

# Exposome et santé publique

## De la recherche à l'expertise

Rencontre scientifique

Mardi 30 novembre 2021 • Maison de la RATP - Paris 12<sup>e</sup>

# Exposome précoce et santé de l'enfant : Résultats et leçons du projet HELIX

Charline Warembourg, Inserm UMR 1085 – Irset

Contact : [charline.warembourg@inserm.fr](mailto:charline.warembourg@inserm.fr)



*Aucun lien d'intérêt.*

# Pourquoi s'intéresser aux expositions précoces ?



- Période de **vulnérabilité** importante
- De nombreuses maladies chroniques ont des **origines foétales/développementales**
- Période clé en matière de **prévention** en Santé Publique

# Le projet HELIX, *Human Early-life Exposome*

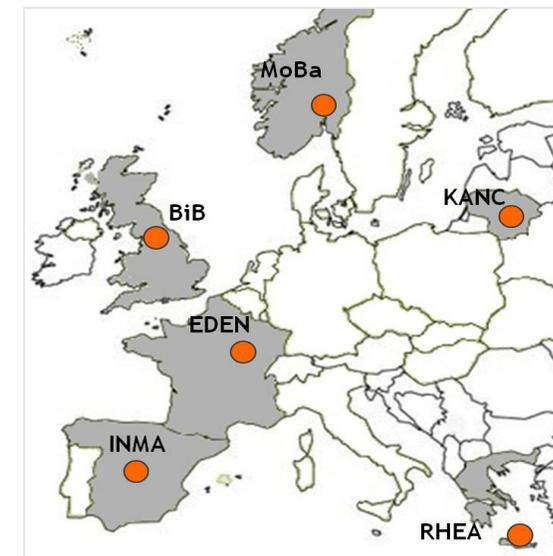


- Un des premiers projets Exposome (2013-2017; IP : M. Vrijheid, ISGlobal)

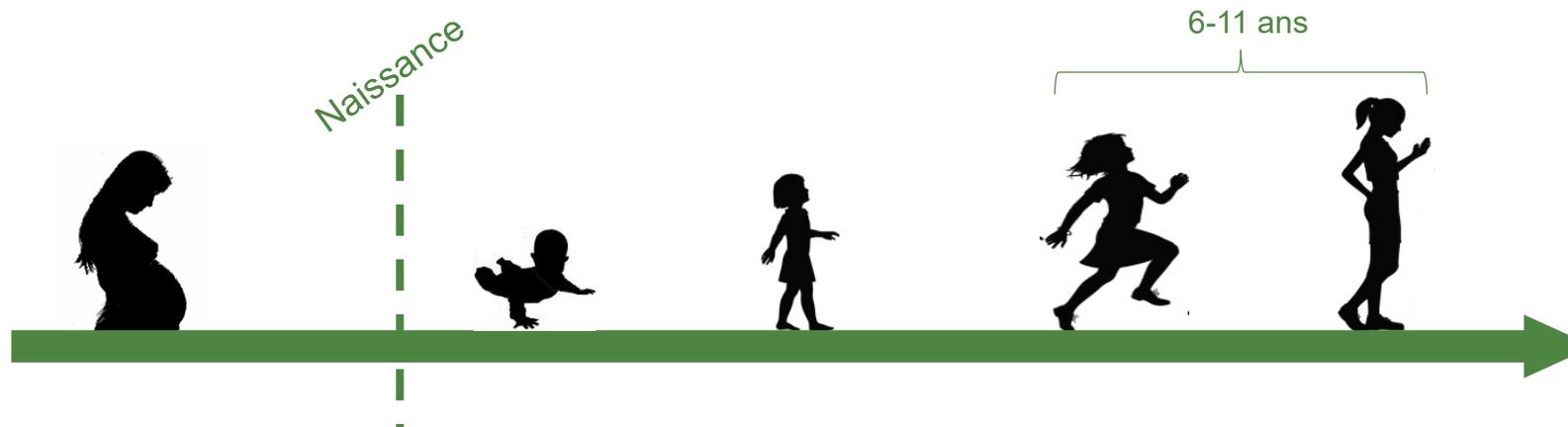


- Six **cohortes mères-enfants**

- Cohorte entière : données de santé préexistantes, n=32000 paires mères-enfants
- Sous-cohorte : suivi standardisé des enfants à l'âge de 6-11 ans (examen clinique, prélèvements biologiques, ...), n=1301 paires mères-enfants



Vrijheid et al, *EHP* 2014



# Composantes de l'exposome étudiées

- Plus de 100 facteurs environnementaux mesurés pendant la grossesse et l'enfance

## Exposome externe (urbain)

Système d'Information Géographique (SIG)

- **Pollution de l'air** - NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, absorbance
- **Environnement bâti** - Densité de population, densité du bâti, marchabilité, connections, ...
- **Espaces naturels** - Espaces verts, Espaces bleus, NDVI
- **Bruit** - 24h (Lden), Nuit (Ln)
- **Trafic routier** - Proximité, densité du trafic,...
- **Météorologie** - Température, humidité, pression, UV

~30 variables d'exposition

## Exposome individuel

Biomarqueurs, questionnaires, modélisation SIG

- **Polluants organiques persistants** – PCBs, OCs, PBDEs, PFASs
- **Pesticides organophosphorés**
- **Phtalates**
- **Phénols** – Bisphenol A, Parabens, Triclosan, Benzophenone-3
- **Métaux** - Mercure, Plomb, Cadmium
- **Fumée du tabac**
- **Air intérieur**- PMs, NO<sub>2</sub>, benzène, toluène
- **Sous-produits de chloration de l'eau**
- **Habitudes de vie** – alimentation, activité physique, sommeil, ...
- **Facteurs socio-éco** – Composition du foyer, score de ressources...

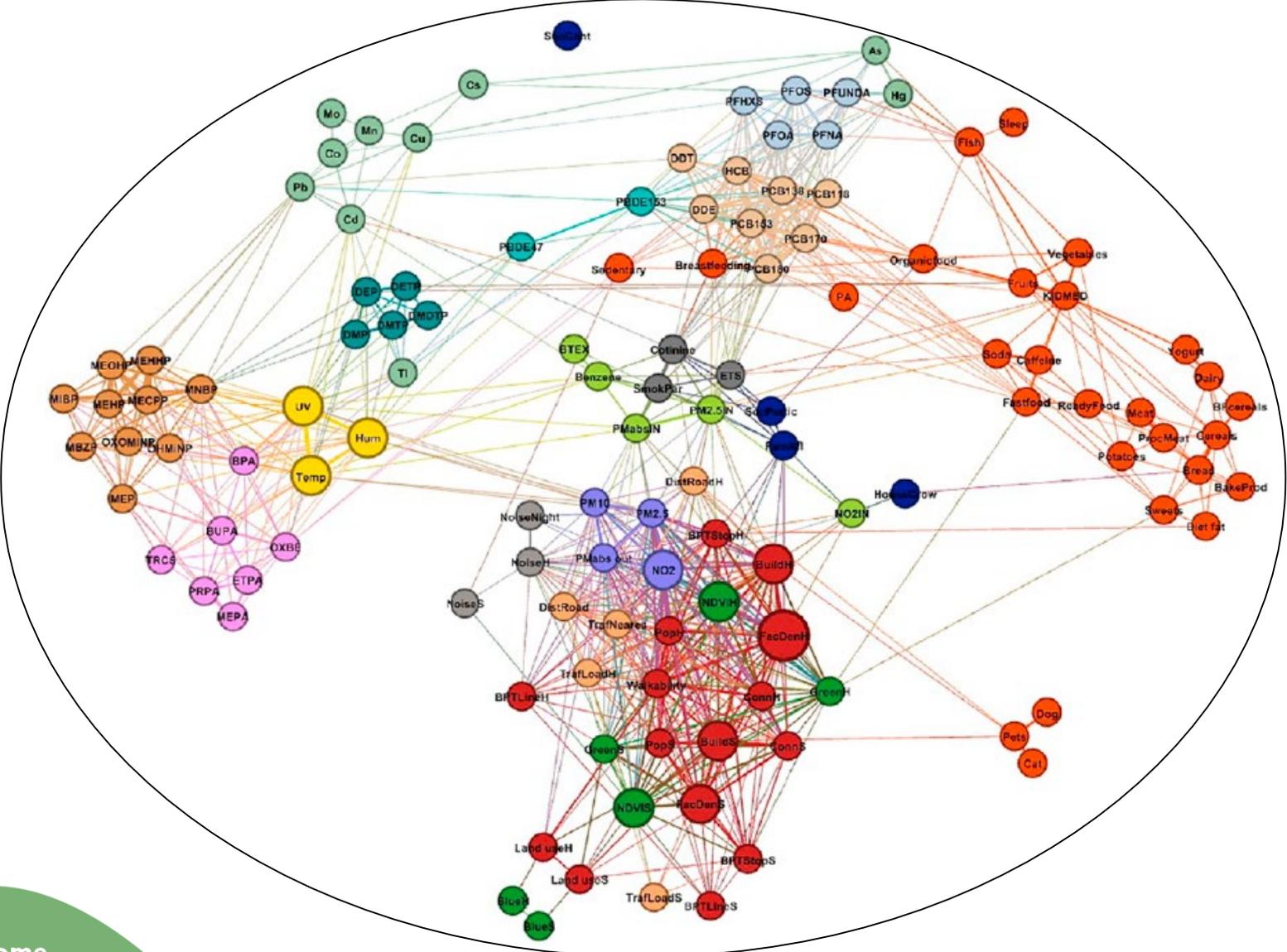
~70 variables d'exposition

## Exposome interne (omic)

- **Metabolome**
- **Protéome**
- **Transcriptome**
- **Epigénome**

>400k marqueurs

# Structure de la corrélation de l'exposome (Exposome postnatal, n=1301)



- Atmospheric pollutants
- Surrounding natural spaces
- Meteorological
- Built Environment
- Traffic
- Road traffic noise
- OCs
- PBDEs
- PFASs
- Metals
- Phthalates
- Phenols
- OP Pesticides
- Tobacco Smoke
- Indoor air pollution
- Lifestyle
- Socio-economic capital

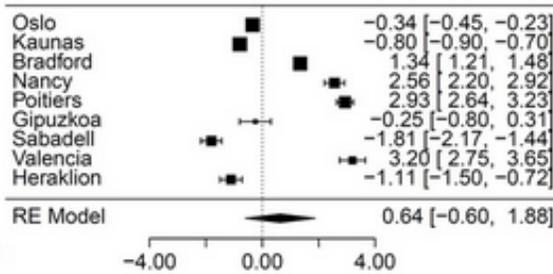
Tamayo-Uria et al. 2018

# Etude des déterminants de l'exposome

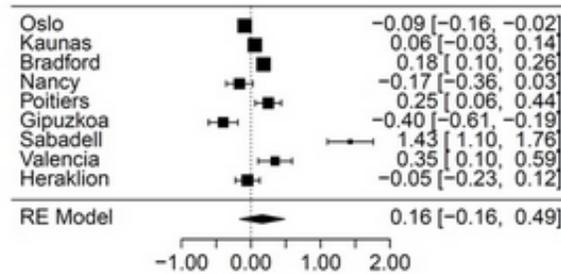
Statut socio-économique et exposome urbain  
Robinson, *EHP* 2018

Relation entre indice de déprivation et exposome urbain = ville-dépendante

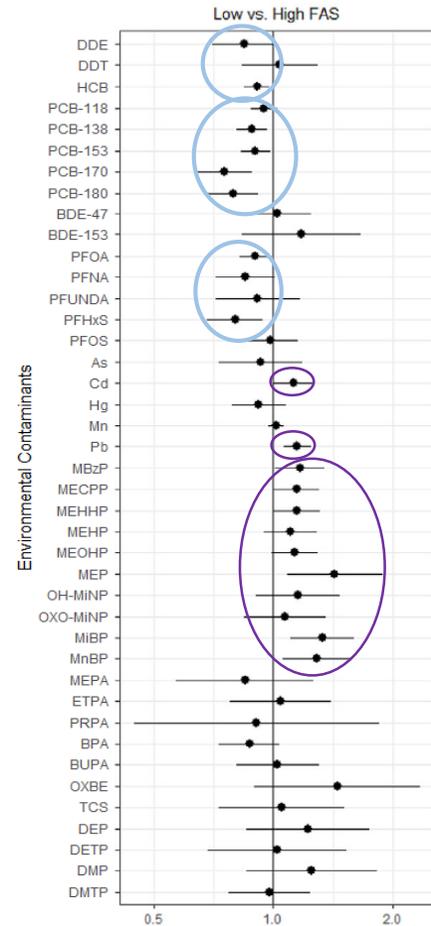
C Greener, less urban, less NO2 (PC1: 31%)



High traffic, noise & air pollution, less populous (PC2:10%)



Statut socio-économique et exposome chimique  
Montazeri, *IJHEH* 2019

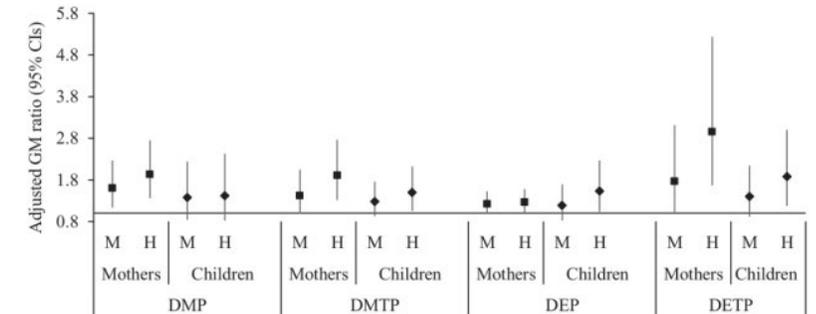


Socioeco ++ = exposition plus élevée aux PCBs, OCs et PFAS

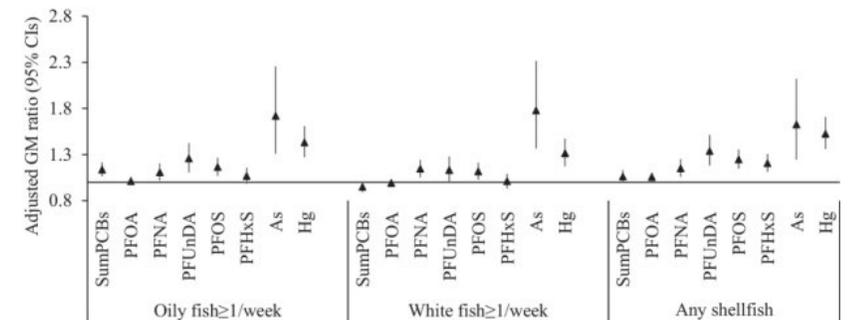
Socioeco -- = exposition plus élevée aux Cadmium, Plomb et Phtalates

Alimentation et exposome chimique  
Papadopoulou, *EHP* 2019

Consommation de fruits associée à de plus fortes concentrations en pesticides organophosphorés

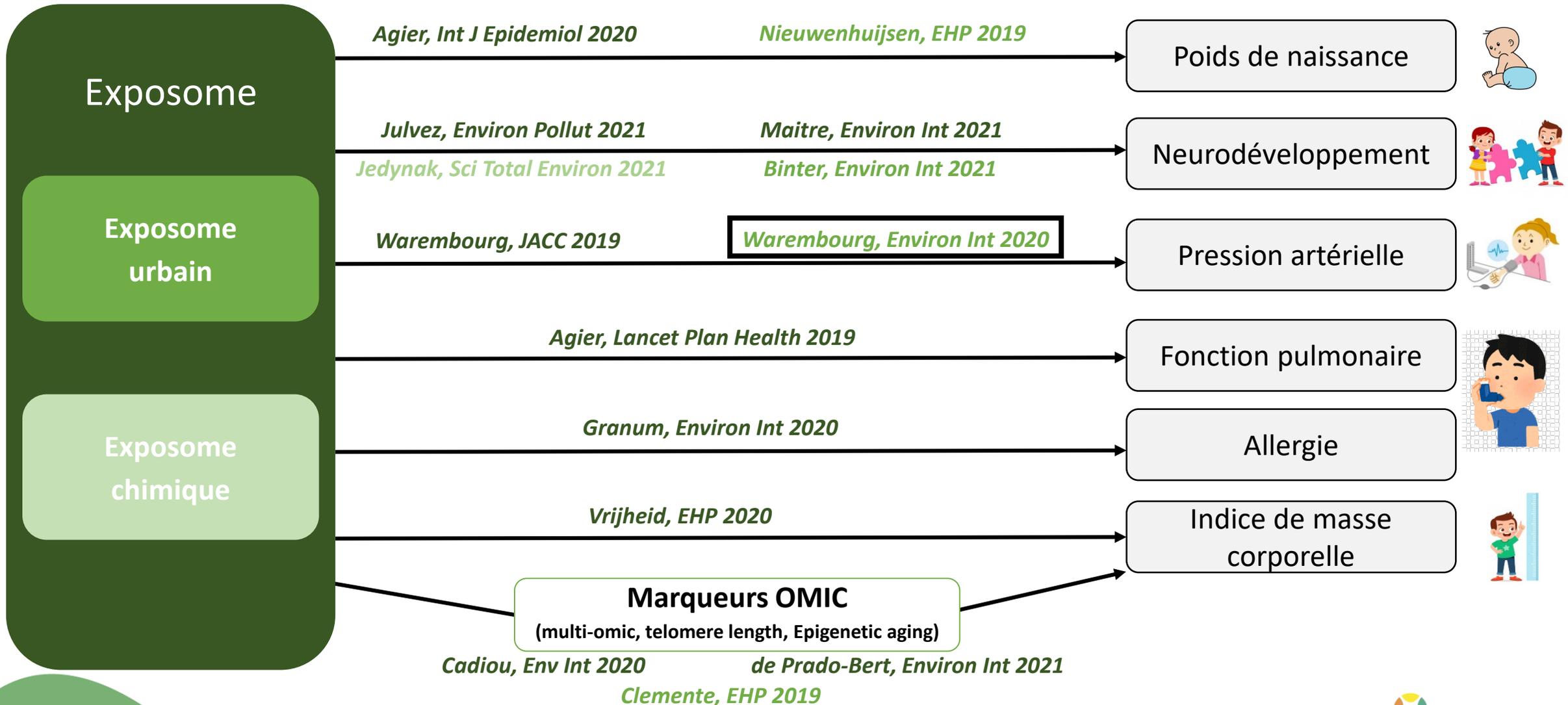


Consommation de produits de la mer associée à de plus fortes concentrations en PCBs, PFASs et métaux



# Exposome précoce et santé de l'enfant

Adaptée de Slama R



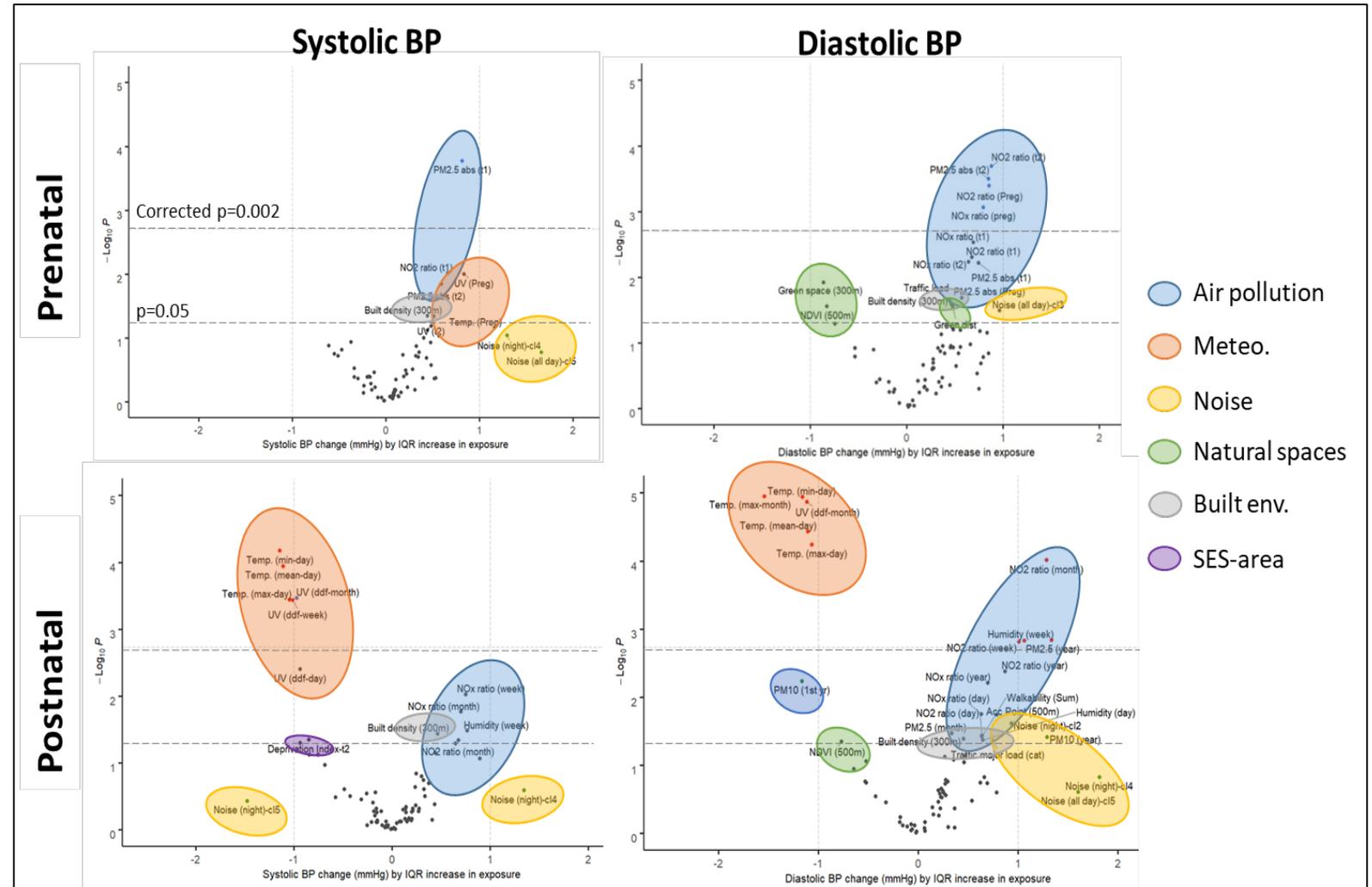
# Exposome urbain et pression artérielle à 4-5 ans (n=4700)

Warembourg, Environ Int 2020

## 3 approches statistiques complémentaires:

### 1. Exposome-wide association study (ExWAS)

Pour estimer les associations exposition-par-exposition



# Exposome urbain et pression artérielle à 4-5 ans (n=4700)

Warembourg, Environ Int 2020

## 3 approches statistiques complémentaires:

### 2. Sélection de variables (DSA)

Pour identifier les expositions qui prédisent au mieux la pression artérielle et pour obtenir des estimations ajustées sur les co-expositions

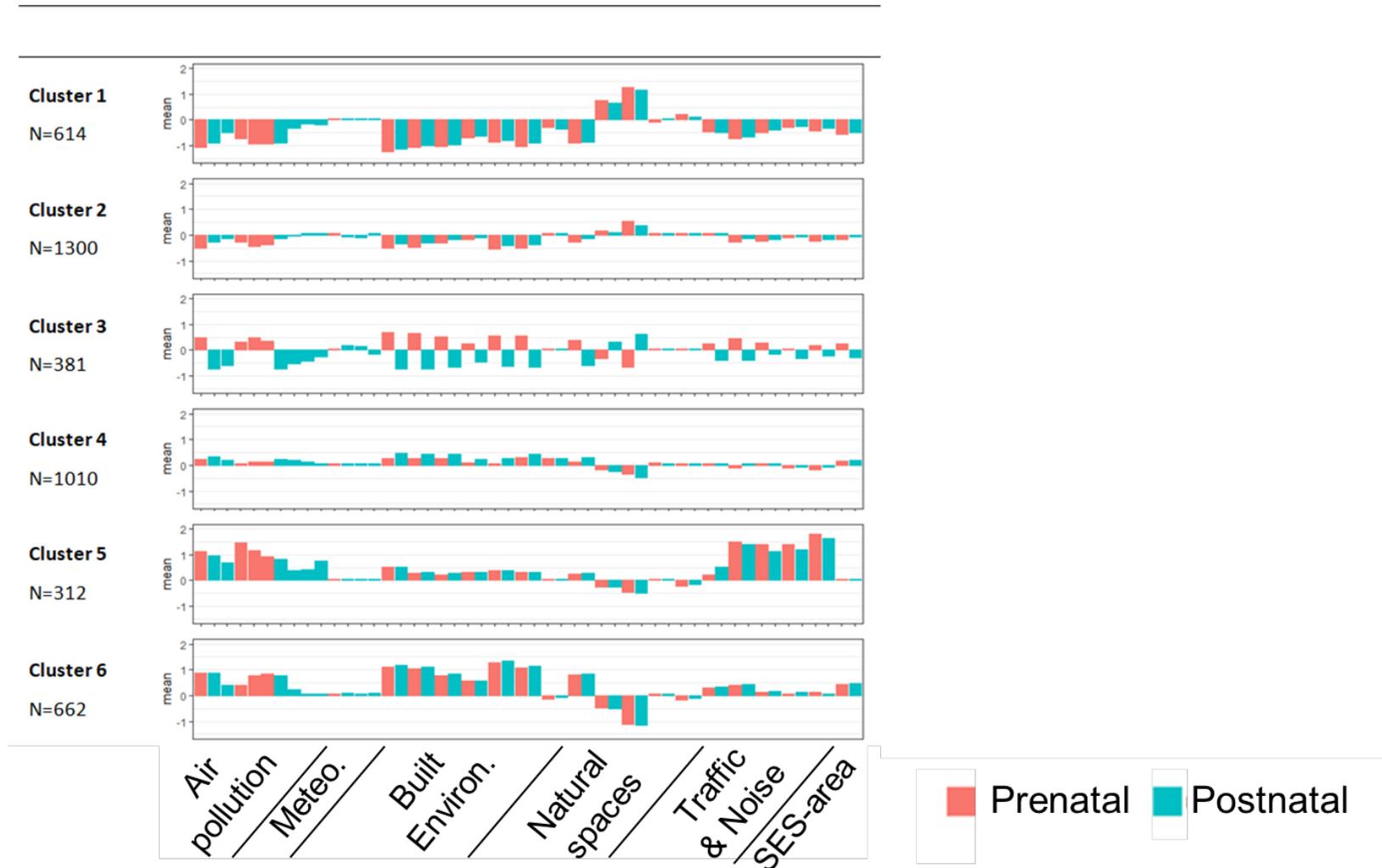
	IQR or n (%)	% of DSA selection	Beta [95%CI] *
<b>SBP</b>			
Temperature (Day before BP)	11.6°C	98	-1.1 [-1.7; -0.6]
SES-area (at 4-5 years old)		78	
1 <sup>st</sup> tertile (less deprived)	1366 (32)		Ref.
2 <sup>nd</sup> tertile	1559 (36)		-0.9 [-1.8; -0.0]
3 <sup>rd</sup> tertile (most deprived)	1354 (32)		0.2 [-0.9; 1.2]
24-h noise (Preg.)		22	
<55 dB	1418 (33)		Ref.
55-60 dB	996 (23)		0.2 [-0.7; 1.0]
60-65 dB	1200 (28)		0.4 [-0.6; 1.3]
65-70 dB	494 (12)		0.1 [-1.2; 1.3]
>70 dB	171 (4)		1.4 [-1.1; 3.9]
Built density (300m, at 4-5 years old)	154998 m <sup>2</sup> built/km <sup>2</sup>	22	0.8 [0.2; 1.4]
Temperature (Preg.)	7.8 °C	20	1.2 [-0.0; 2.5]
Connectivity (300m, at 4-5 years old)	128 intersections/km <sup>2</sup>	16	-0.5 [-1.1; 0.1]
<b>DBP</b>			
Temperature (Day before BP)	11.6°C	100	-1.1 [-1.6; -0.6]
NO <sub>2</sub> (Preg.)	9.1 µg/m <sup>3</sup>	82	0.7 [0.3; 1.2]
PM <sub>2.5</sub> (Year before BP)	3.8 µg/m <sup>3</sup>	64	0.9 [0.1; 1.8]
24-h noise (Preg.)		24	
<55 dB	1418 (33)		Ref.
55-60 dB	996 (23)		0.4 [-0.4; 1.3]
60-65 dB	1200 (28)		0.8 [-0.0; 1.9]
65-70 dB	494 (12)		0.5 [-0.6; 1.7]
>70 dB	171 (4)		0.2 [-2.1; 2.5]
Temperature (Preg.)	7.8°C	12	0.6 [-0.6; 1.7]

# Exposome urbain et pression artérielle à 4-5 ans (n=4700)

## 3 approches statistiques complémentaires:

### 3. *Classification non supervisée*

Pour grouper les participants qui partagent des profils d'exposition similaires

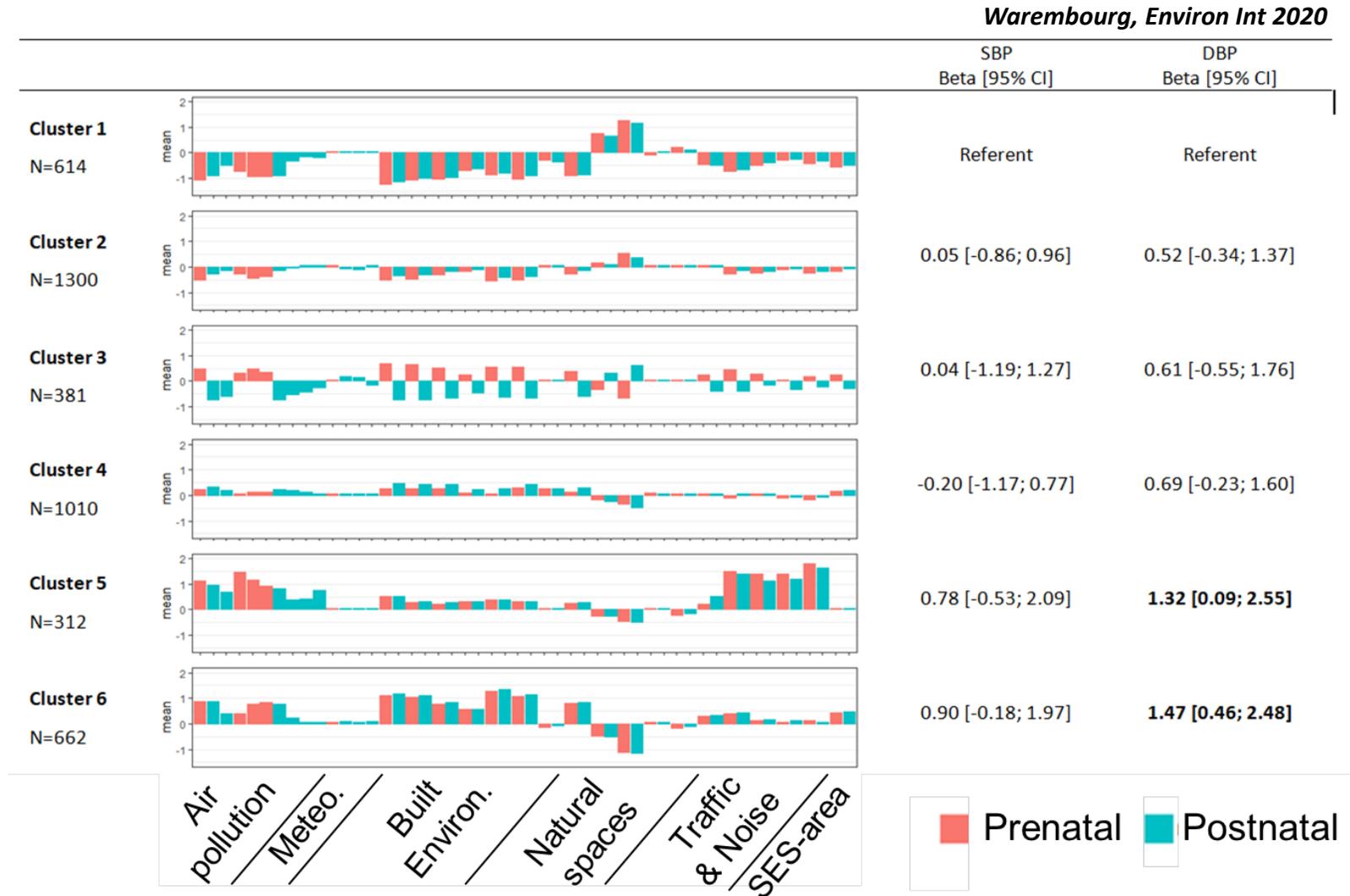


# Exposome urbain et pression artérielle à 4-5 ans (n=4700)

## 3 approches statistiques complémentaires:

### 3. Classification non supervisée

Pour grouper les participants qui partagent des profils d'exposition similaires



# Leçons apprises de l'approche exposome

- Faisabilité logistique et méthodologique
- Difficulté pour résumer l'exposome en un nombre réduit de facteurs
- Structures différentes d'exposome selon la région, le niveau socioéconomique, l'alimentation, ...
- Variabilité temporelle hétérogène selon les expositions = sensibilité variable de détecter une association
- Utilité des marqueurs *omic* pour l'interprétation des associations exposome-santé
- Priorisation des expositions à risque mais études confirmatoires nécessaires

# Limites du projet HELIX et perspectives du projet ATHLETE



Vrijheid, Environ  
Epidemiol 2021

- Puissance statistique limitée → Nouvelles cohortes intégrées au consortium (16 cohortes, ~80000 mères-enfants)
- Risque de causalité inverse → Nouveau suivi longitudinal des enfants (12-18 ans)
- Erreurs de mesure → Collection répétée de prélèvements biologiques / Capteurs personnels
- Approches statistiques agnostiques → Considérer les relations causales entre les expositions / Intégrer du savoir a priori
- Manque d'exhaustivité des expositions → Approches non ciblées (chimiques)
- Etudes observationnelles → Etudes interventionnelles

# Remerciements

- Participants des cohortes
- Collaborateurs HELIX/ATHLETE
- Financeurs (EU FP7 / H2020 ;  
Postdoctorats : Fondation de France/ISCIII)

