

Xavier MACHURON-MANDARD  
Promo 86

Anne-Marie HAGHIRI-GOSNET  
Promo 82

***Horizon***

# Exposome<sup>1</sup> et génome : Un couple qui gouvernerait pour près de 70 % notre santé



## La fondation de l'Académie de Médecine a rendu public début 2024, sous forme d'un livre blanc<sup>2</sup> intitulé « Pollution chimique de l'environnement et santé publique : Exposome et prévention », les principaux échanges qui ont eu lieu lors de débats organisés entre novembre 2020 et mars 2022, ainsi que lors d'une séance de restitution à l'Assemblée nationale le 14 juin 2023

### Mais quelle est la substantifique moelle de tout cela ?

Au moment où l'on parle du rapatriement d'une partie de notre industrie sur le sol national, pour redresser notre situation et rétablir une certaine part d'autonomie, la chimie serait-elle encore mise sur la sellette ? A l'heure où le monde paysan se révolte, en partie contre le trop plein réglementaire environnementaliste qui l'asphyxie et hypothèque l'avenir agricole français, la réflexion tombe à pic.

Trop de chimie, est-ce systématiquement contraire à l'avenir de l'Homme ? Sur ce point, l'Académie de Médecine reconnaît clairement que « le développement exceptionnel de la chimie moderne, depuis les années 1940-50, a offert à l'humanité une immense quantité de produits et matériaux, inconnus auparavant, qui ont apporté des progrès considérables et des développements dans tous les domaines, y compris pour protéger et améliorer la santé des populations ». De ce fait, « la chimie ne doit pas être systématiquement dénigrée..., elle apporte notamment des éléments d'importance exceptionnelle qui ont permis d'augmenter l'espérance de vie, de soigner, de protéger, de nourrir... ».

Aujourd'hui, le registre du Chemical Abstracts Service (CAS) compte plus de

275 millions de références de substances chimiques individuelles. Parmi elles, environ 40 000 à 60 000 sont des produits industriels commercialisés, dont environ 6 000 représentent plus de 99 % du volume total. On y trouve naturellement les grandes classes de produits cataloguées selon leurs usages (pesticides, plastifiants, détergents, médicaments, engrais, solvants, colorants...), leurs structures (hydrocarbures, métaux, polymères...) ou leurs propriétés (acides, bases, oxydants, réducteurs...).

La production industrielle et l'utilisation de ces composés, ainsi que l'extraction des matières premières naturelles et leur transformation, génèrent de grandes quantités de rejets chimiques dans l'environnement. Et le fait est désormais bien établi, à savoir que notre santé dépend largement de notre environnement : des facteurs environnementaux seraient à l'origine de plus de 70 % des maladies non transmissibles, qu'il s'agisse de maladies cardiovasculaires ou métaboliques, de cancers ou encore de problèmes respiratoires chroniques. L'impact des produits chimiques présents dans notre environnement sur la santé humaine ou la santé animale doit donc légitimement être considéré.

En fonction de leurs caractéristiques chimiques, les polluants environ-

nementaux vont se dégrader (ou pas), générant parfois des produits dérivés eux aussi nocifs. Les plus résistants sont même classés dans la famille des polluants dits « éternels », comme par exemple les per- et les polyfluoroalkyles (PFAS).

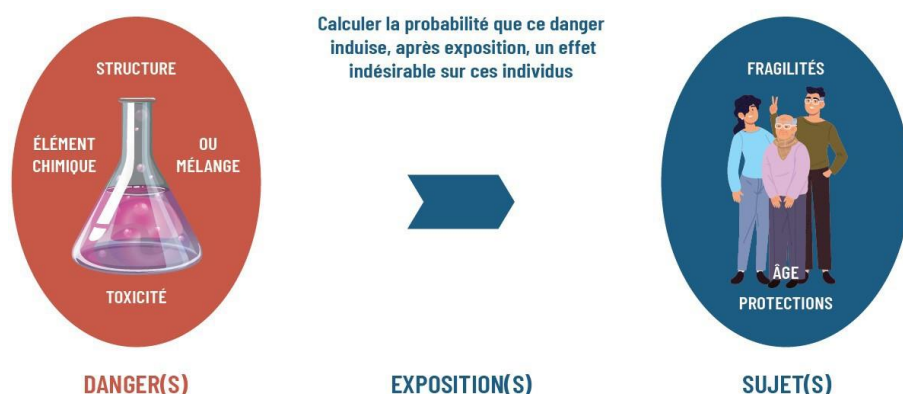
Tous les compartiments environnementaux sont concernés par ces pollutions : eaux, air, sols, zones d'habitation et transports, alimentation humaine et animale. Si la diffusion de ces substances entre les différents compartiments s'opère avec des cinétiques variables, elle n'en reste pas moins libre.

En interaction avec le vivant, les structures chimiques des composés conditionnent le type et l'intensité de leurs effets toxiques, leur possible neutralisation ou leur élimination par les organismes. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'en 2019 en Europe, 569 000 morts prématurées seraient attribuables à la pollution de l'air extérieur et 154 000 à la pollution de l'air intérieur. Certains produits chimiques de l'environnement seraient quant à eux responsables de 269 500 morts.

Cela étant, pas de panique ! Tout produit chimique n'induit pas un risque pour la santé, même si le produit en lui-même est qualifié de dangereux. Les deux notions très importantes de « danger »

1. Le concept d'exposome, défini pour la première fois en 2005, désigne l'ensemble des expositions environnementales auxquelles un individu est soumis tout au long de sa vie, depuis sa conception (vie intra-utérine) jusqu'à sa mort.

2. Ce livre blanc est téléchargeable gratuitement à l'adresse suivante : <https://fam.fr/debats-de-la-fam/livre-blanc-exposome/> ; il fournit la synthèse de ces échanges et permet d'accéder à l'intégralité de leurs enregistrements grâce à des liens internet.



© Vecteezy.com

Figure 1 : Calculer les risques d'un effet induit, en fonction du danger

et de «risque» ne doivent pas être confondues. Un produit chimique peut constituer un danger selon ses propriétés et les effets qu'il peut induire sur le vivant.

Le risque, lui, c'est la probabilité d'être exposé au produit et que cela induise un trouble ou une maladie. Il se calcule en tenant compte de certains facteurs, notamment la relation dose-effet et la durée d'exposition. On parlera alors de risque négligeable, faible, modéré, important ou très important, sans occulter le fait que les effets peuvent apparaître rapidement (cas des réactions allergiques) ou très longtemps après l'exposition (cas des cancers).

Sur la base de données scientifiques déterminées en laboratoires et exploitées par des groupes d'experts internationaux, des réglementations fixent des valeurs limites d'exposition permettant de protéger la santé des populations. En France, l'élaboration de la plupart de ces réglementations relève des missions de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses).

Le calcul du risque s'opère en quatre étapes :

1/ Connaître le danger : Le danger est évalué sur la base d'études physico-chimiques et biologiques réalisées en laboratoire. Cela permet de connaître les effets biologiques induits par les substances lorsqu'elles sont intégrées à un organisme vivant.

2/ Etablir la relation dose-effet : Souvenons-nous à cet égard du médecin alchimiste suisse Philippus Theophrastus Bombast von Hohenheim (1493-1541), plus connu sous son patronyme latinisé «Paracelse» ou «Paracelsus» qui écrivit «Tout

est poison, rien n'est poison, c'est la dose qui fait le poison... ».

3/ Mesurer l'exposition aux polluants : cette étape consiste à déterminer par l'analyse chimique, et dans certaines conditions d'exposition, la dose absorbée par les populations.

4/ Calculer le risque : cela consiste à établir une probabilité d'impact sanitaire, pour un danger donné, suite à une exposition donnée (par exemple, le temps d'exposition, le type de population concerné...) (cf. figure 1). Faute de données suffisantes ou de mauvaise qualité, les groupes d'experts pourront décider d'appliquer un principe de précaution ou de prévention.

Pour établir une relation dose-effet, on doit recenser les effets biologiques sur les organismes soumis à la substance chimique en fonction de sa concentration. Puisque l'exposition se produit souvent à de très faibles concentrations, il faut presque toujours tenir compte d'un effet cumulatif sur une période étendue, raison pour laquelle ces études sont longues et coûteuses. Elles donnent lieu à des expérimentations toxicologiques sur des cellules (in vitro) ou des organismes vivants (in-vivo - modèles animaux). On détermine des valeurs seuils d'exposition quotidienne en dessous desquelles les experts considèrent, au vu des connaissances scientifiques du moment, qu'il ne sera observé aucun effet significatif sur le vivant. La spécificité de certains effets, notamment l'induction lente de cancers, rend difficile la détermination de ces seuils pour certaines substances.

Des études épidémiologiques indispensables sont aussi menées sur une population ciblée en observant les états de santé et les nombreux éléments

pouvant les influencer. Des échantillons prélevés sur les sujets étudiés (sang, urine, cheveux...) sont analysés pour mesurer la présence des polluants dans le corps. A titre d'exemples, plusieurs études sont menées aujourd'hui par l'Anses, comme l'étude « Estéban » qui mesure l'exposition des Français à certains contaminants de l'environnement, tout en recensant leur alimentation et leur activité physique.

Mais on l'a bien compris, la multiplicité des composés présents dans nos environnements, et la complexité des matrices qui doivent être analysées soumettent les chimistes analystes à des problèmes parfois difficiles voire insolubles. Il n'est pas possible de tout identifier et de tout mesurer dans un échantillon, ce qui rend quasiment impossible de connaître la totalité des polluants auxquels les humains sont exposés dans toutes leurs activités et dans tous les lieux qu'ils fréquentent. Cette situation durera probablement encore longtemps, même si les méthodes analytiques modernes offrent des performances de plus en plus grandes et permettent de mettre en évidence la présence de substances jusqu'alors non détectées, soit parce qu'elles sont apparues récemment dans l'environnement, soit parce que les techniques d'analyse n'étaient pas assez performantes. Des polluants « émergents » font désormais partie du panel des substances à prendre en considération. Il s'agit notamment de résidus de médicaments (paracétamol, antibiotiques...), de plastifiants (bisphenol A, phtalates...), de produits de dégradation de pesticides (métabolites), d'ignifugeants (composés polybromés...) ou d'imperméabilisants (PFAS...).

La plus grande connaissance que nous avons aujourd'hui des niveaux de pollution de l'environnement nous fait prendre conscience d'une pollution généralisée de la planète par certains polluants, notamment les plus persistants. Une connaissance précise de ces niveaux de pollution permet d'identifier correctement l'origine des substances chimiques ingérées notamment par l'être humain avant d'envisager des mesures de prévention. Par exemple en France, l'Anses a montré que les expositions aux pesticides ingérés proviennent à plus de 90 % des aliments et pour moins de 5 % de l'eau de boisson.

Quantifier l'exposome (cf. figure 2) permettra d'identifier et d'évaluer l'importance des liens entre les expositions et la survenue de maladies humaines. Ceci devrait d'ailleurs être fait pour tous les organismes vivants et pas seulement pour l'être humain! On voit bien l'immensité de la tâche,

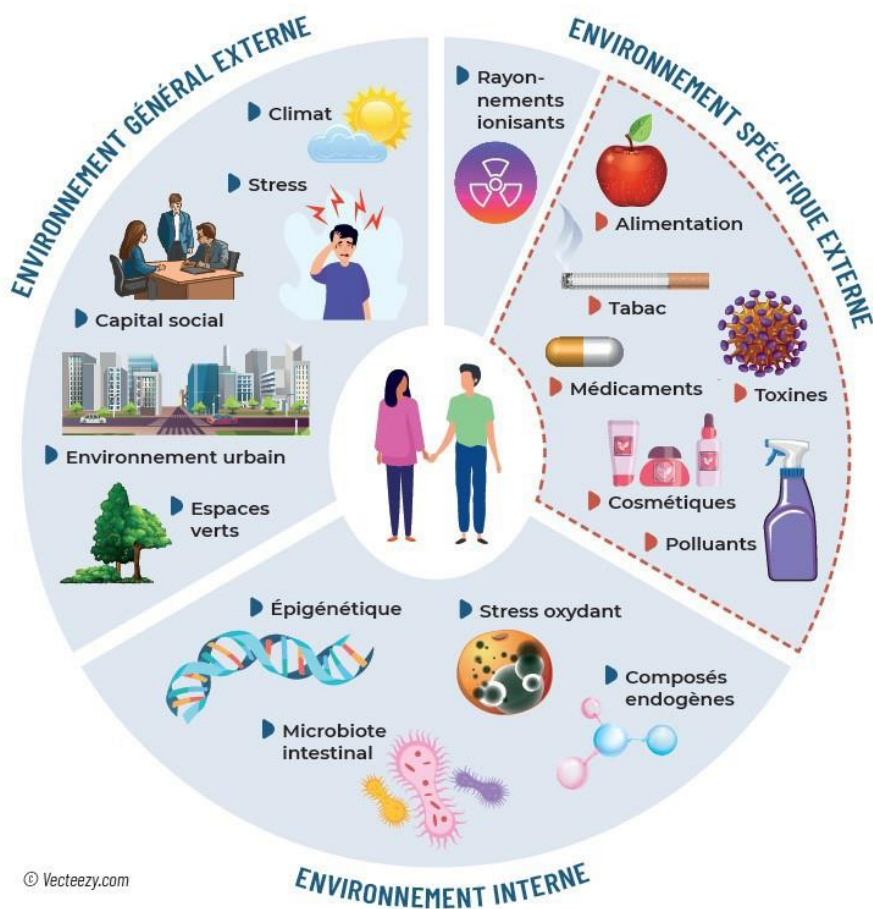


Figure 2 : L'exposome chimique, composante de l'exposome global, avec son nombre considérable d'agents chimiques référencés dans des banques de données internationales

avec de grandes campagnes de mesure censées produire une masse énorme de données. L'analyse de ces données représente un travail considérable qu'heureusement l'informatique moderne facilite aujourd'hui. En particulier, la contribution des traitements informatiques pour des systèmes de mégadonnées ou big data est attendue aussi dans ce domaine avec de grandes attentes pour l'étude de l'effet cumulatif<sup>3</sup> de plusieurs composants d'un exposome déterminé.

Davantage que par le passé, nos sociétés intègrent qu'il est non seulement nécessaire de prévoir les risques pour le présent, mais également pour les générations futures. Et ce sont les risques chimiques qui enregistrent en France les plus forts taux de défiance de la population. En 2020, cette défiance s'exprimait à 61 % envers les pesticides, 54 % pour la pollution des sols et 52 % pour les déchets chimiques. Et le nombre de nouveaux polluants détectés croissant, les doutes et les inquiétudes des citoyens augmentent, alimentés par une information souvent peu compréhensible et trop culpabilisante.

Il est donc temps de s'attaquer au problème et, comme le rapporte Rémy Slama, Directeur de l'Institut Thématique de Santé Publique de l'Inserm : « Après les décennies d'efforts portés sur le génome, des efforts similaires doivent être développés sur l'exposome (recherche, expertise, surveillance). Il faut un modèle de recherche en santé environnement avec une logique de financement adapté ».

Nous le voyons, la problématique de l'impact de la chimie sur la santé humaine, voire de son impact sur le monde du vivant en général, est d'une complexité croissante qui va de pair avec l'augmentation du nombre et de la diversité des substances à prendre en compte, qu'il s'agisse des substances nouvellement créées par l'industrie et injectées dans l'environnement du vivant, ou des substances désormais détectables grâce aux progrès des techniques analytiques mais qui existaient toutefois auparavant.

Cette diversité chimique que l'on peut également qualifier d'ubiquitaire, associée à une meilleure compréhension des interactions avec le monde

du vivant, a conduit au concept d'exposome qui ouvre un nouveau champ d'investigations pour les chimistes, les biologistes et les toxicologues.

Certes, l'impact des substances xénobiotiques sur la santé humaine ou animale voire végétale n'est pas négligeable. Tous les spécialistes raisonnables savent toutefois que la chimie apporte aussi des solutions aux problèmes de la santé. Probablement davantage que de l'avoir gâchée, elle aura été jusqu'à présent un bien pour l'amélioration de la santé humaine, aussi bien pour la mise au point des médicaments eux-mêmes que pour la création de substances et de matériaux divers contribuant globalement à un environnement plus sûr pour l'homme.

Il nous appartient de trouver maintenant le bon équilibre entre bénéfiques et risques associés au développement de nouveaux composés, ou d'apprendre à utiliser les nouvelles substances dans le respect et la préservation de notre environnement.

Mais surtout, ne jetons pas le bébé avec l'eau du bain.

3. Voir <https://www.efsa.europa.eu/fr/glossary/cumulative-effect>