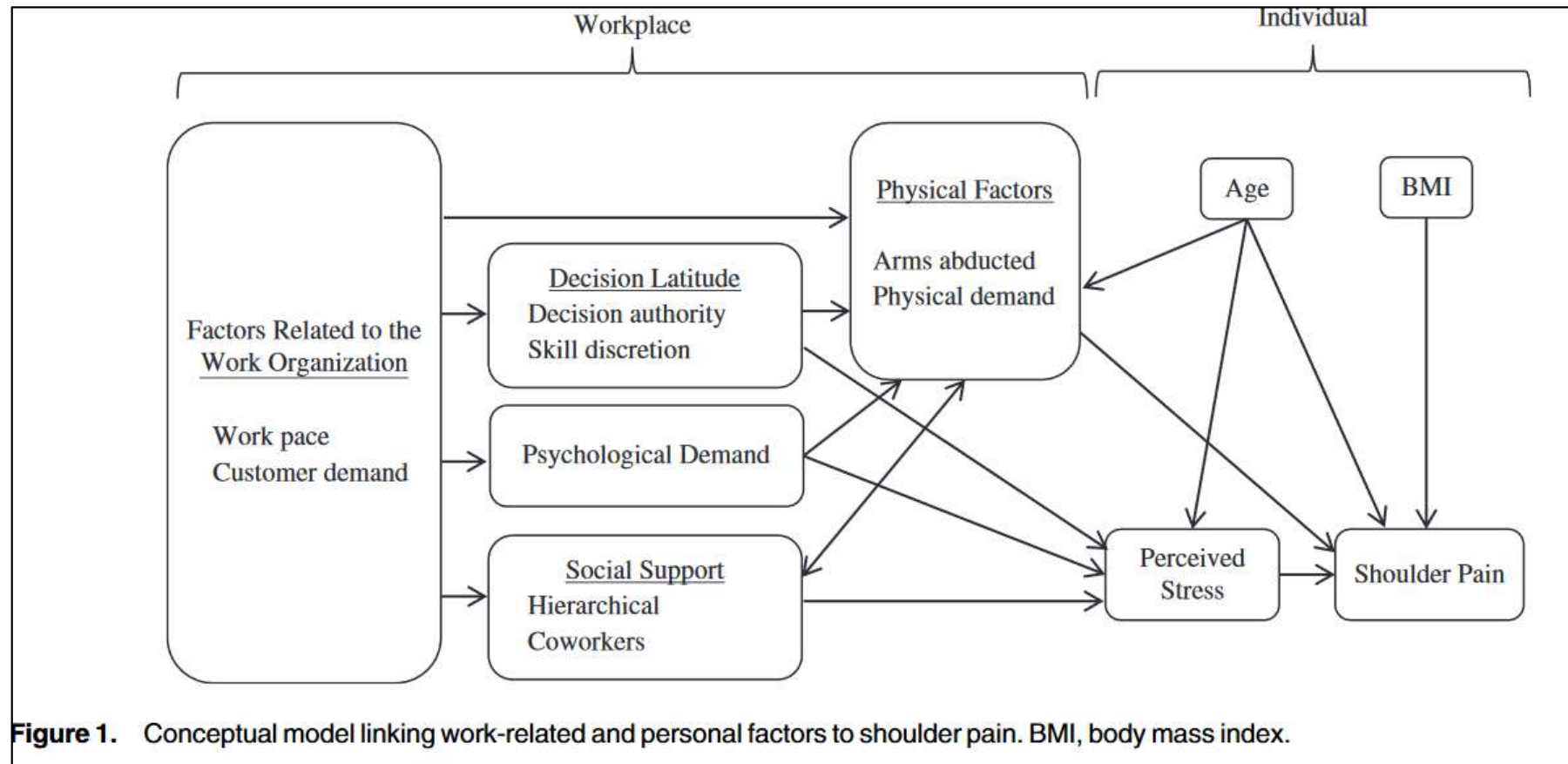
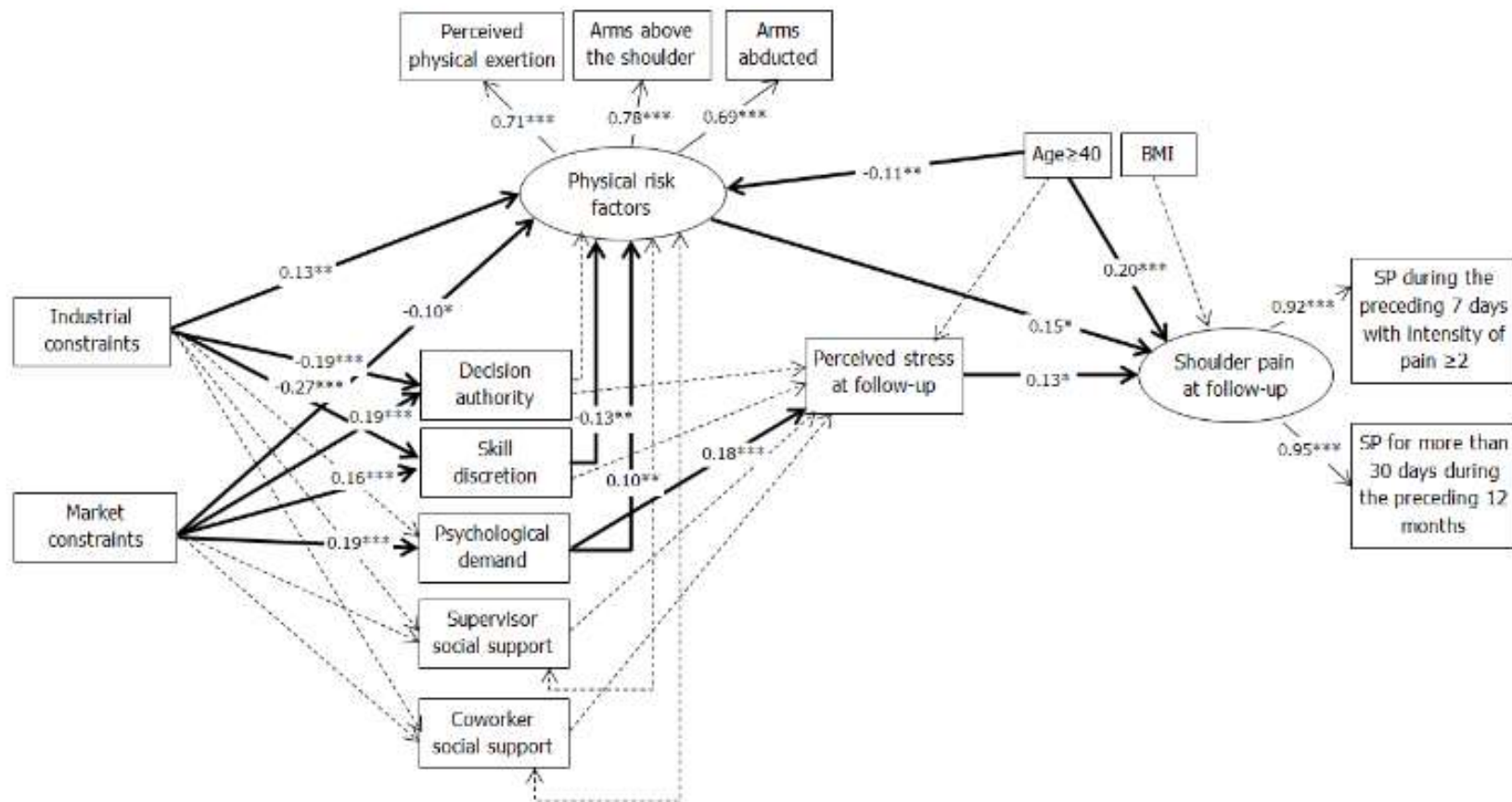


Figure 1. Conceptual model linking work-related and personal factors to shoulder pain. BMI, body mass index.



Bodin J AJE 2017

Occupational exposome: A network-based approach for characterizing Occupational Health Problems

Laurie Faisandier ^{a,*}, Vincent Bonnetterre ^{a,b}, Régis De Gaudemaris ^{a,b}, Dominique J. Bicout ^{c,*}

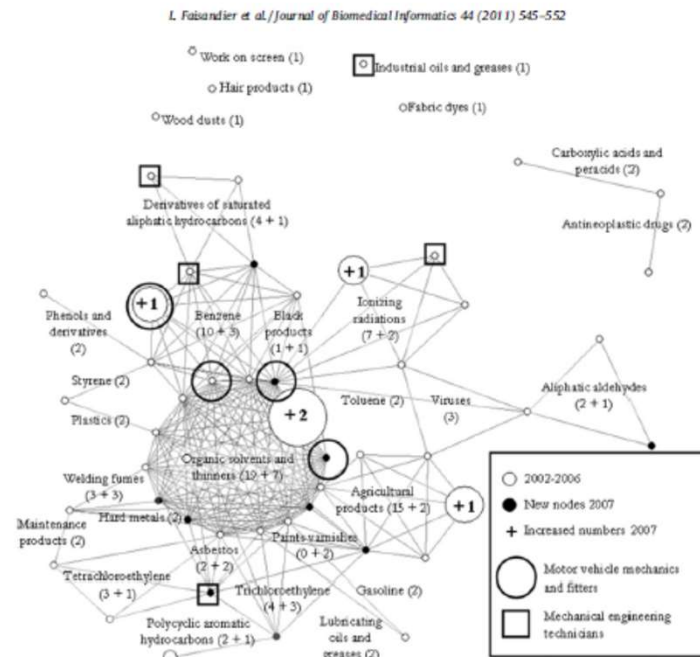


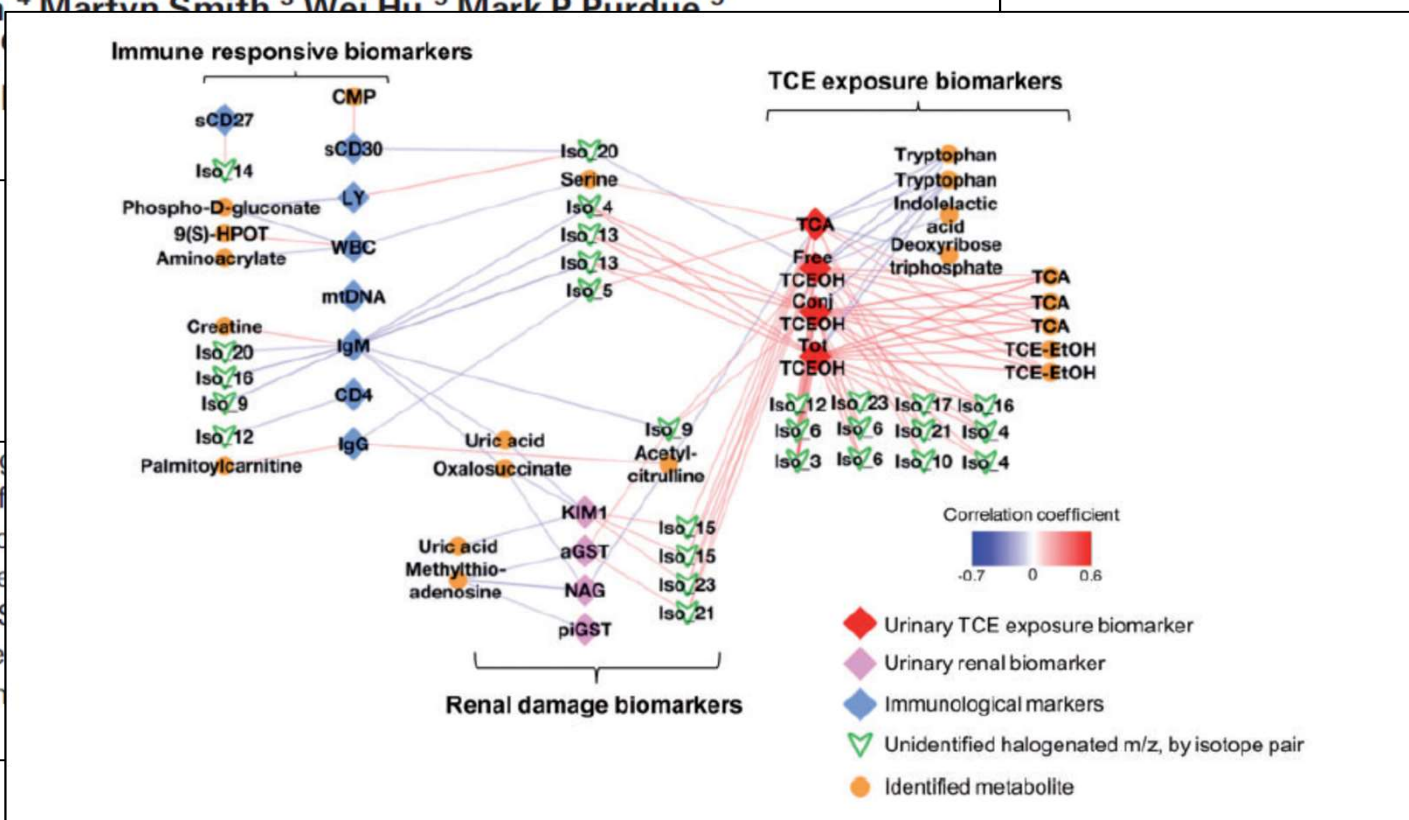
Fig. 3. The I_1 - exposome of Non-Hodgkin Lymphomas. RNV3P database 2002-2007, with $G_{\text{NH}} = \{W = 77, V = 51, L = 210, D = 1, \eta = 1\}$; W : total number of OHPs, V : number of nodes and L : number of links. A node represents a set of identical NHL OHPs associated with a core of 1-5 hazards and contains at least $\eta = 1$ OHP. Nodes are connected if they share at least $D = 1$ hazard. The size of the nodes is proportional to their weight in number of OHPs. Quoted hazard names represent the I_1 - occupational exposure groups with associated number of OHP content given in parentheses (total number of OHPs in period 2002-2006 + number of OHPs in 2007). There are five unconnected nodes at the top corresponding to the O_1 - occupational exposure groups.

Et en milieu professionnel ?

High-resolution metabolomics of occupational exposure to trichloroethylene

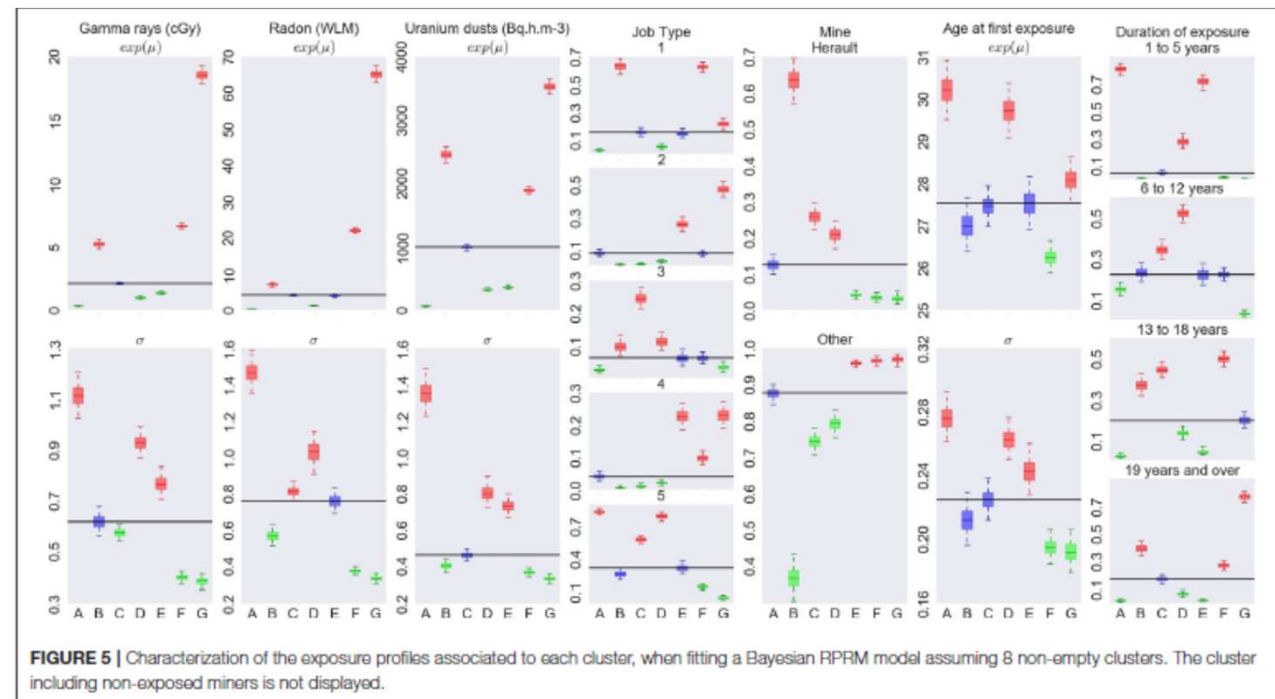
Douglas I Walker,^{1,2*†} Karan Uppal,^{1†} Luoping Zhang,³
 Roel Vermeulen,⁴ Martyn Smith,³ Wei Hu,⁵ Mark P Purdue,⁵
 Xiaojiang Tang,¹ Hanlin Huang,⁶ and Qing Lan^{5‡}

Methods: Non-targeted metabolomics of 100 exposed workers [100] and 95 matched controls. Biological response analysis (MVA) was evaluated by dose-response and then linked to immune response in the same population.

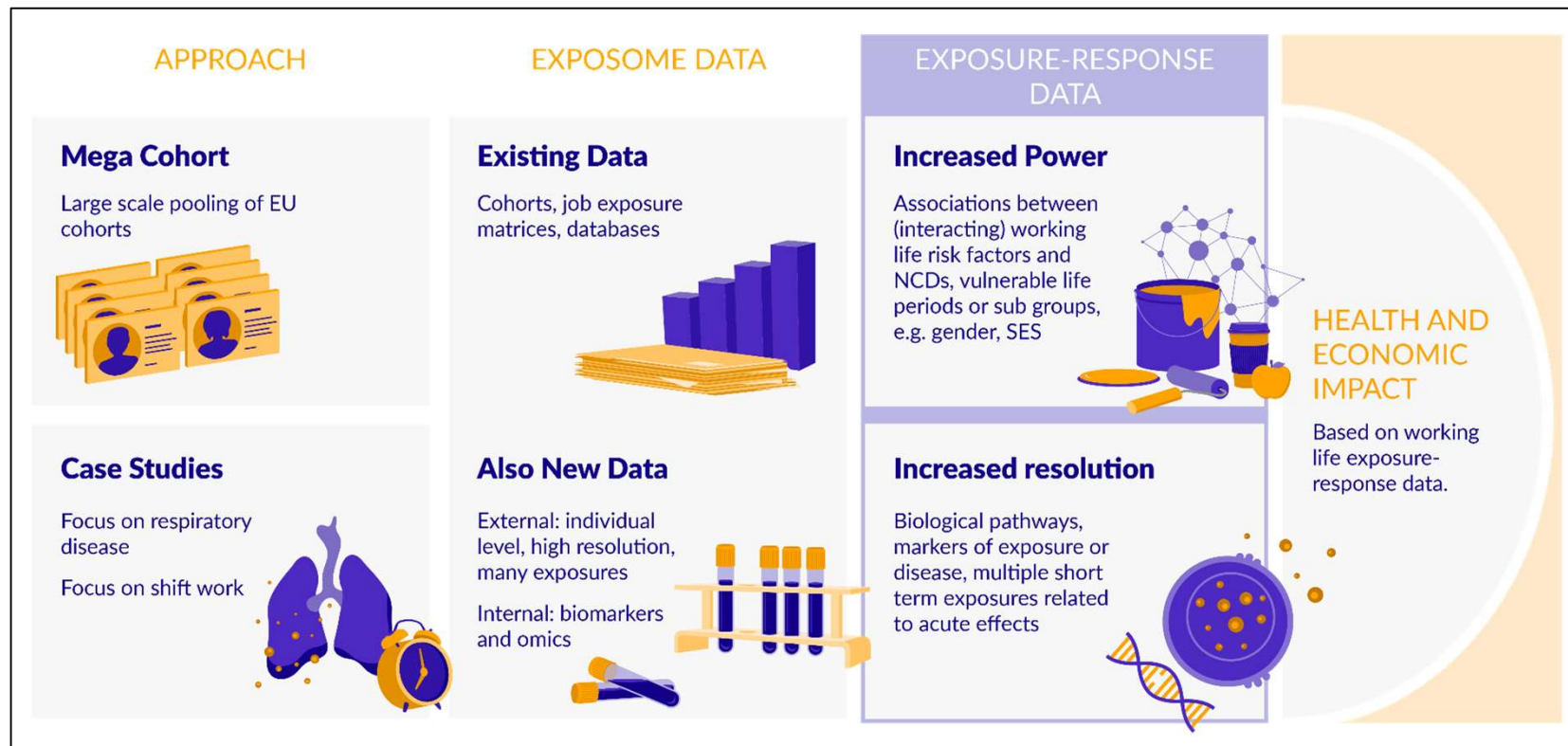


Bayesian Profile Regression to Deal With Multiple Highly Correlated Exposures and a Censored Survival Outcome. First Application in Ionizing Radiation Epidemiology

Marion Belloni^{1*}, Olivier Laurent¹, Chantal Guilhenneuc^{2†} and Sophie Ancelet^{1†}



EPHOR PROJECT : Un projet européen sur l'exposome professionnel



<https://www.ephor-project.eu>

Exposome et travail : en résumé

- Exposome concept relativement 'jeune' (2005).
- Encore peu d'exemple en milieu professionnel.
- Tous types d'exposition (organisation du travail, physiques, biologiques, chimiques).
- Nécessité d'approches multidisciplinaires (ergonomie, hygiéniste, sciences sociales, épidémiologie, big data, bioinformatique ..).
- Incluant approches sans a priori pour générer de nouvelles hypothèses.
- Permet de prendre en compte complexité des expositions : mélanges, interactions, synergies etc...
- Intérêts des omiques ++++
 - > mieux comprendre pathways pour renforcer la causalité
- Importance des infrastructures : cohortes prospectives, plateformes de recherche communes, biocollections, plateformes analytiques...

-> Mieux comprendre pour mieux agir : Prévention !