

Du concept à la pratique : opérationnaliser l'exposome pour étudier les liens entre environnement et cancers

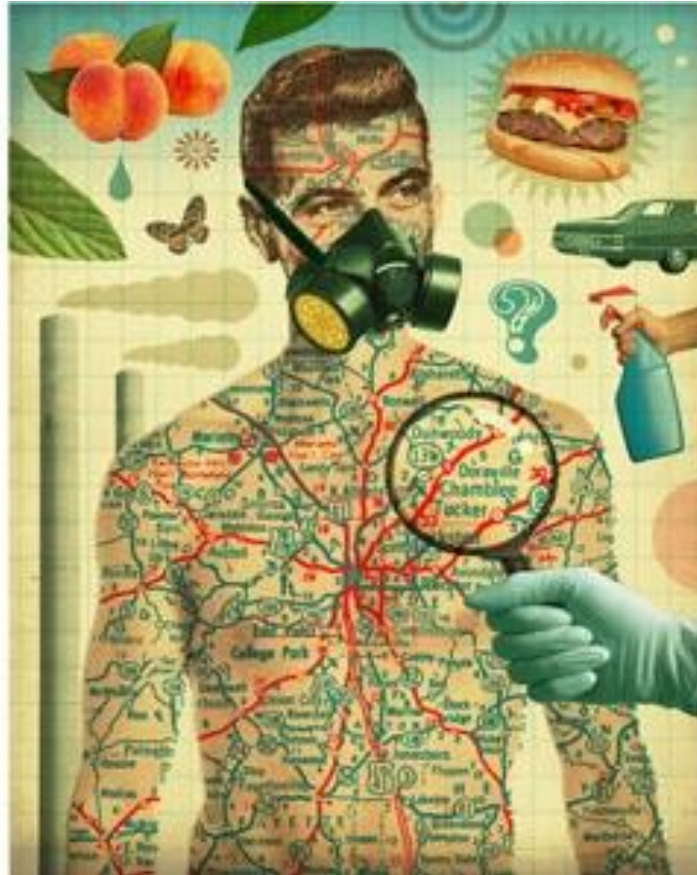
Vincent Bessonneau

Directeur du département des sciences en santé environnementale, EHESP

Directeur du LERES, EHESP/IRSET



Le concept d'exposome

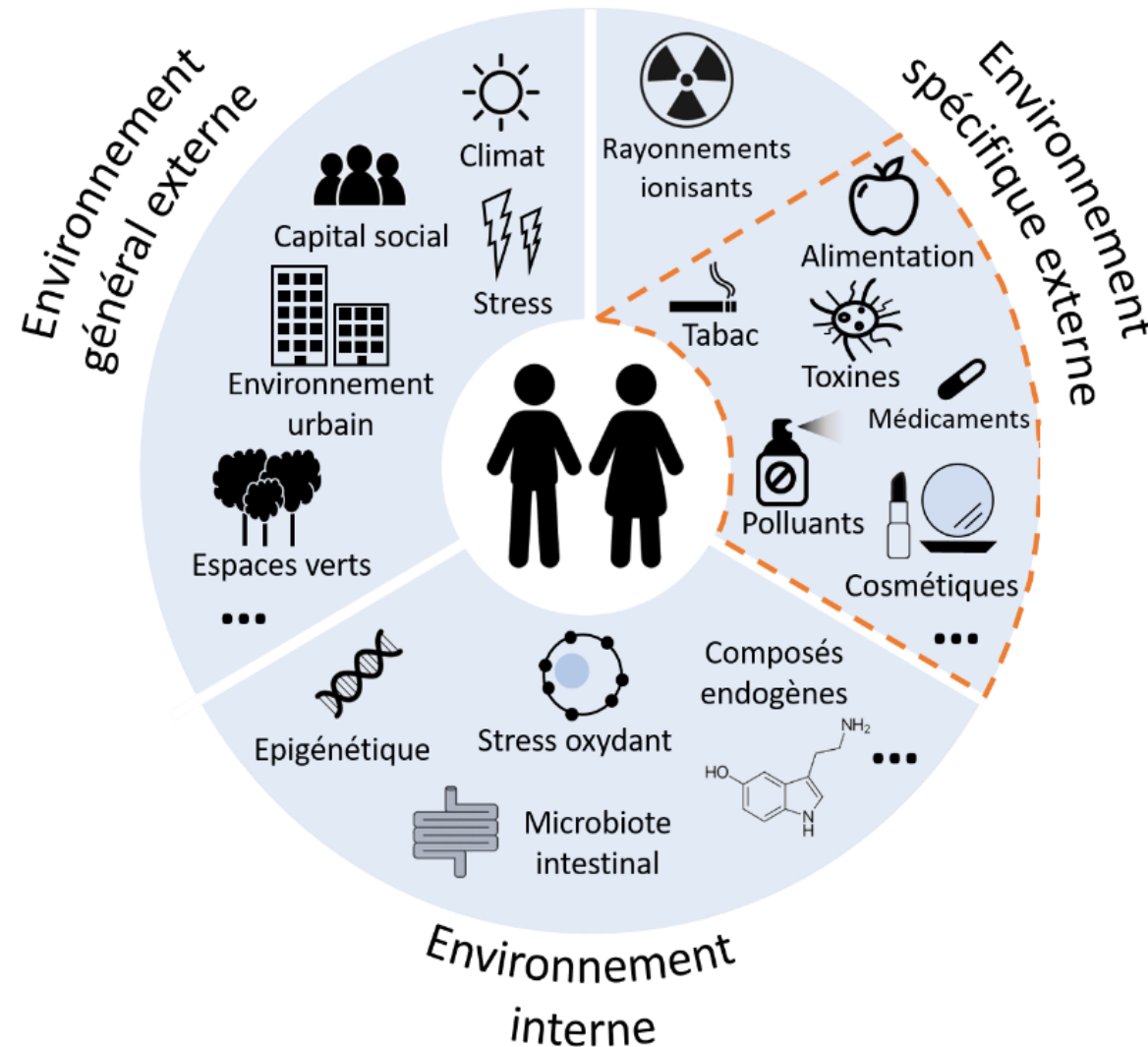


Mapping the exposome
Illustration by Michael Waraksa

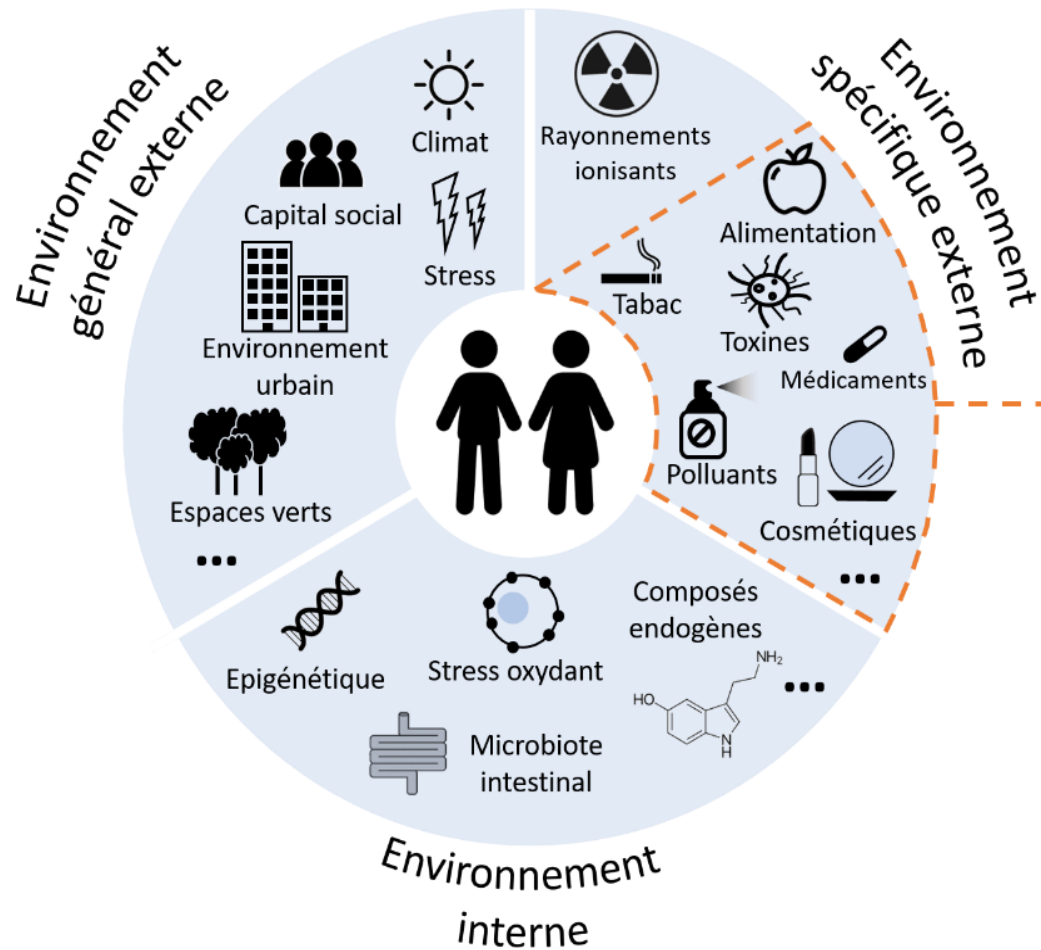
Complémenter le génome par un exposome

La totalité des expositions à des facteurs environnementaux (c'est-à-dire non génétiques) que subit un organisme humain de sa conception à sa fin de vie en passant par le développement in utero.

Le concept d'exposome

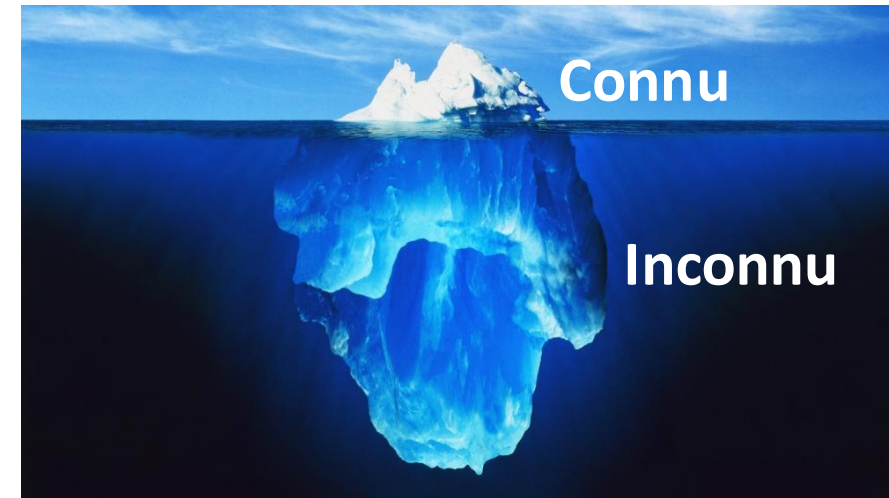


Caractérisation de l'exposome chimique



Exposome chimique

- > 175 millions d'entrées dans le Chemical Abstract Service (CAS)
- > 96 millions d'entrées dans PubChem
- > 800 000 entrées dans le système d'enregistrement des substances régulées par l'Environmental Protection Agency (EPA)
- 5000 – 50 000 marqueurs par échantillon biologique



Exposome et cancer du sein

Cancer du sein

- ✓ Cancer le plus fréquent chez la femme (58 000 femmes en France chaque année)
- ✓ Principale cause de mortalité chez les femmes de 45-65 ans
- ✓ 6 fois plus prévalent chez les femmes de 20-49 ans que tous types de cancers chez les hommes

Facteurs de risque connus

- ✓ Prédispositions génétiques (BRAC1, BRAC2)
- ✓ Age
- ✓ Antécédents médicaux personnels (traitements hormonaux)
- ✓ Grossesse (absence de grossesse menée à terme, allaitement)
- ✓ Modes de vie (consommation d'alcool et de tabac, habitudes alimentaires, peu ou pas d'activité physique....)

Une grande proportion de la variation du risque individuel reste inexpliquée

Expositions aux substances chimiques et risque de cancer du sein

Connaissances épidémiologiques et expérimentales

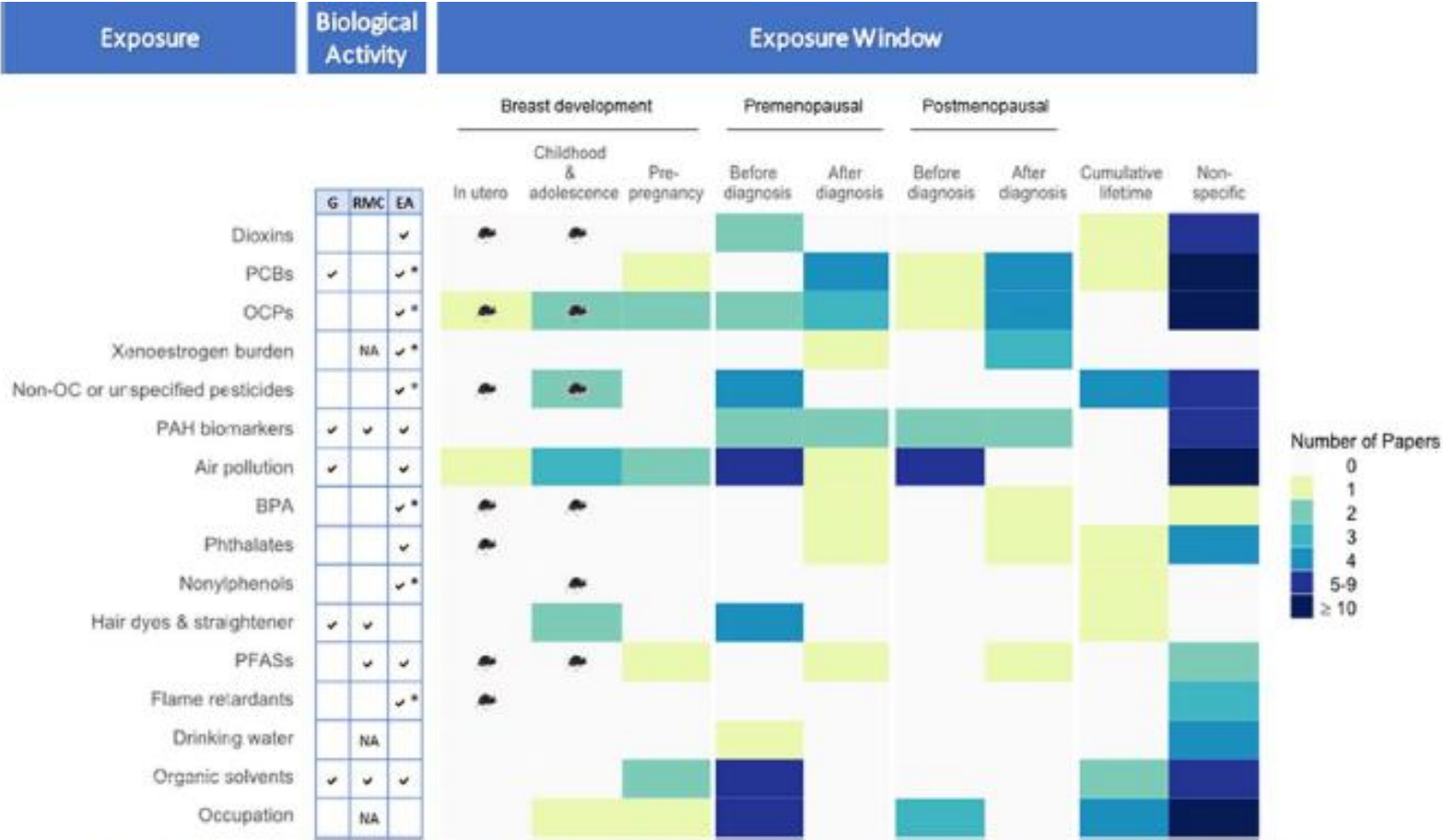
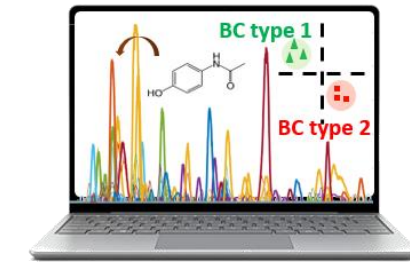
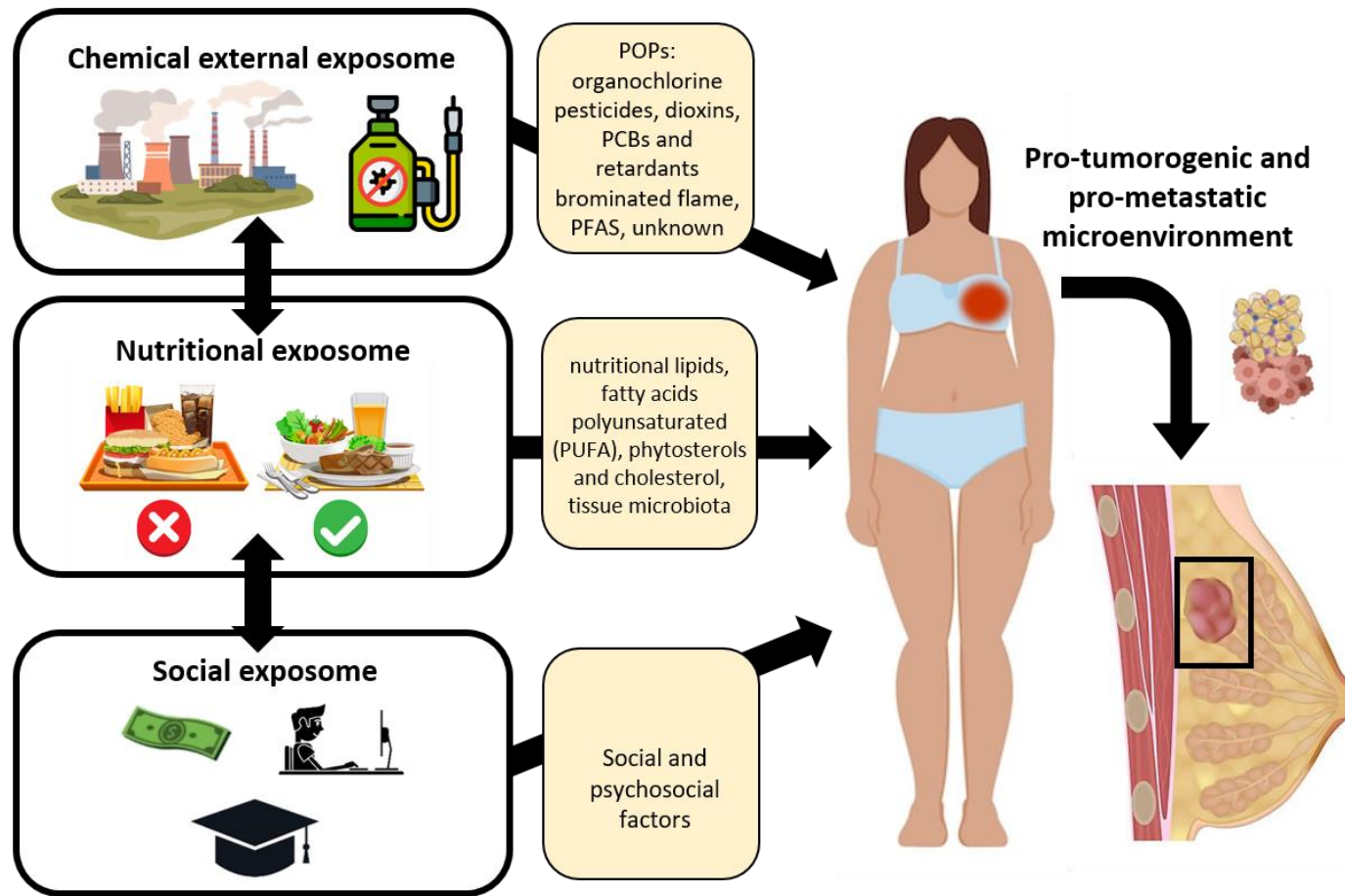


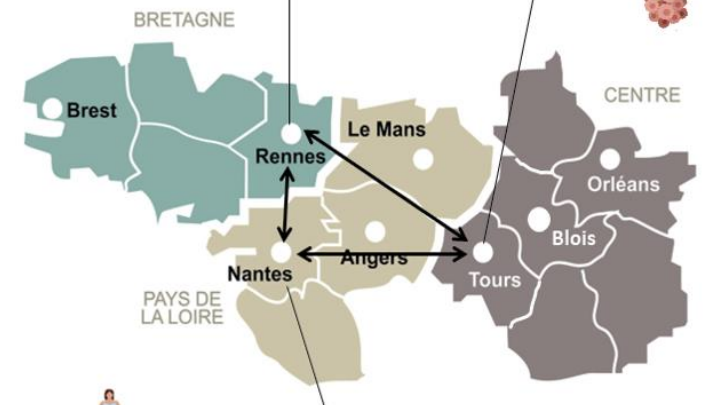
Fig. 1. Few breast cancer epidemiology studies 2006–2016 assessed exposure during a biologically relevant window; the majority did not specify the timing of exposure. Biological Activity: Check marks indicate that there is experimental evidence for this type of activity for a chemical or chemicals in this group. Lack of a check mark does not indicate null findings. NA means not applicable. G (Genotoxic): Genotoxic chemicals are expected to affect breast cancer diagnosis after 10–20 years latency and are more potent while the breast is developing. RMC (Rodent mammary carcinogens): Rodent MCs induce tumors when given to adult animals. EA (Endocrine Active): Diverse endocrine active chemicals alter mammary gland development, a period that extends through the first pregnancy, and alter susceptibility to cancer. 🐭 indicates experimental evidence of mammary gland developmental disruption.

Exposome social, nutritionnel et chimique et risque de cancer du sein



LC-MS non-targeted approach

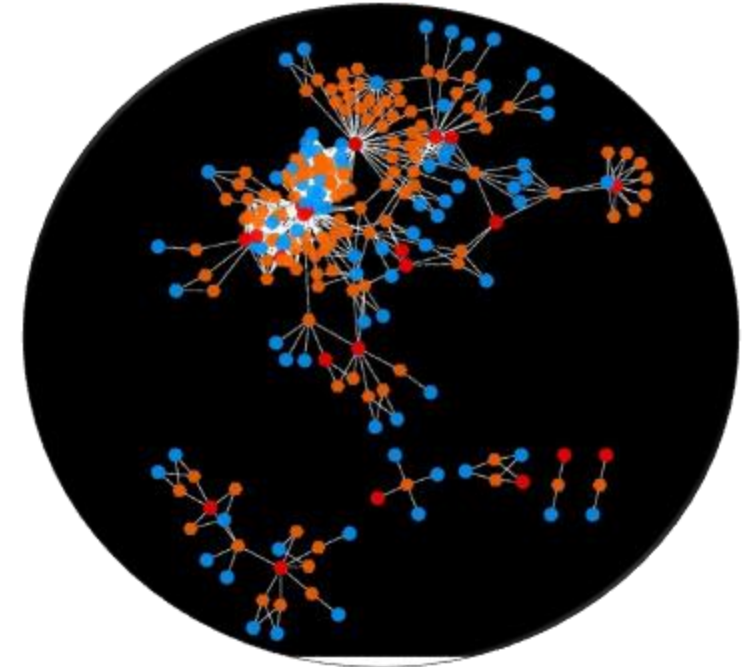
Tours, breast tissue



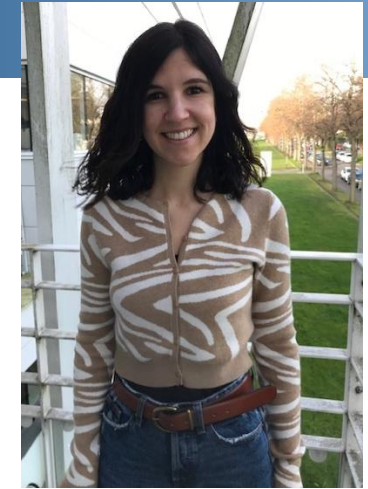
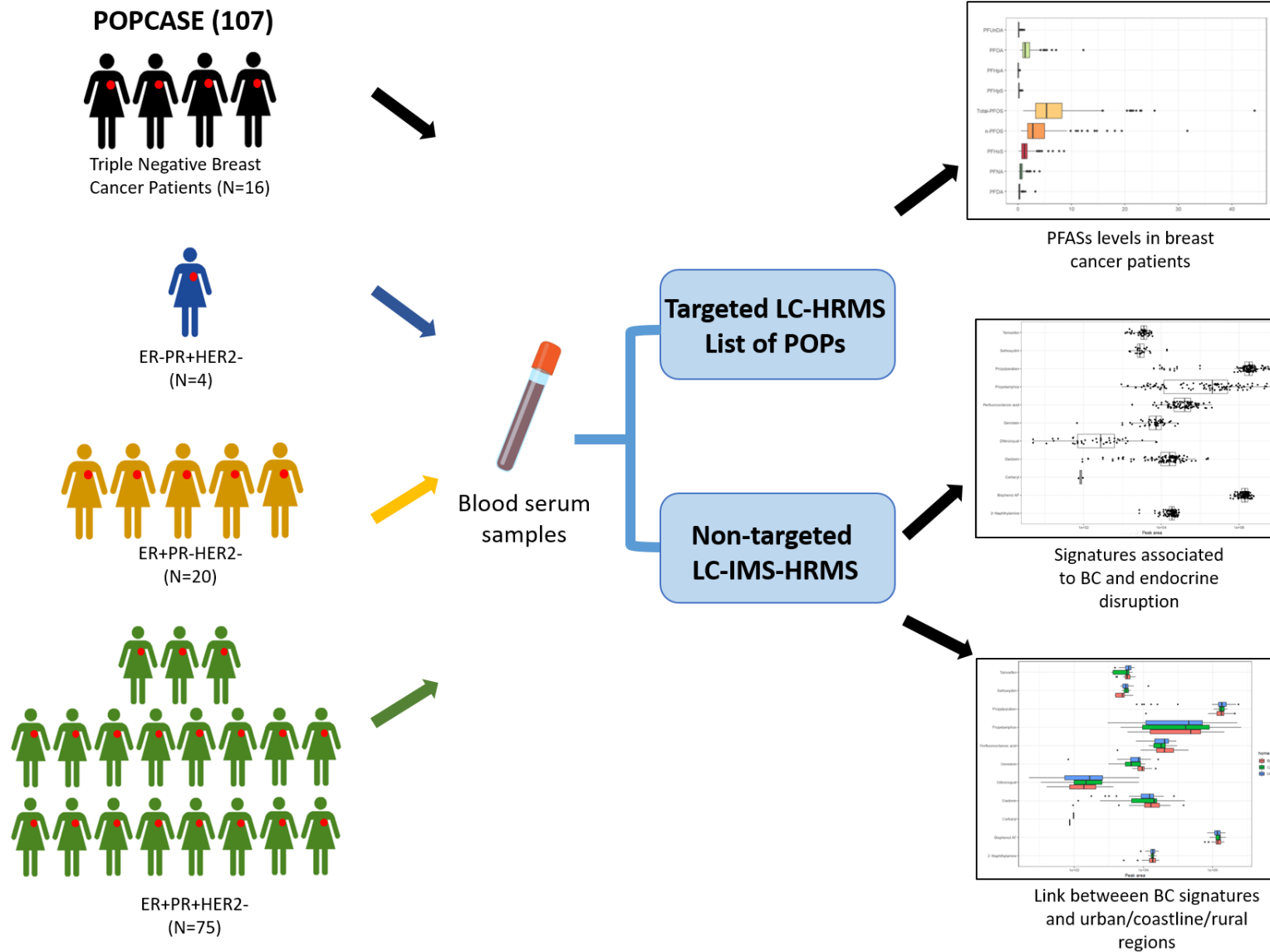
Epicure (N=109), plasma
Popcase (N= 107), serum

Analyse non-ciblée pour le décryptage de l'exposome chimique

- La biosurveillance est un outil essentiel pour évaluer les liens entre les expositions chimiques et des événements de santé
- L'approche classique repose sur la mesure ciblée (quantitative) de substances chimiques sélectionnées sur la base de connaissances *a priori*
 - Nombre limité de substances
 - Substances ciblées présentes ou non dans la population étudiée – Par ex. 20% des 250 substances ciblées dans le programme de biosurveillance US (NHANES) non détectés dans $\geq 95\%$ population
 - Rater des substances importantes (fréquence de détection, niveau d'exposition...) peu étudiées jusqu'à présent
- L'analyse non-ciblée d'échantillons biologiques par spectrométrie de masse à haute résolution offre l'opportunité de détecter un grand nombre de substances endogènes (métabolome) et exogènes (exposome chimique) en une seule analyse



Résultats préliminaires : cohorte POPCASE



Eva GORROCHATEGUI MATAS
Post-doctoral Fellow

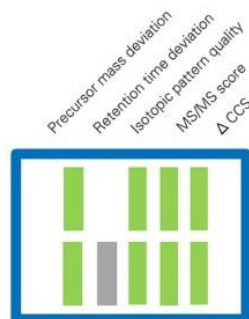


Jeannie Au
MPH Columbia U. NYC

Analyse non-ciblée par LC-HRMS



Annotations



Annotation Quality (AQ) scoring: Each bar represents a different quality attribute

- $m/z \leq 5$ ppm
- $m\text{Sigma} < 250$
- $\text{MS/MS Score} > 800$ (highly confident)



114 confirmed annotations

Exogenous compounds

- Environmental pollutants (n=35)
- Tobacco Components (n=1)
- Food additives (n=28)
- Gut-derived components (n=6)
- Personal care (n=6)
- Pharmaceuticals (n=38)

MS-DIAL metabolomics MSP spectral kit containing EI-MS, MS/MS, and CCS values

Last edited in Aug. 8th, 2024

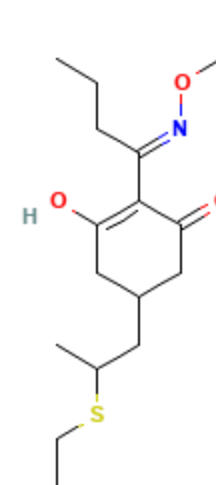
ESI(+)-MS/MS from authentic standards (16,232 unique compounds)	⊕ MS/MS Positive	324,191 records
ESI(-)-MS/MS from authentic standards (8,887 unique compounds)	⊖ MS/MS Negative	44,669 records
ESI(+)-MS/MS from standards+bio+in silico (16,746 unique compounds)	⊕ MS/MS Positive	326,575 records
ESI(-)-MS/MS from standards+bio+in silico (15,100 unique compounds)	⊖ MS/MS Negative	53,337 records



Database
~8,000 compounds
~28,000 compounds (with metabolism by-products)

~10,000 tentative annotations

Example of annotation



Name: Sethoxydim
Chemical formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$
Exact mass (m/z): 328,1941
 $\Delta m/z$ (ppm): 4.2
CCS: 180.3
Rt: 5.6 min
Quality score: 7/10

Résultats préliminaires : POPCASE

A]

E2 (Estradiol) alteration:

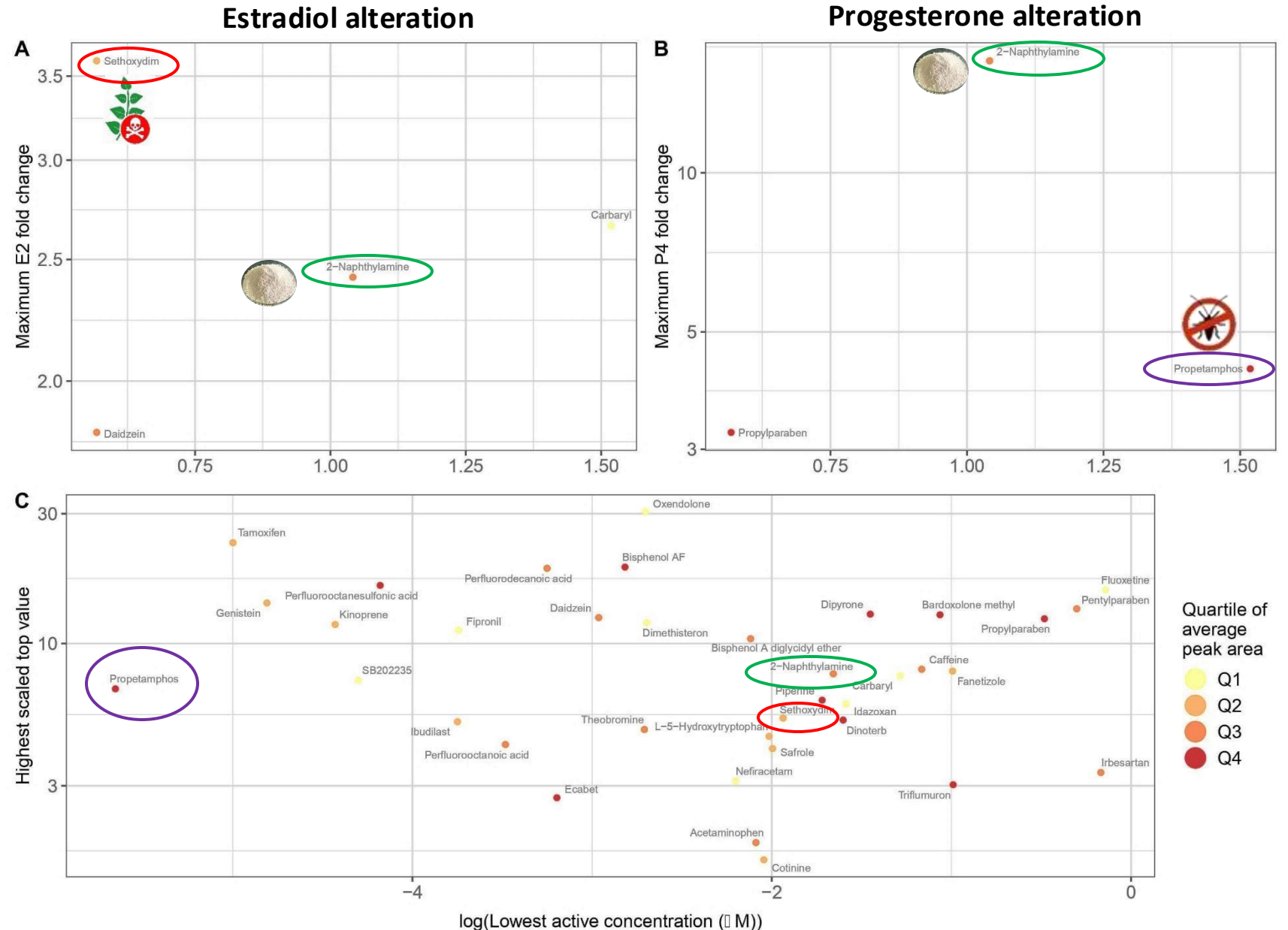
- . Sethoxydim (herbicide)
- . Carbaryl (insecticide)
- . 2-Naphthylamine (intermediate product)
- . Daidzein (isoflavone/soy derivative)

B]

P4 (Progesterone) alteration:

- . 2-Naphthylamine (intermediate product)
- . Propetamphos (insecticide)
- . Propylparaben (preservative food package)

Environmental chemicals detected in blood samples and toxicity data from EPA Toxcast program.

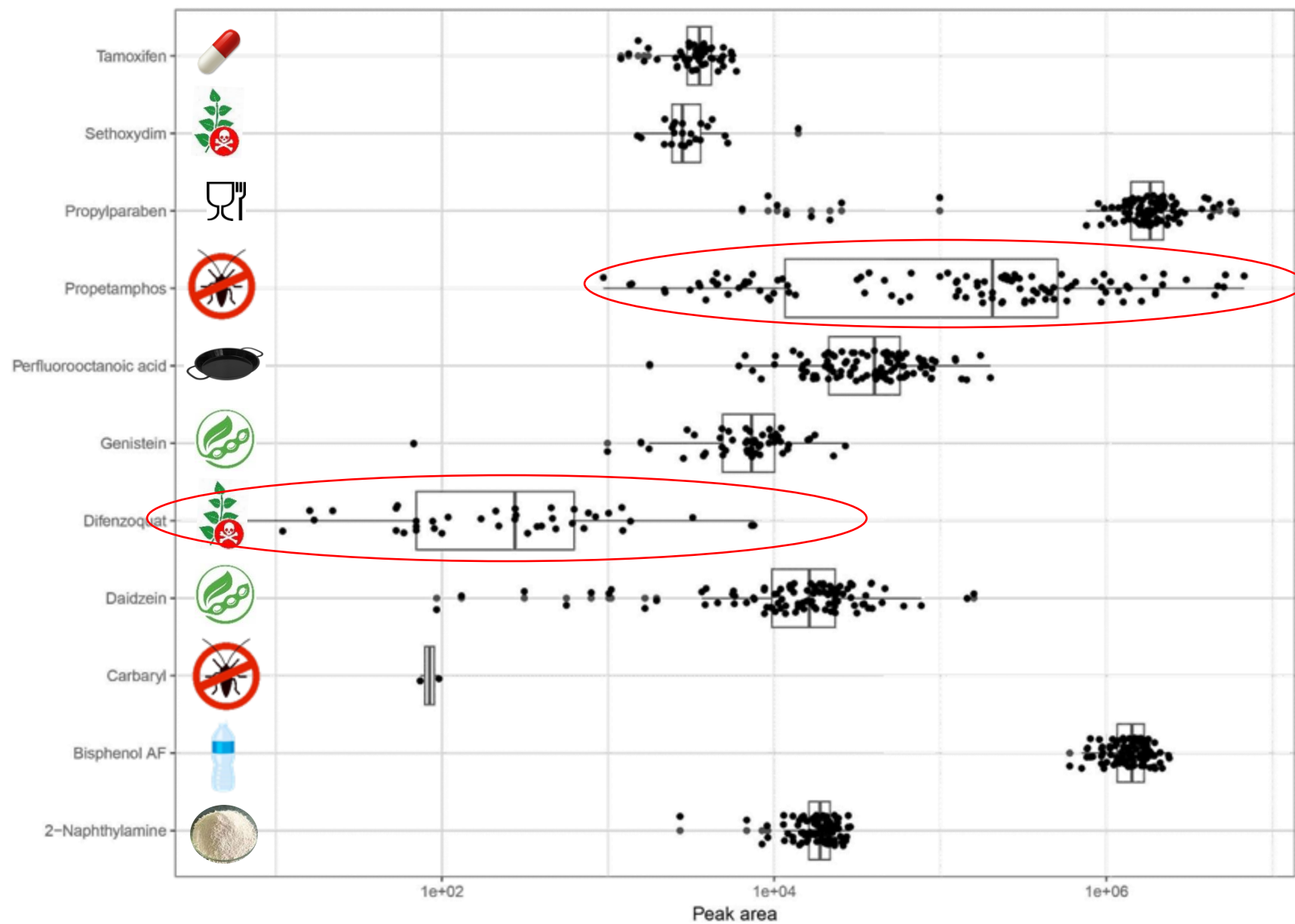


EPA ToxCast program

- ☐ Increase E2 or progesterone (P4) levels on H295R steroidogenesis assay
- ☐ Active on ER receptors
- ☐ Active on ≥ 1 EPA ToxCast assay with $AC10^* \leq 1\text{mM}$

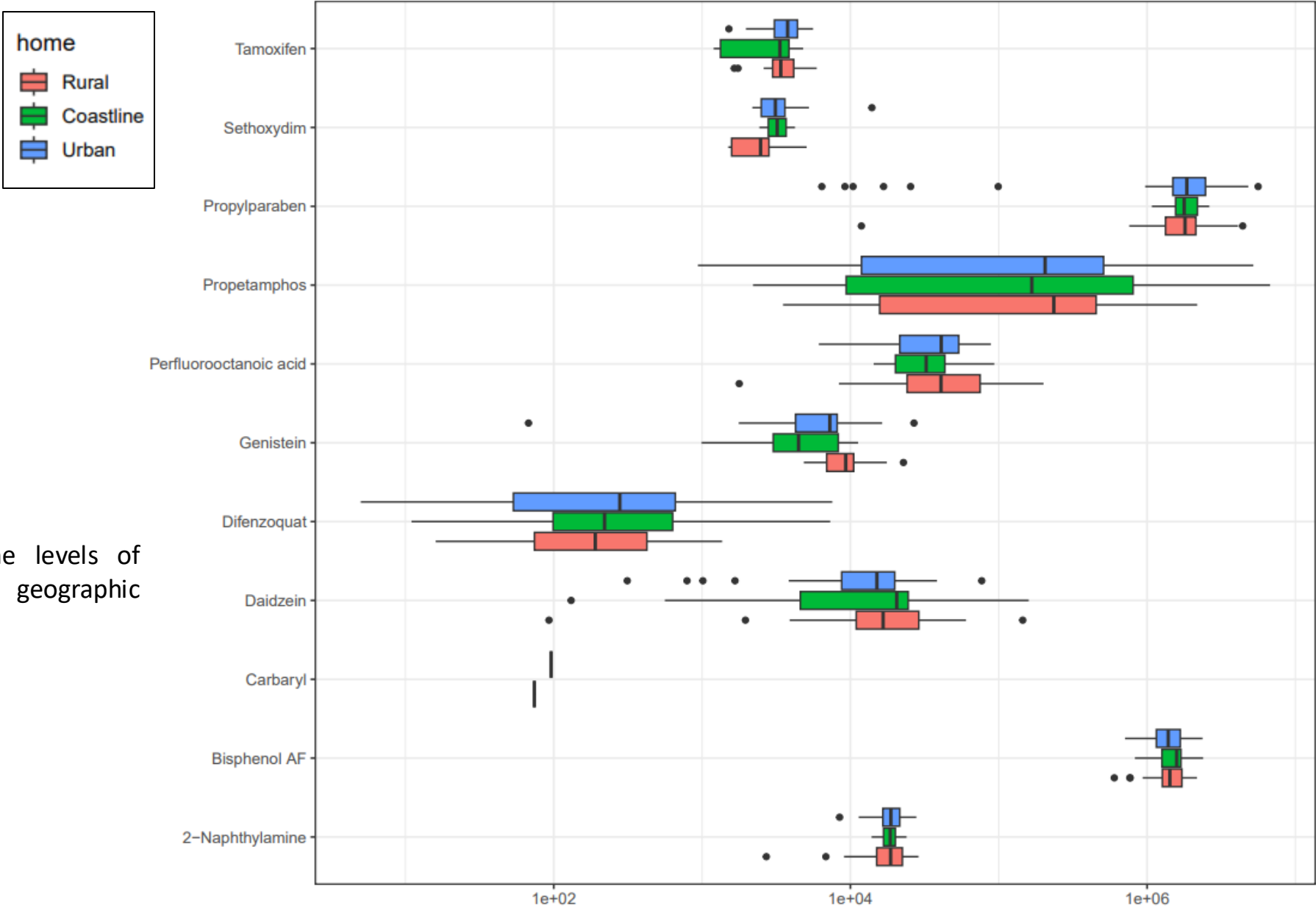
Résultats préliminaires : POPCASE

Boxplots of peak area for selected chemicals exhibiting toxicological properties related to endocrine disruption (ER active) and mammary carcinogenicity.

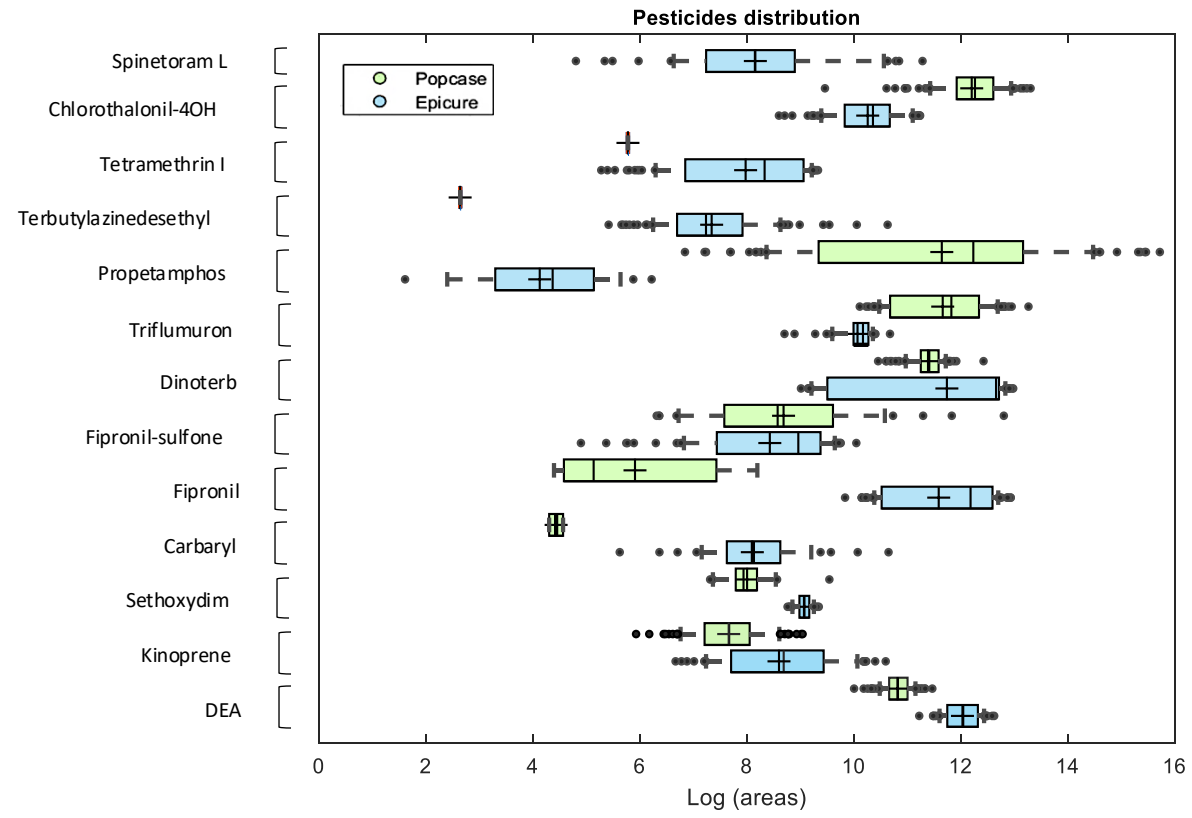
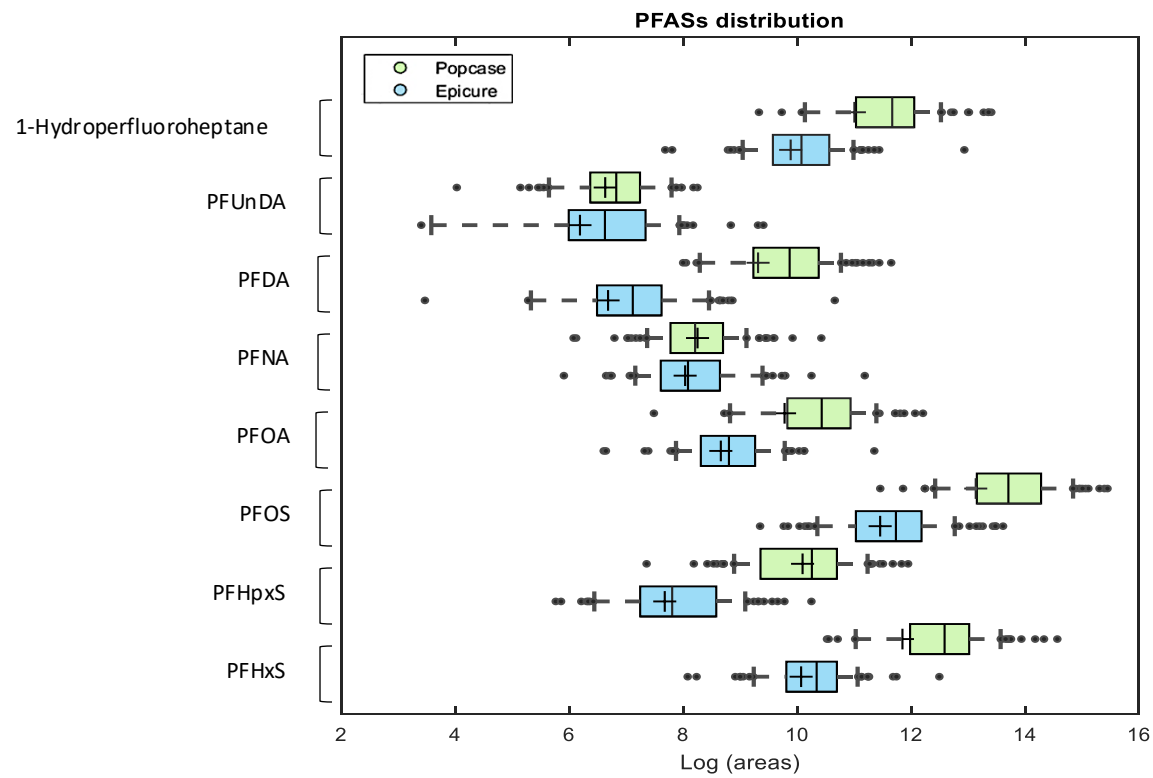


Résultats préliminaires : POPCASE

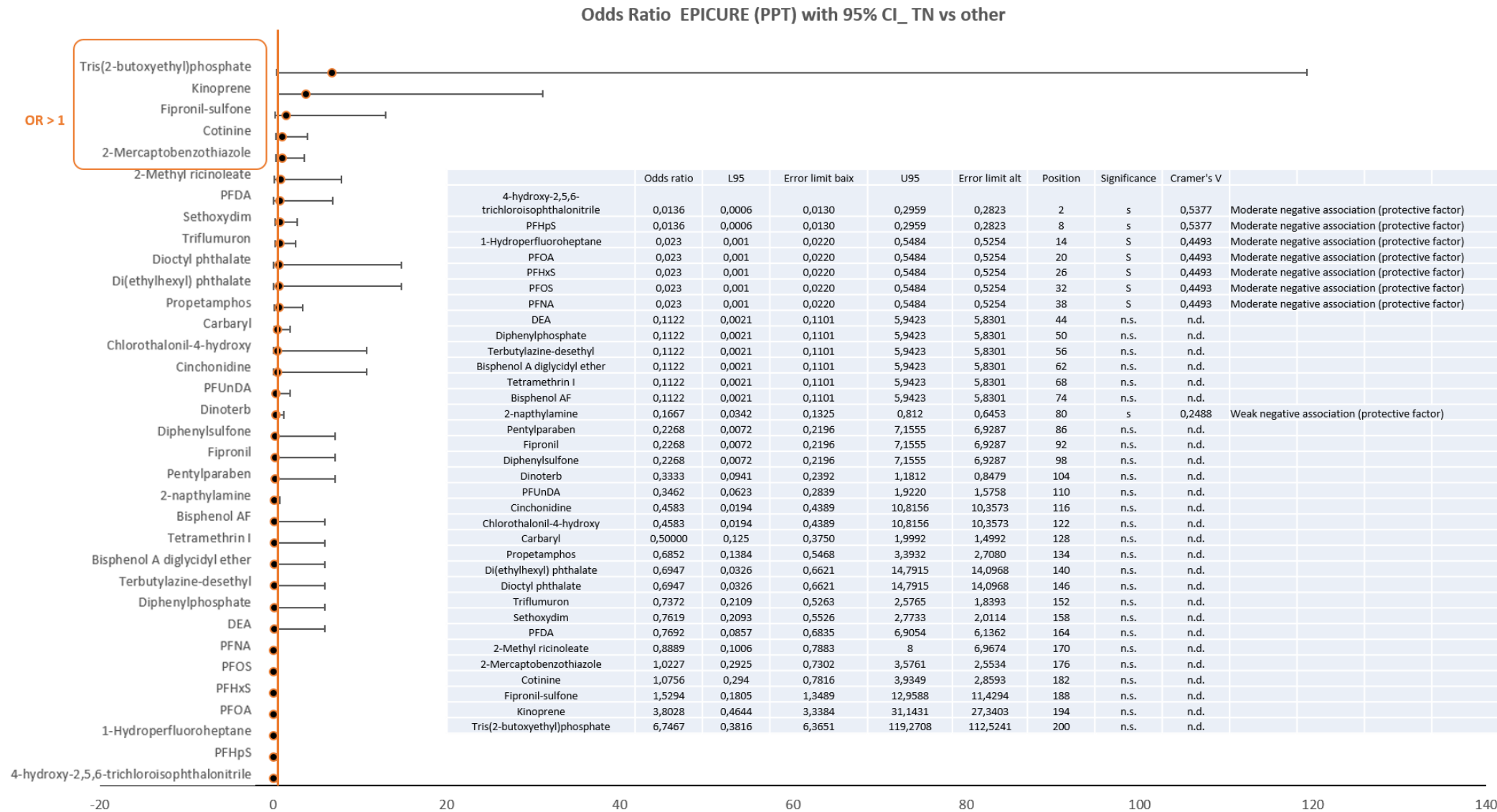
No differences among the levels of chemicals depending on geographic locations



Preliminary data: POPCASE vs EPICURE

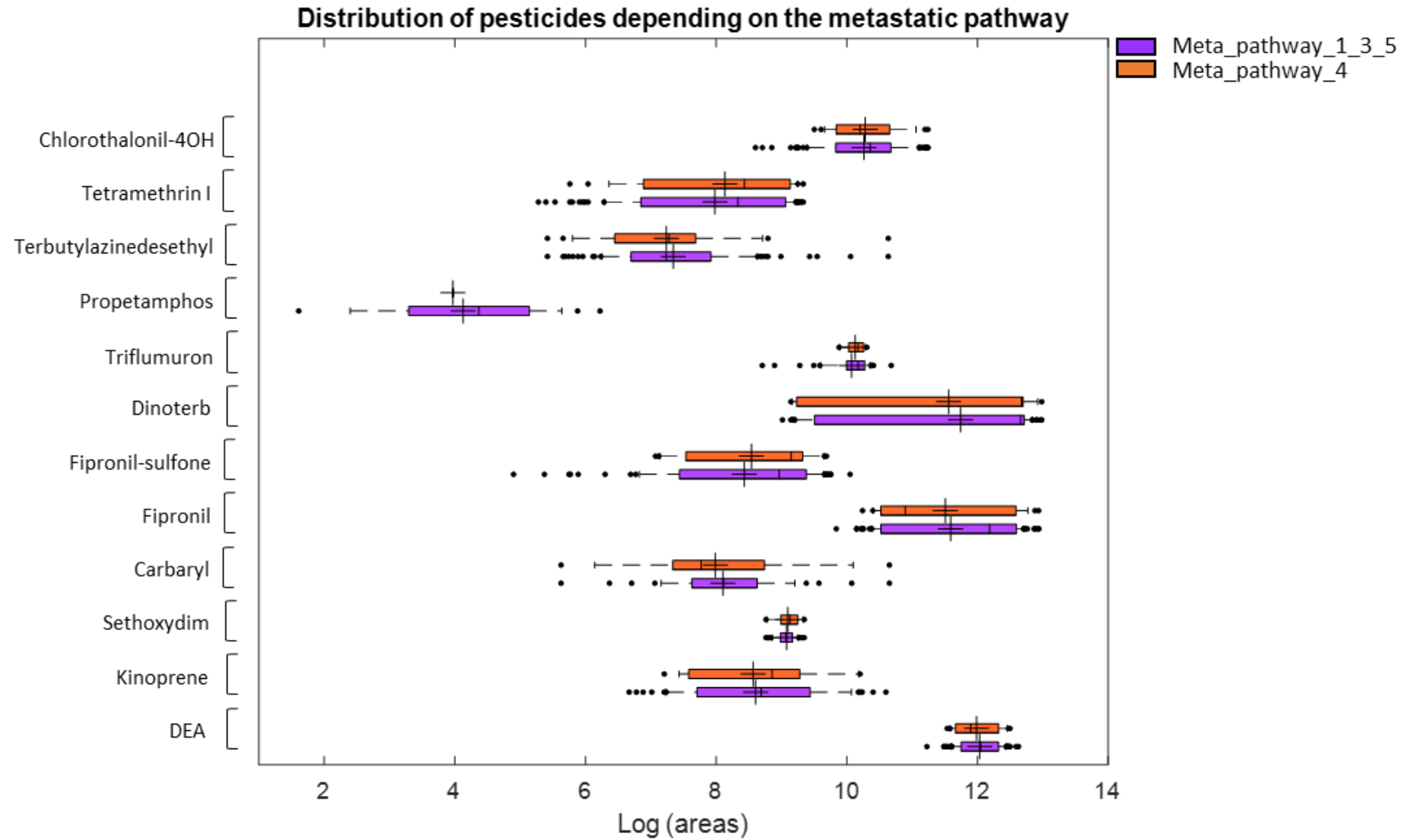


Cancer triple négatif et exposome chimique (n=16)



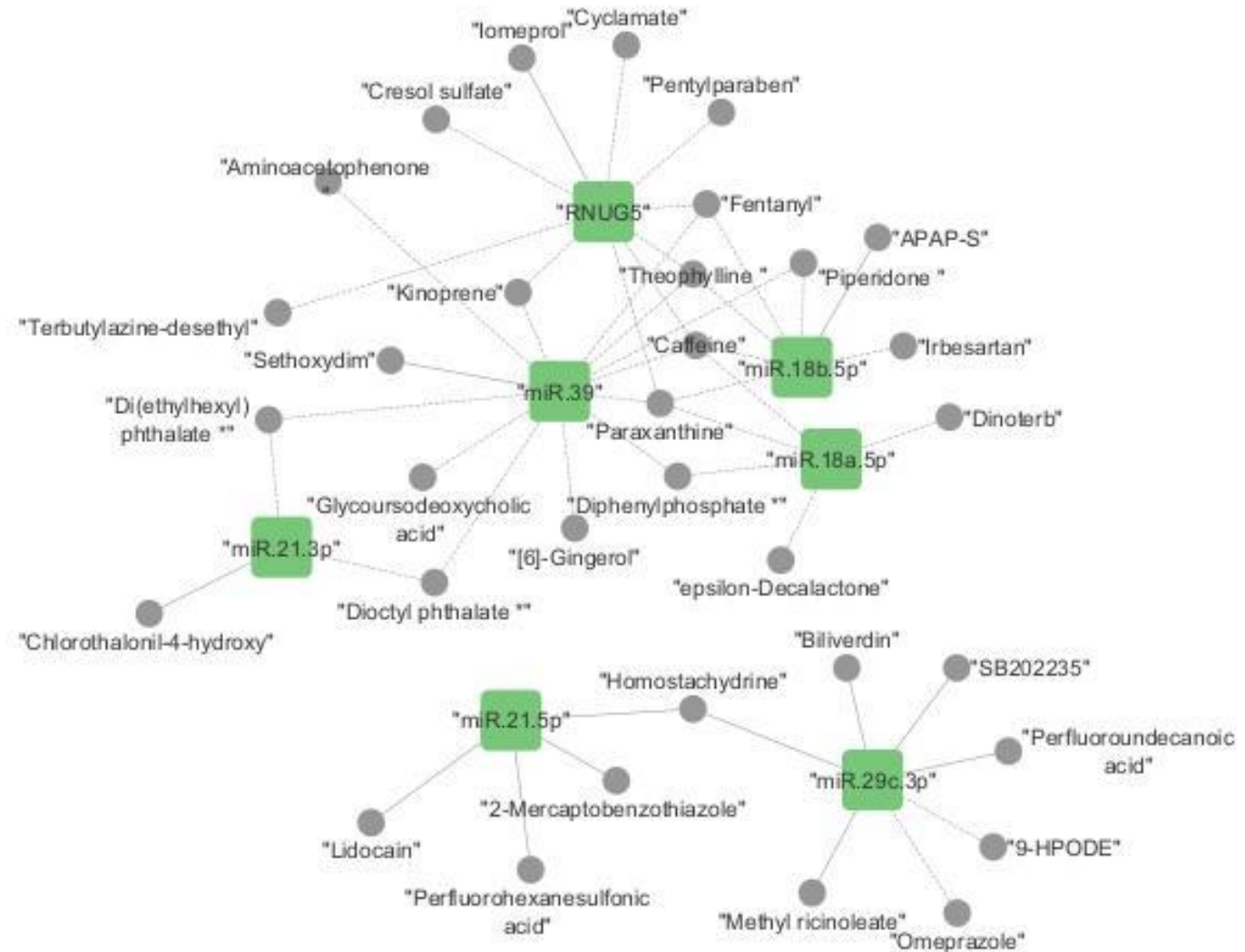
Parcours de rechutes

Rechute cancer
métastatique vs.
cancer métastatique
d'emblée



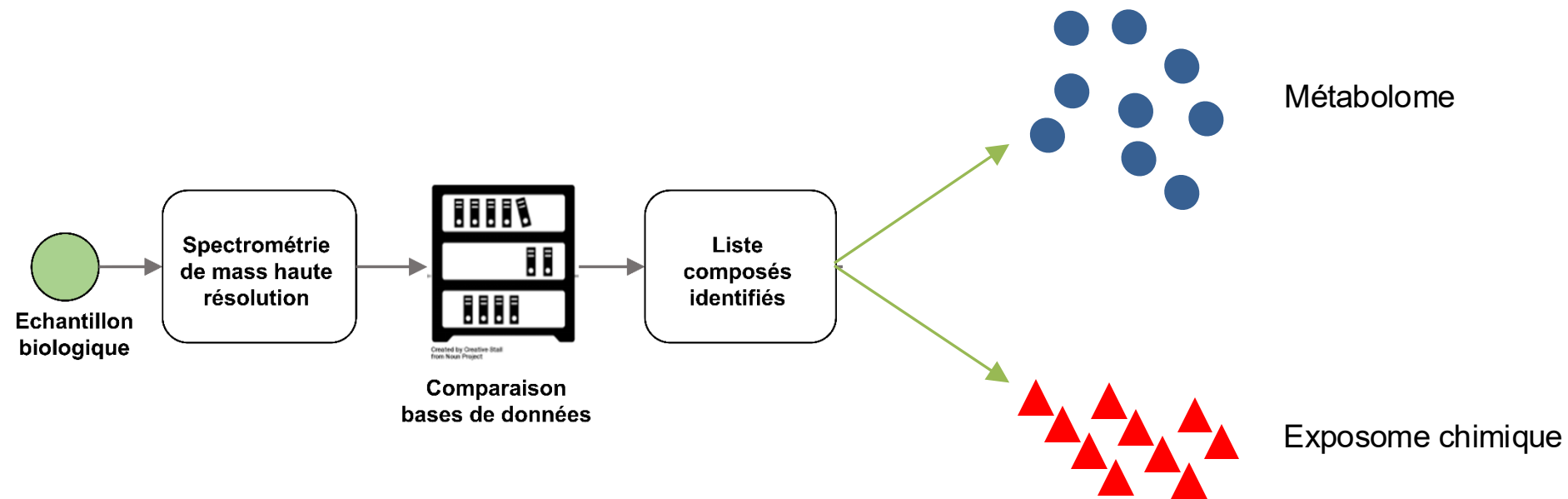
Cancer aggressiveness: relationships between miRs and chemical exposome

Epigenetically-driven microRNAs as marker of breast cancer progression
(Dr. Sophie Lelièvre, ICO Nantes)



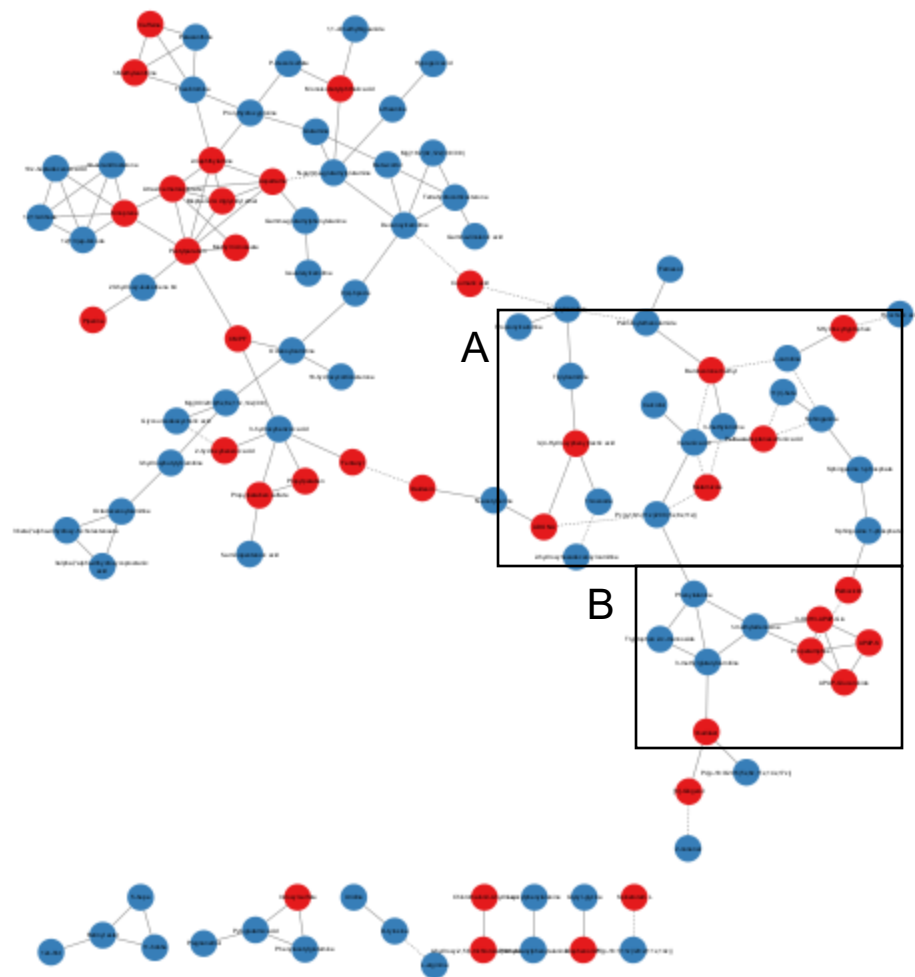
Estimates and 95% CI were obtained with general linear regression models adjusting for age ($p < 0.05$, $n=29$)

Analyse non-ciblée par LC-HRMS

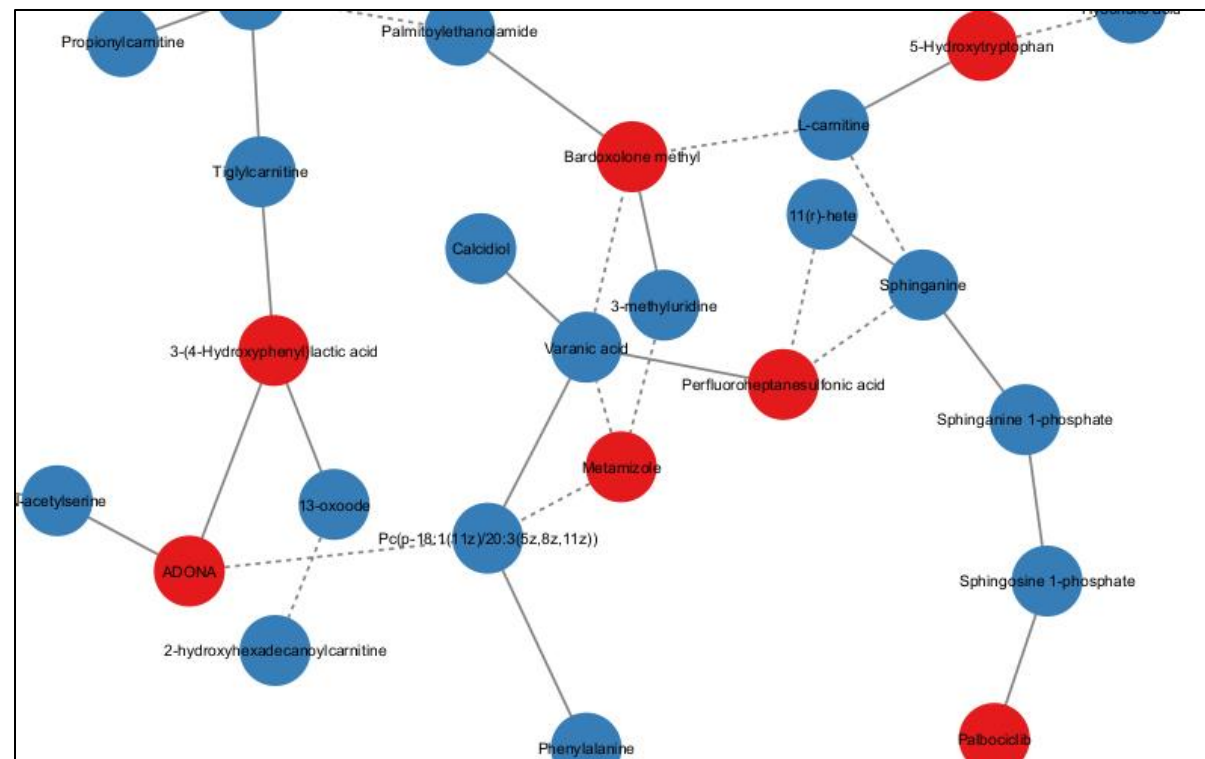


Gaussian Graphical model

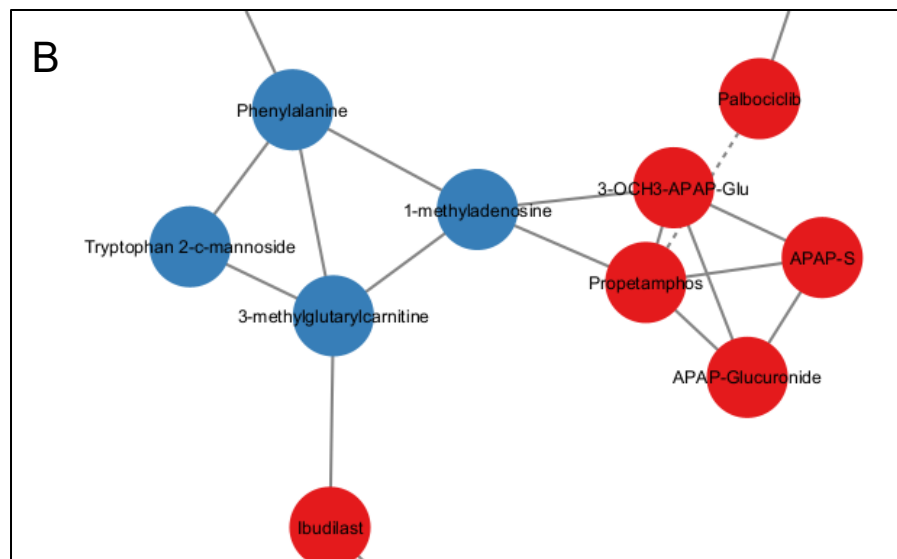
Cohorte POPCASE



A



B





MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm

Oniris
École Nationale
Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation
Nantes Atlantique

Université
de Paris

ÉCOLE DES HAUTES ÉTUDES
EN SANTÉ PUBLIQUE
EHESP

Université
de Rennes

INRAE

INERIS

FRANCE EXPOSOME

UNE STRUCTURE INSCRITE SUR LA FEUILLE DE ROUTE
NATIONALE DES INFRA DE RECHERCHE - 2021 (LABEL PROJET)

SPÉCIALISTE DE LA CARACTÉRISATION DE L'EXPOSOME CHIMIQUE HUMAIN
EN CONTRIBUANT À L'ÉTUDE DU LIEN ENTRE EXPOSITION CHIMIQUE & SANTÉ HUMAINE



Dr. Michel SAMSON, DR Inserm, Dir. IRSET, UMR 1085 EHESP/INSERM/Univ Rennes
Dr. Bruno LE BIZEC, Prof. Oniris, Dir. LABERCA, UMR 1329 Oniris/INRAE

OBJECTIFS

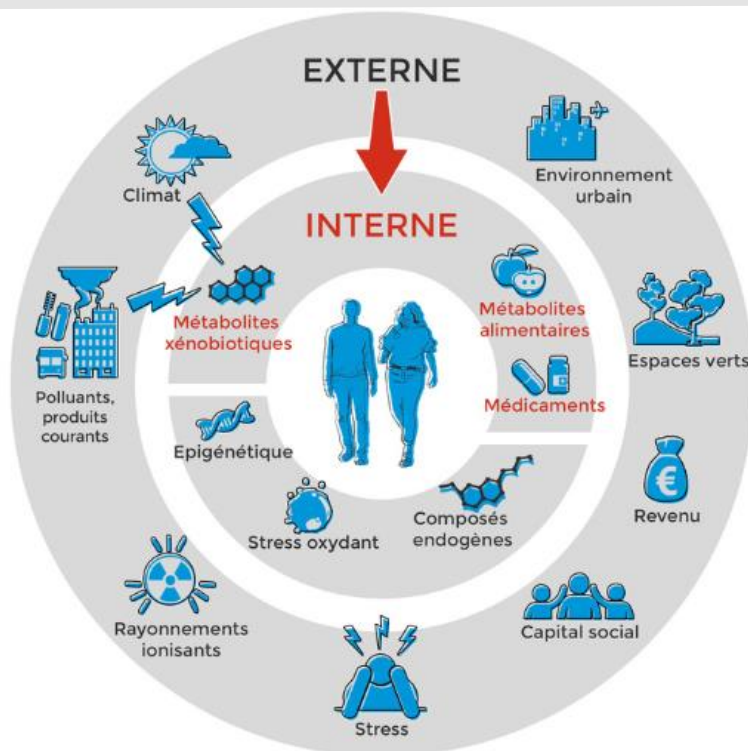


Renforcer/structurer la capacité de **caractérisation de l'exposition humaine à des mélanges chimiques complexes**.

Contribuer à démontrer les associations entre les biomarqueurs d'exposition et les biomarqueurs d'effet pour **caractériser le lien environnement-santé**.

Apporter une expertise en **toxicologie & modélisation toxicocinétique** pour contextualiser les données produites et accompagner l'interprétation

Une INFRA nationale de recherche visant à structurer & dynamiser la communauté scientifique autour du décryptage de l'exposome chimique humain



- pour des équipes REC en expologie, épidémiologie et santé publique,
- pour les agences nationales (e.g. SpF, Anses),
- pour des instituts nationaux (e.g. INCa),
- pour des structures privées

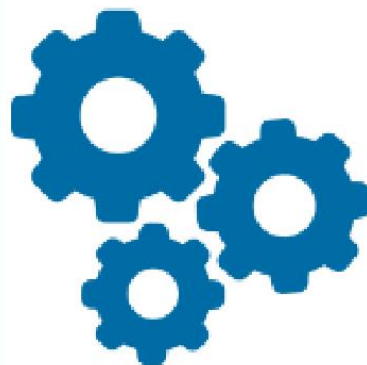
GÉNÉRATION DE DONNÉES D'EXPOSITION

Caractérisation des expositions

Ciblé

Suspect
screening
(SS)

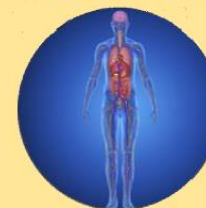
Non-
targeted
screening
(NTS)



INTERPRÉTATION DES DONNÉES

Toxicocinétique expérimentale et modélisation PBTK

Données
existantes



Nouvelles
données

Toxicologie prédictive

AOPs



IA

FRANCE-EXPOSOME... Les membres de l'INFRA, leurs spécialités.

PARTENAIRES

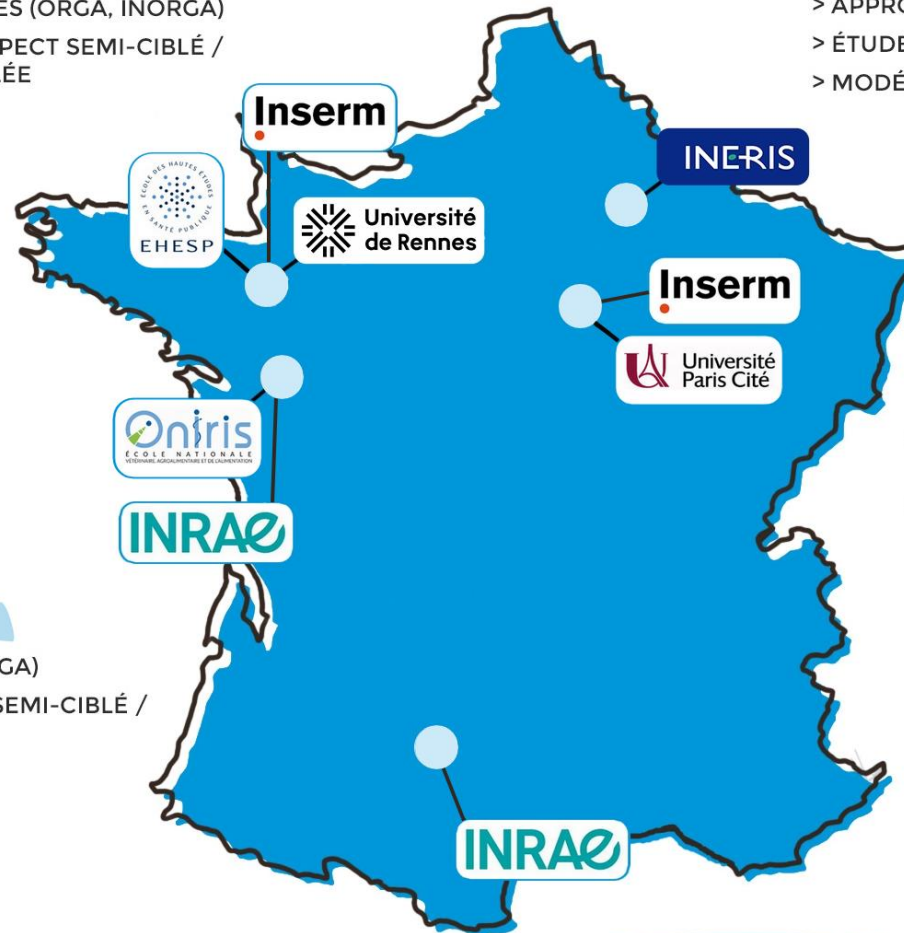
2

Irset / Leres

- > APPROCHES CIBLÉES (ORGA, INORGA)
- > PROFILAGE DE SUSPECT SEMI-CIBLÉ / ANALYSE NON CIBLÉE

Anae et Team - Ineris

- > PROFILAGE DE SUSPECT SEMI-CIBLÉ / ANALYSE NON CIBLÉE
- > APPROCHES CIBLÉES (ORGA, INORGA)
- > ÉTUDES TOXICOCINÉTIQUES
- > MODÉLISATION TOXICOCINÉTIQUE



T3S

- > TOXICOLOGIE SYSTÉMIQUE - INTÉGRATION DE DONNÉES (OMICS)
- > BIOLOGIE DES SYSTÈMES (CONSTRUCTION D'AOP) - LIEN ENTRE FACTEURS DE STRESS CHIMIQUES ET VOIE DE TOXICITÉ (AOP)

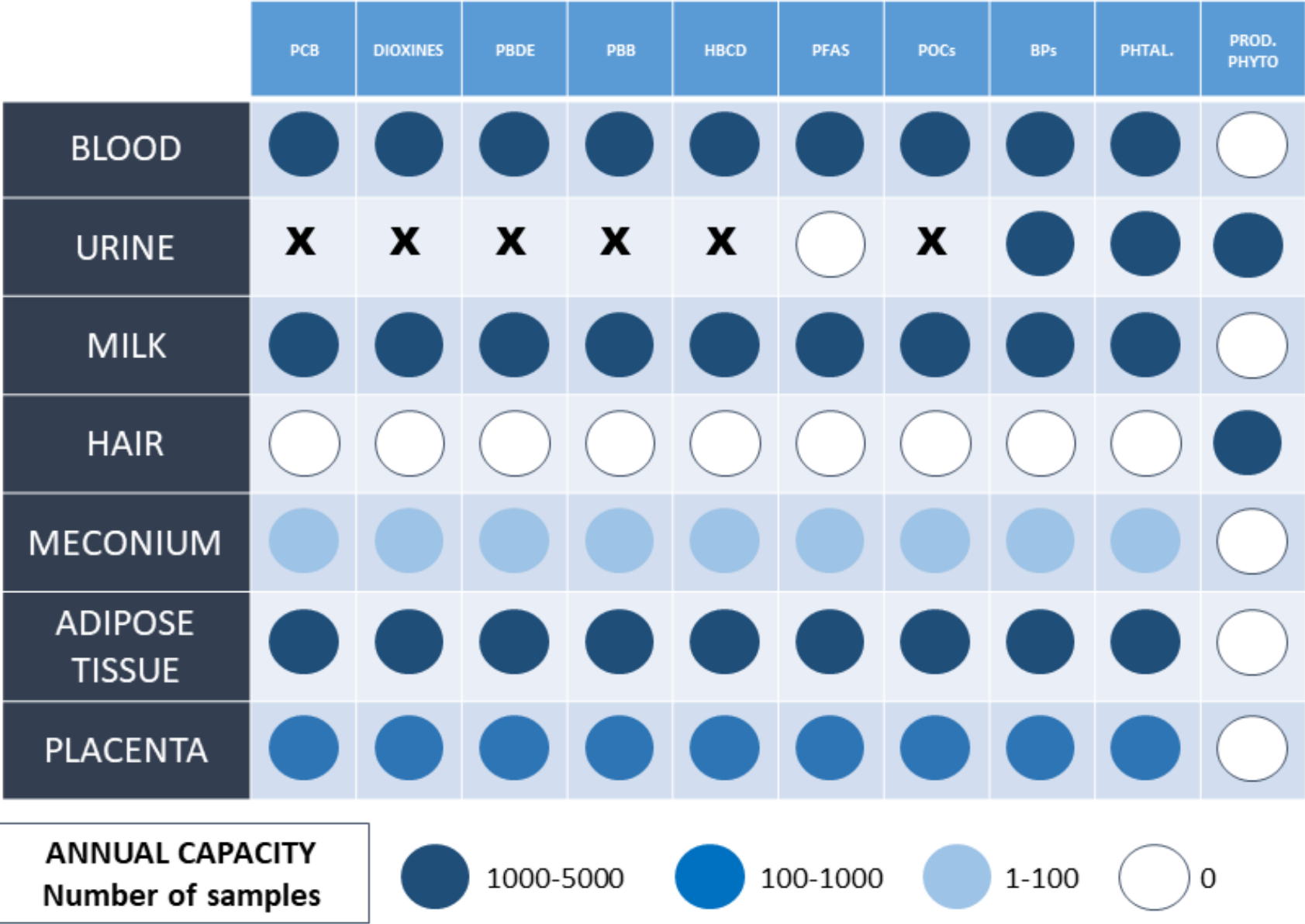
Laberca

- > APPROCHES CIBLÉES (ORGA)
- > PROFILAGE DE SUSPECT SEMI-CIBLÉ / ANALYSE NON CIBLÉE
- > MARQUEURS D'EFFET

Toxalim

- > APPROCHES CIBLÉES (ORGA)
- > PROFILAGE DE SUSPECT SEMI-CIBLÉ / ANALYSE NON CIBLÉE
- > ÉTUDES MÉTABOLIQUES (MARQUEURS D'EXPOSITION)
- > MARQUEURS D'EFFET

FRANCE-EXPOSOME... Force de frappe analytique.



Accélérateur

3

EIRENE RI - The first EU infrastructure on human exposome

- Coordonné par l'Université Masaryk (République tchèque)
- EIRENE a été incluse en tant que nouveau projet dans la mise la feuille de route ESFRI 2021.



Cette EU-INFRA de recherche entend soutenir une recherche exhaustive sur la santé humaine et environnementale, en incluant mode de vie, alimentation, exercice, pressions économiques et problèmes psychosociaux. Le concept d'une infrastructure paneuropéenne soutenant la recherche sur les effets des expositions à long terme à divers types de facteurs de stress sur la santé de la population et les rôles que ces expositions jouent dans le développement des maladies chroniques.

EIRENE RI



MASARYKOVA UNIVERZITA (MU), Czechia, the Coordinator,
UNIVERSITÄT WIEN (UNIVIE), Austria,
VLAAMSE INSTELLING VOOR TECHNOLOGISCH ONDERZOEK N.V. (VITO), Belgium,
TERVEYDEN JA HYVINVOINNIN LAITOS (THL), Finland,
[INSERM, France](#) + [Oniris \(France\)](#)
ARISTOTELIO PANEPISTIMIO THESSALONIKIS (AUTH), Greece,
HASKOLI ISLANDS (HI), Iceland,
CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE (CNR), Italy,
UNIVERSITEIT UTRECHT (UU), Netherlands,
FOLKEHELSEINSTITUTTET (NIPH), Norway,
SLOVENSKA ZDRAVOTNICKA UNIVERZITA V BRATISLAVE (SZU), Slovakia,
INSTITUT JOZEF STEFAN (JSI), Slovenia,
AGENCIA ESTATAL CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC), Spain,
OREBRO UNIVERSITY (ORU), Sweden,
UNIVERSITÄT LEIPZIG (ULEI), Germany,
TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK (CU), United States.

Pour aller plus loin sur le concept d'exposome.





Vincent BESSONNEAU

Martine BELLANGER
Christine BOBIN-DUBIGEON



Jean-Philippe ANTIGNAC

Caroline GOUPILLE