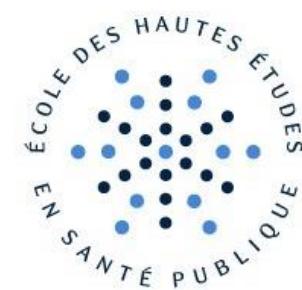


# **Du concept à la pratique : opérationnaliser l'exposome pour étudier les liens entre environnement et cancers**

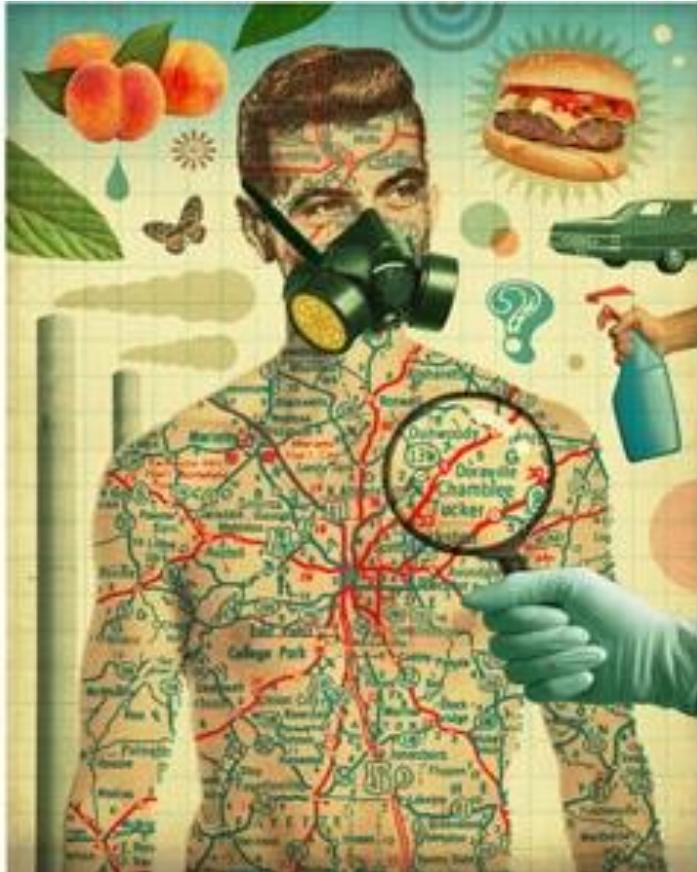
Vincent Bessonneau

Directeur du département des sciences en santé environnementale, EHESP

Directeur du LERES, EHESP/IRSET



# Le concept d'exosome

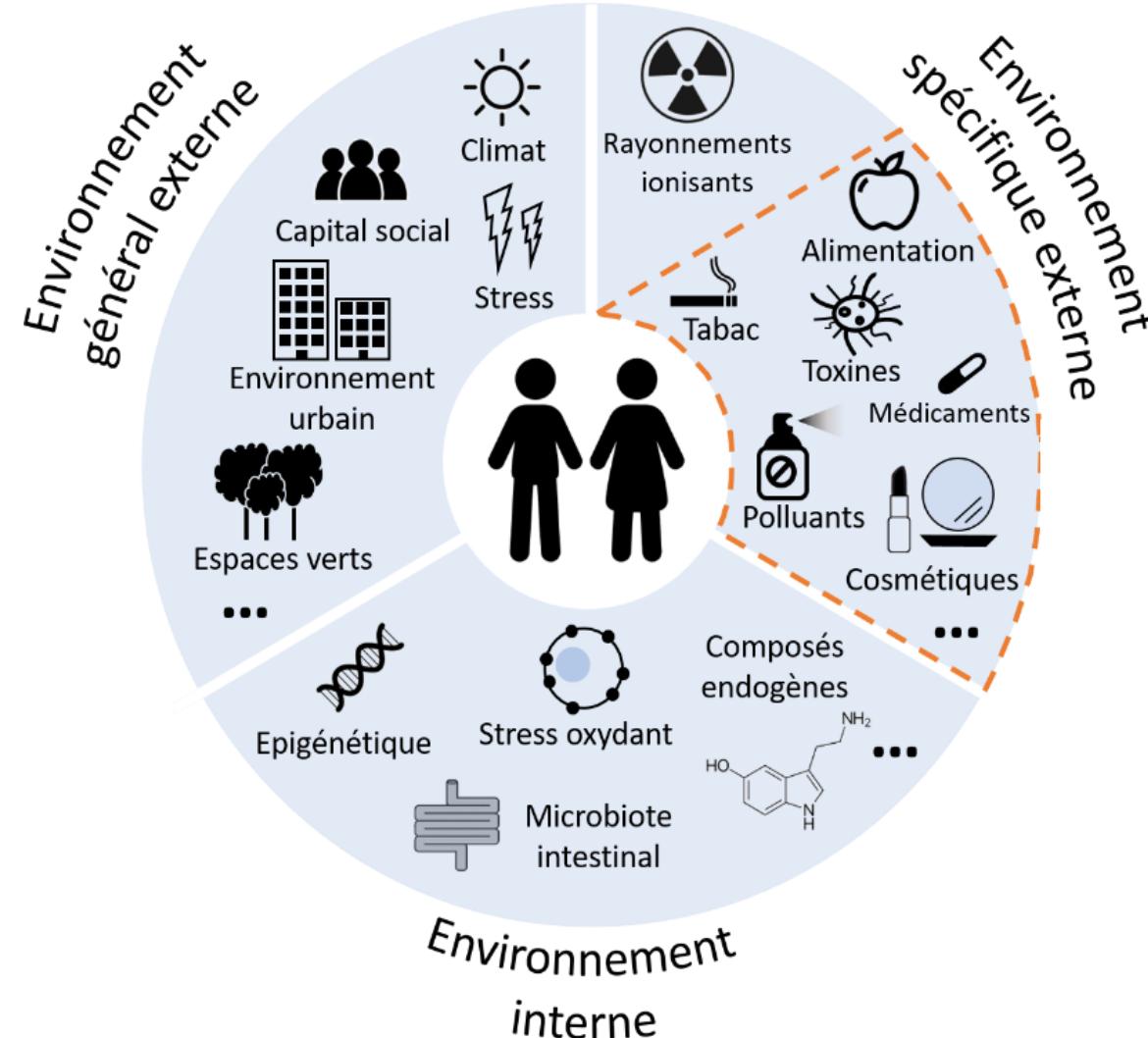


Mapping the exposome  
Illustration by Michael Waraksa

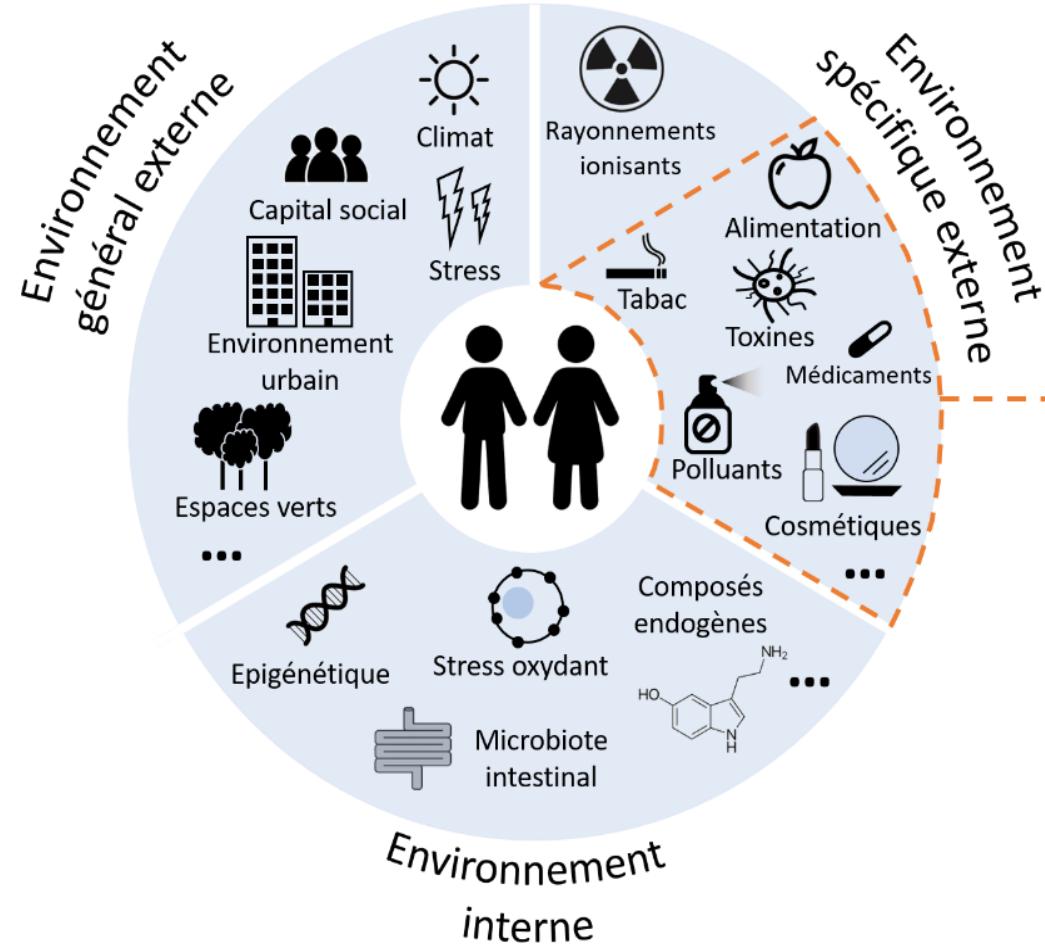
## Complémenter le génome par un exposome

*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

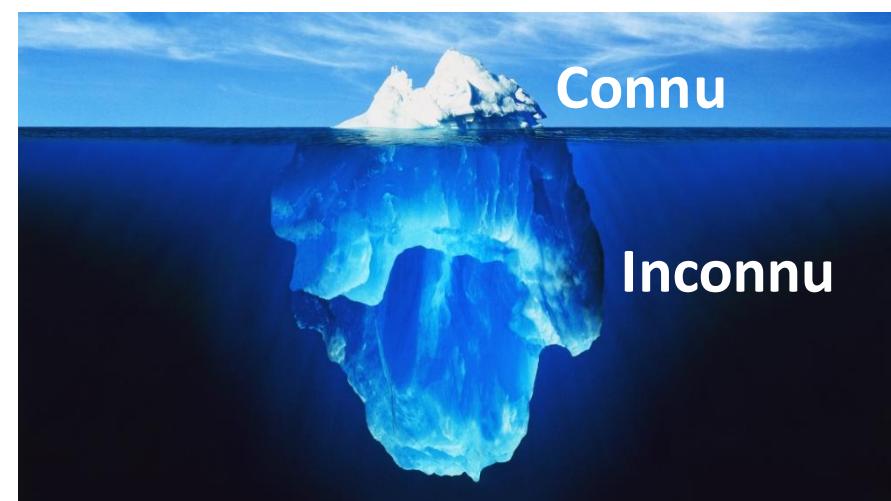


# Caractérisation de l'exosome chimique



## Exosome 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



# Exosome 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

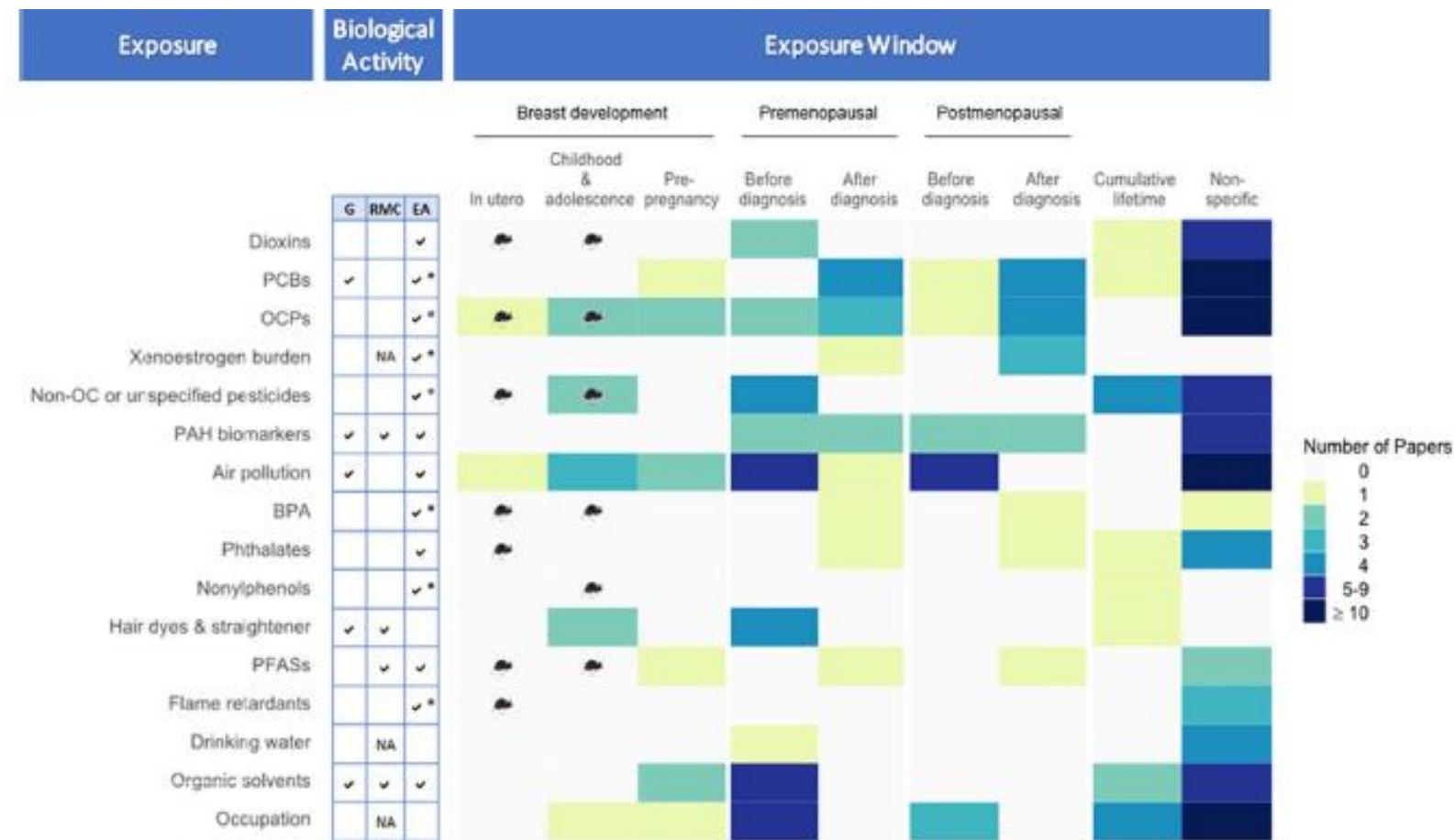
## Facteurs de risque connus

- ✓ 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*

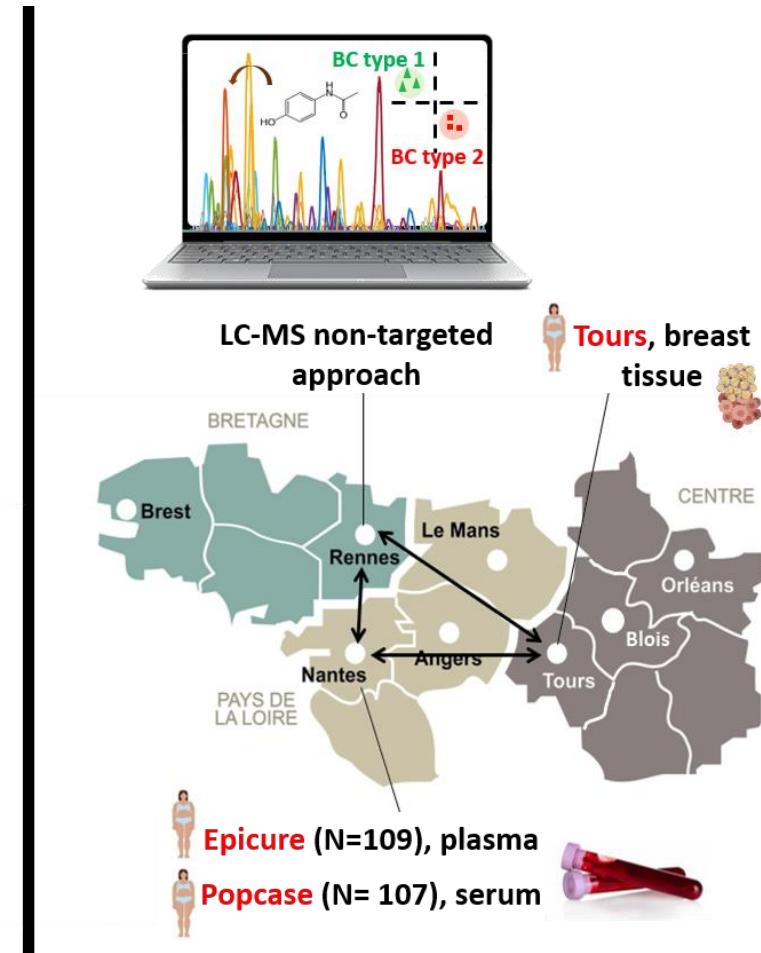
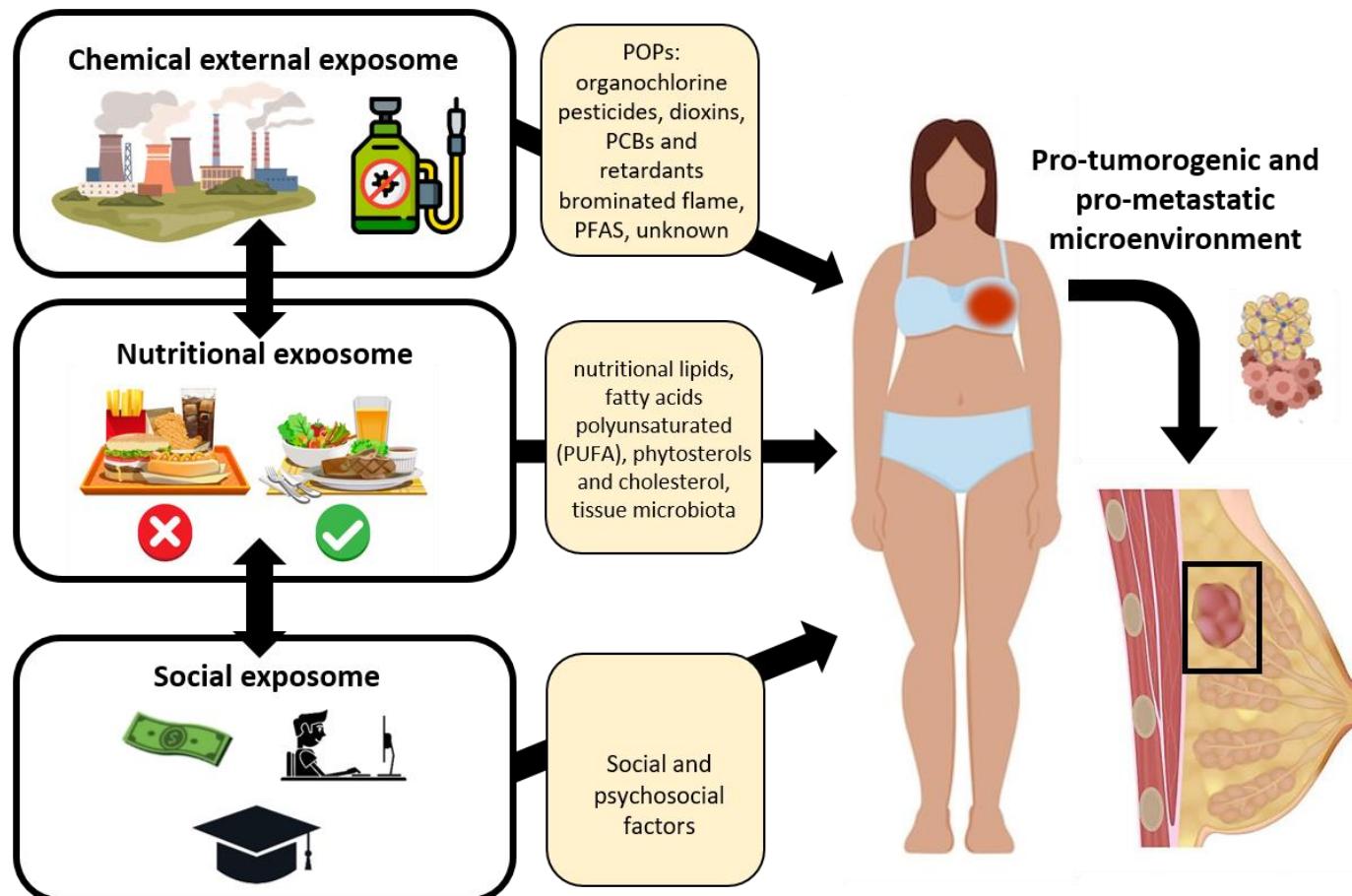
# Expositions aux substances chimiques et risque de cancer du sein

## Connaissances épidémiologiques et expérimentales



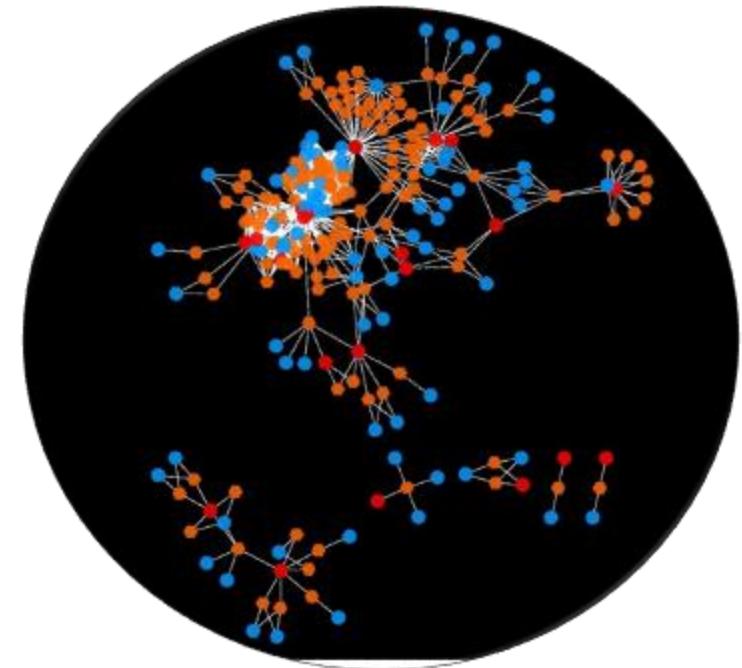
**Fig. 1.** Few breast cancer epidemiology studies 2006–2016 assessed exposure during a biologically relevant window; the majority did not specify the timing of exposure. Biological Activity: Check marks indicate that there is experimental evidence for this type of activity for a chemical or chemicals 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

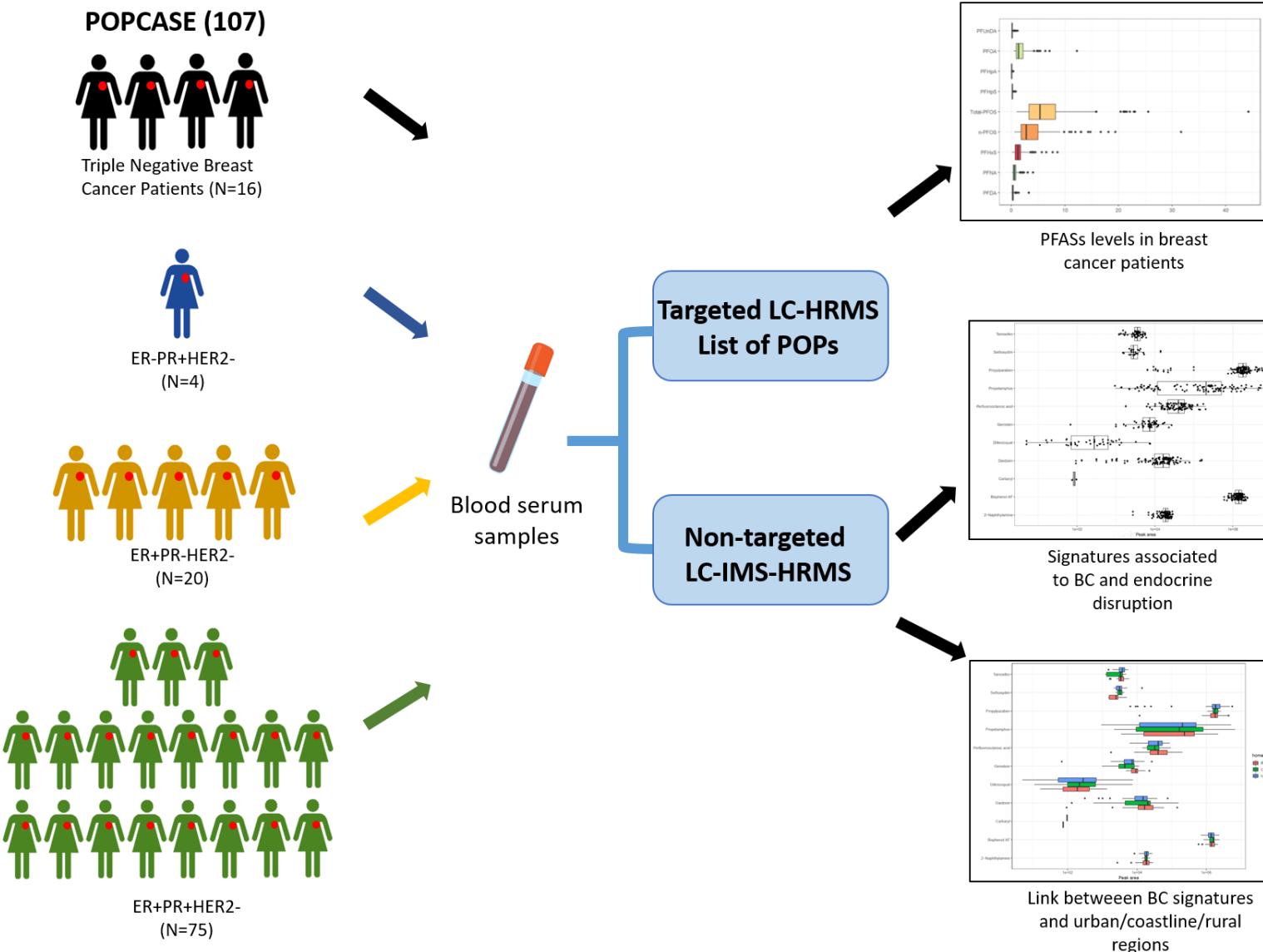


# Analyse non-ciblée pour le décryptage de l'exosome chimique

- 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 (exosome chimique) en une seule analyse



# Résultats préliminaires : cohorte POPCASE



Eva GORROCHATEGUI MATAS  
Post-doctoral Fellow

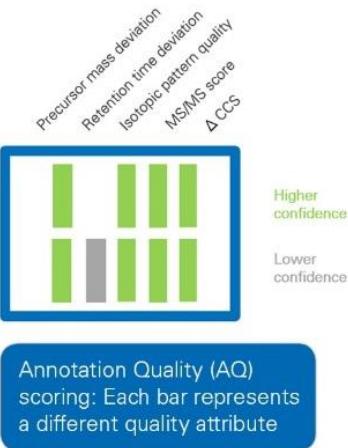


Jeannie Au  
MPH Columbia U. NYC

# Analyse non-ciblée par LC-HRMS



# Annotations



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



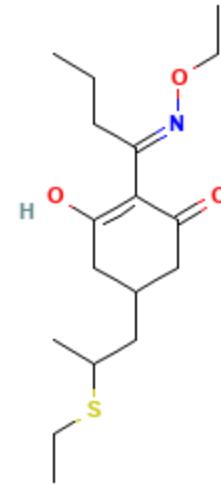
Database  
~8,000 compounds  
~28,000 compounds (with metabolism by-products)

## 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)

### Example of annotation



Name: Sethoxydim  
Chemical formula:  $C_{17}H_{29}NO_3S$   
Exact mass (m/z): 328,1941  
 $\Delta m/z$  (ppm): 4.2  
CCS: 180.3  
Rt: 5.6 min  
Quality score: 7/10

## ~10,000 tentative annotations

# Résultats préliminaires : POPCASE

A]

E2 (Estradiol) alteration:

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

B]

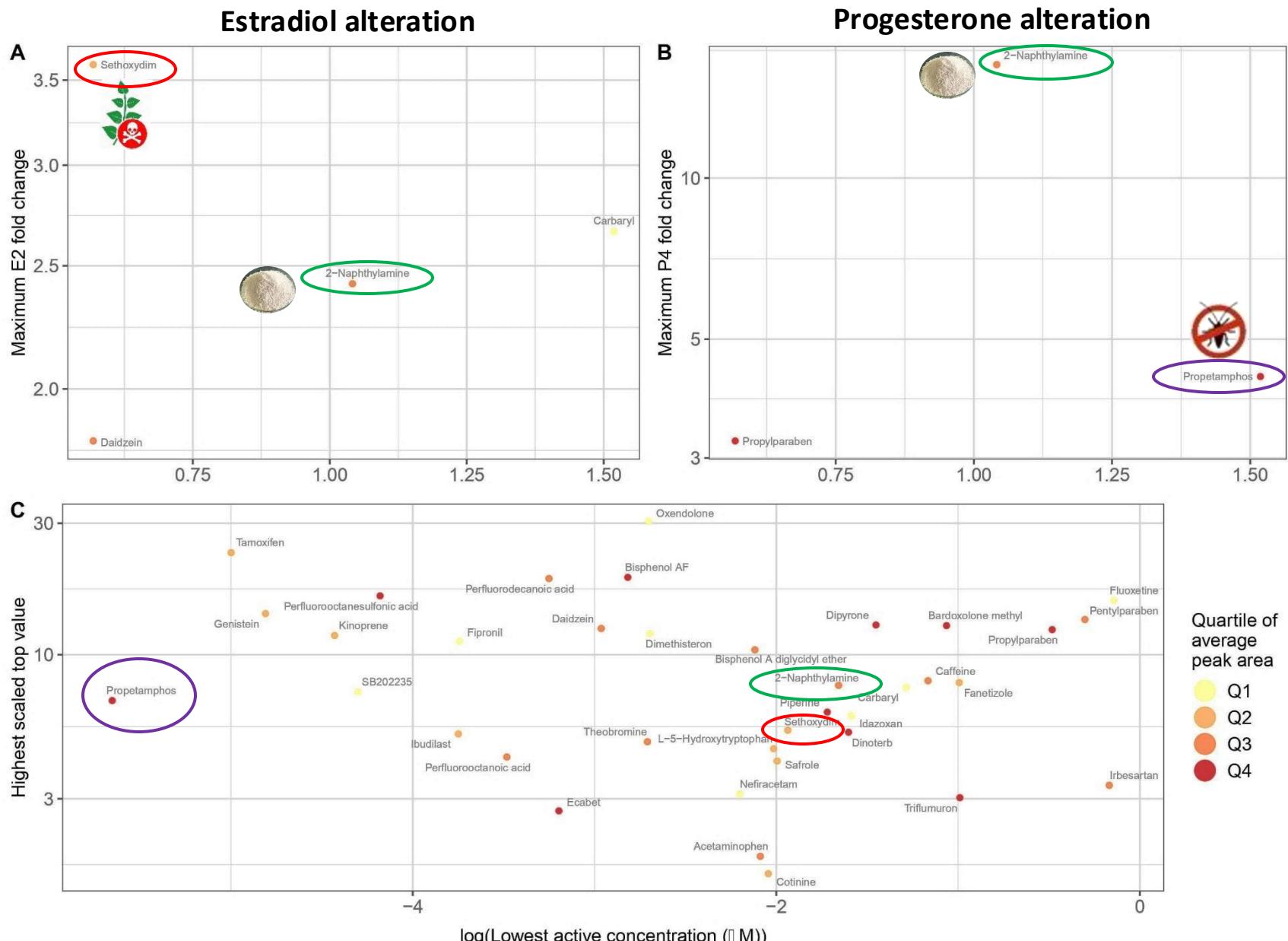
P4 (Progesterone) alteration:

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

## EPA ToxCast program

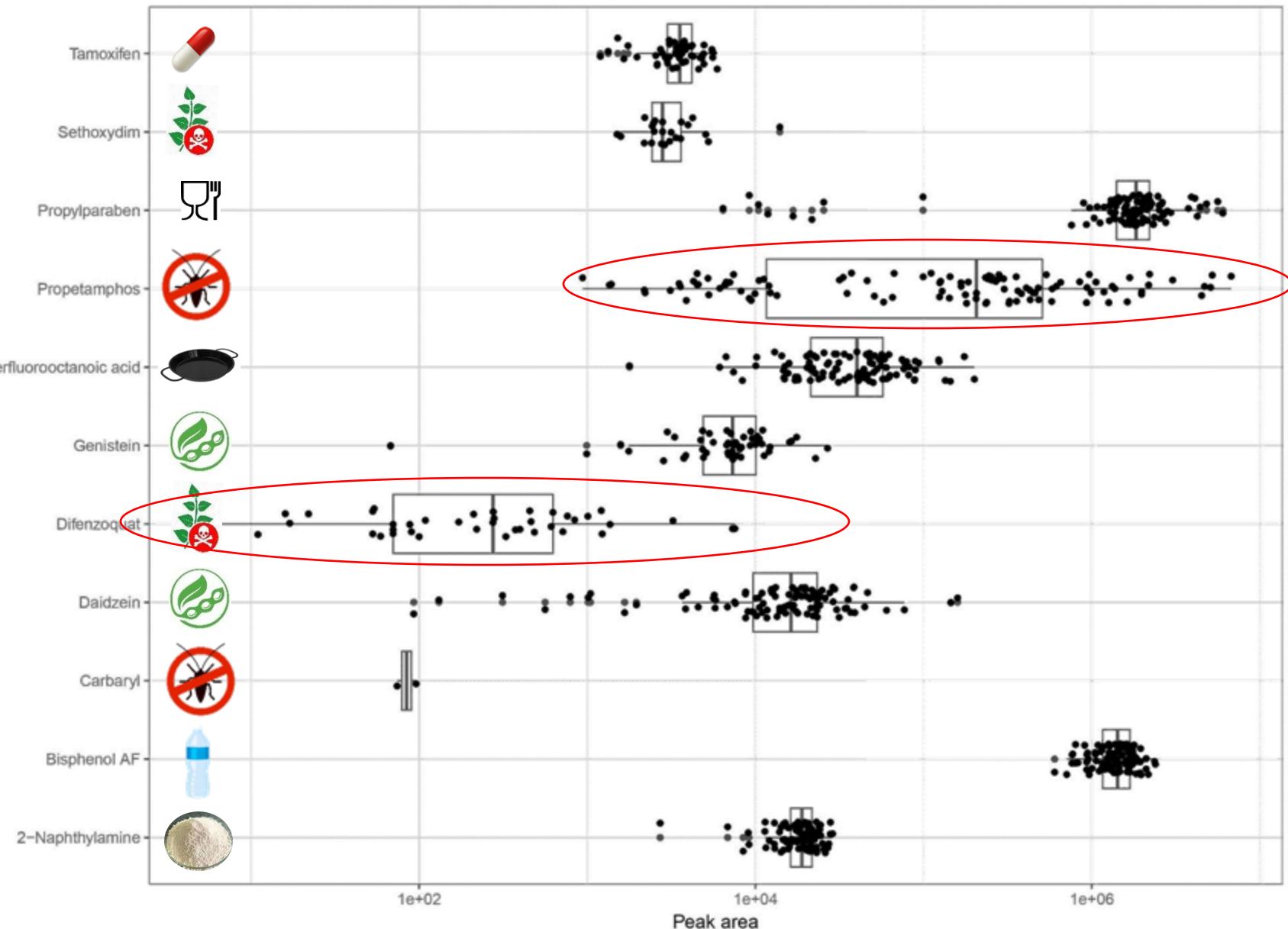
- Increase E2 or progesterone (P4) levels on H295R steroidogenesis assay
- Active on ER receptors
- Active on  $\geq 1$  EPA ToxCast assay with  $AC10^* \leq 1\text{mM}$

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

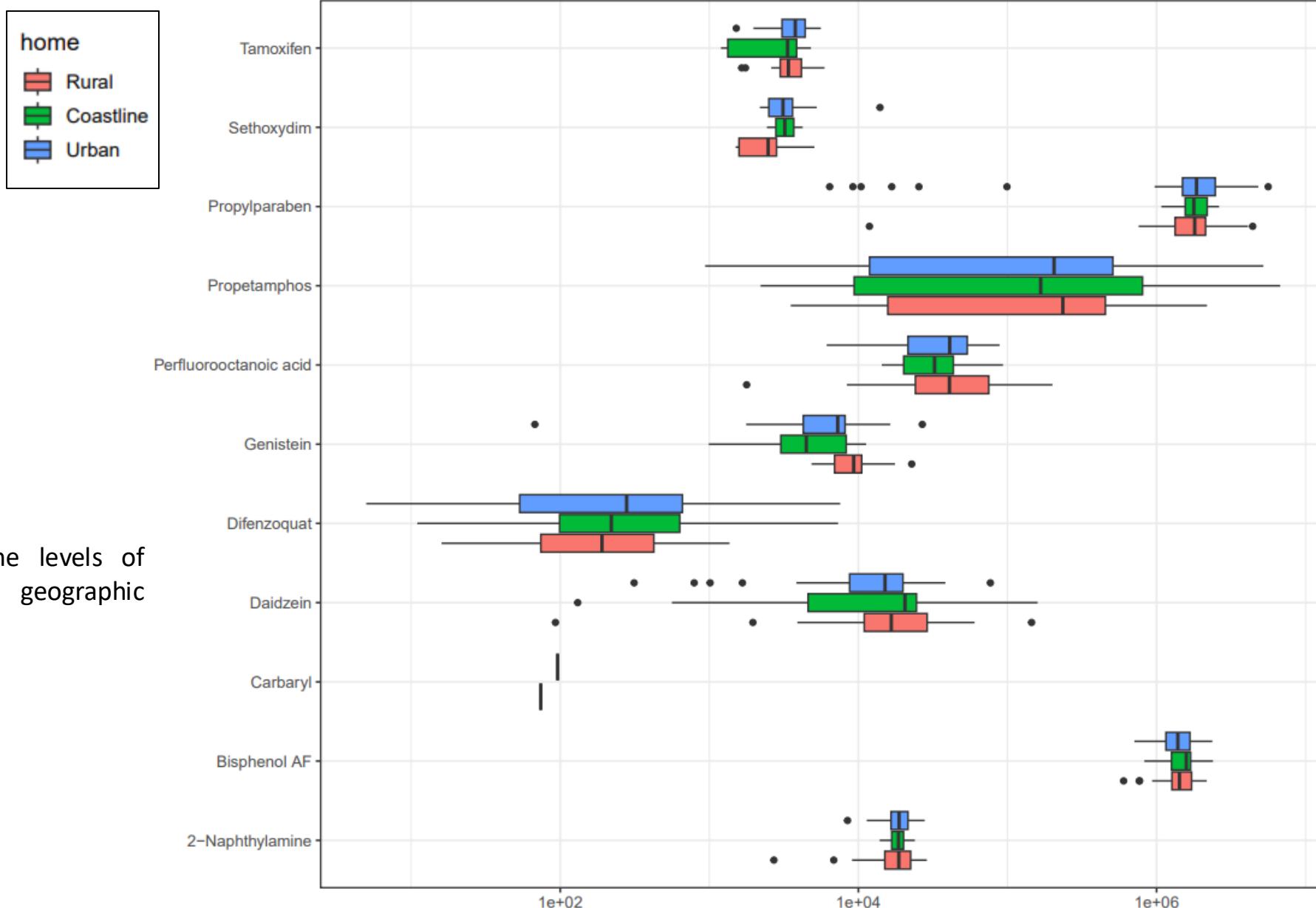


# Résultats préliminaires : POPCASE

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

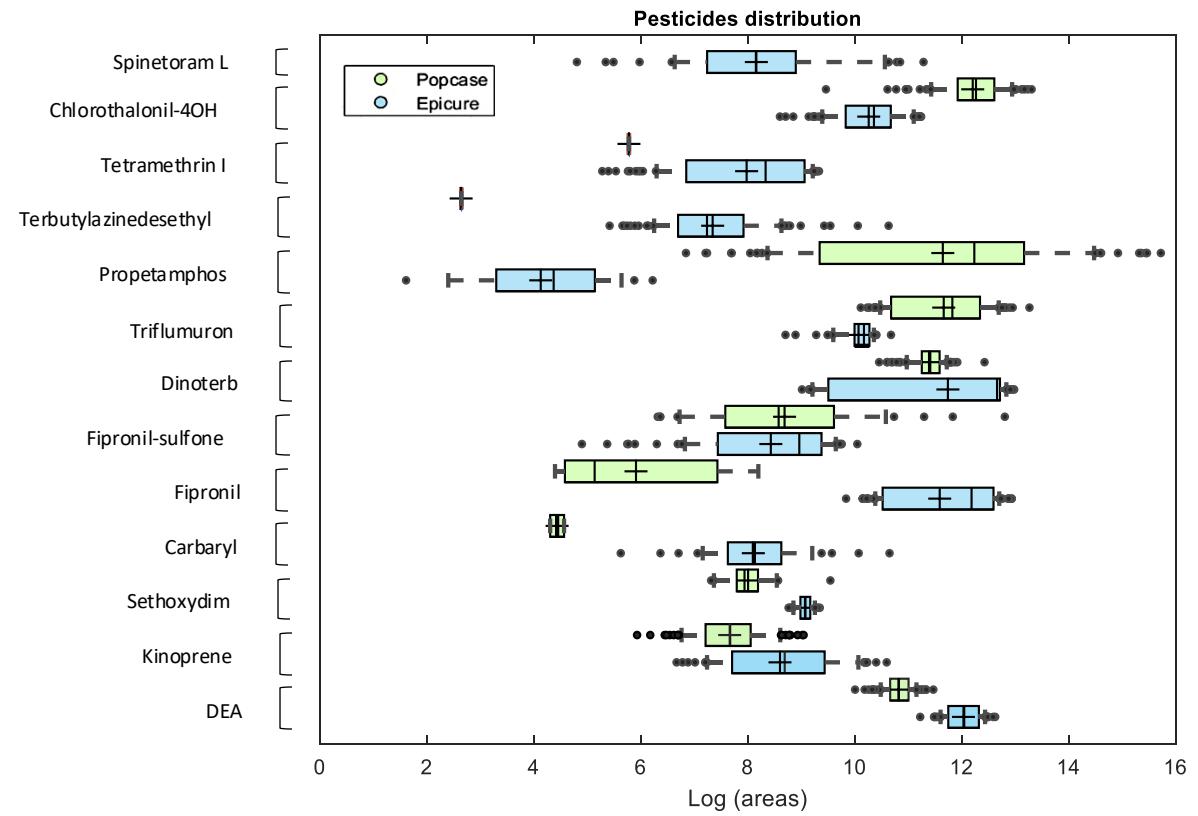
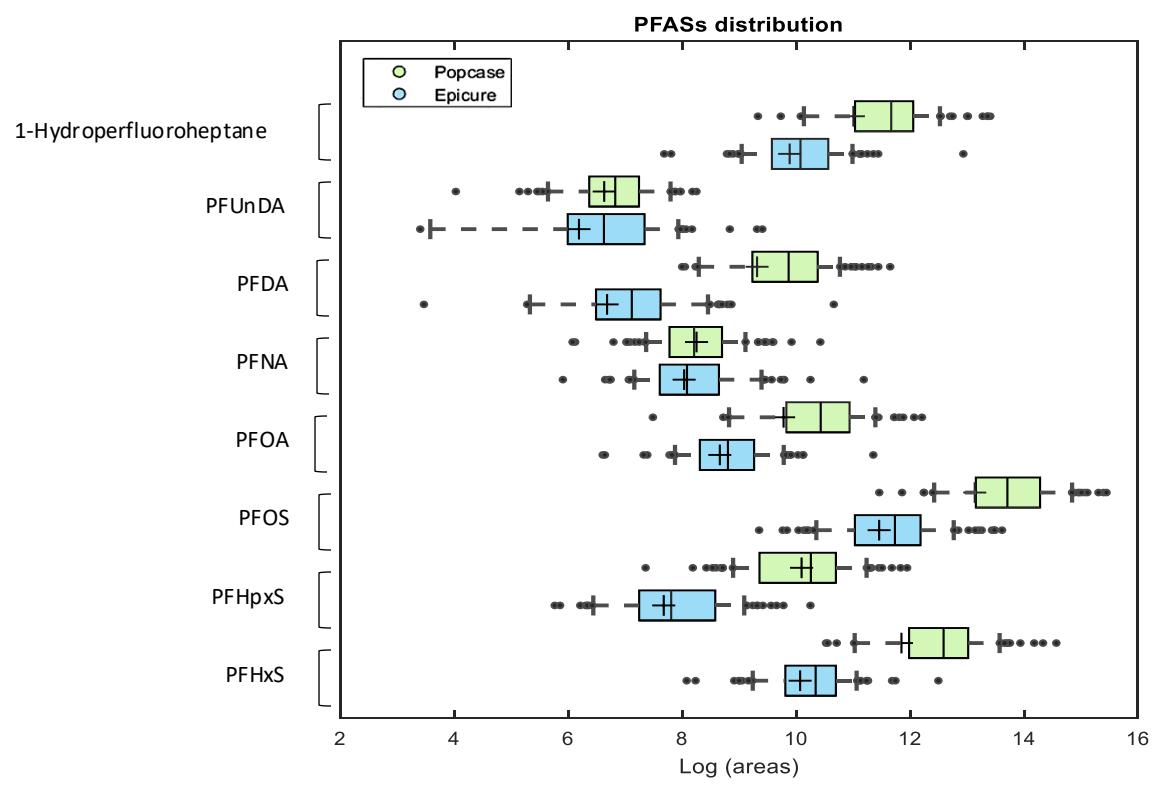


# Résultats préliminaires : POPCASE

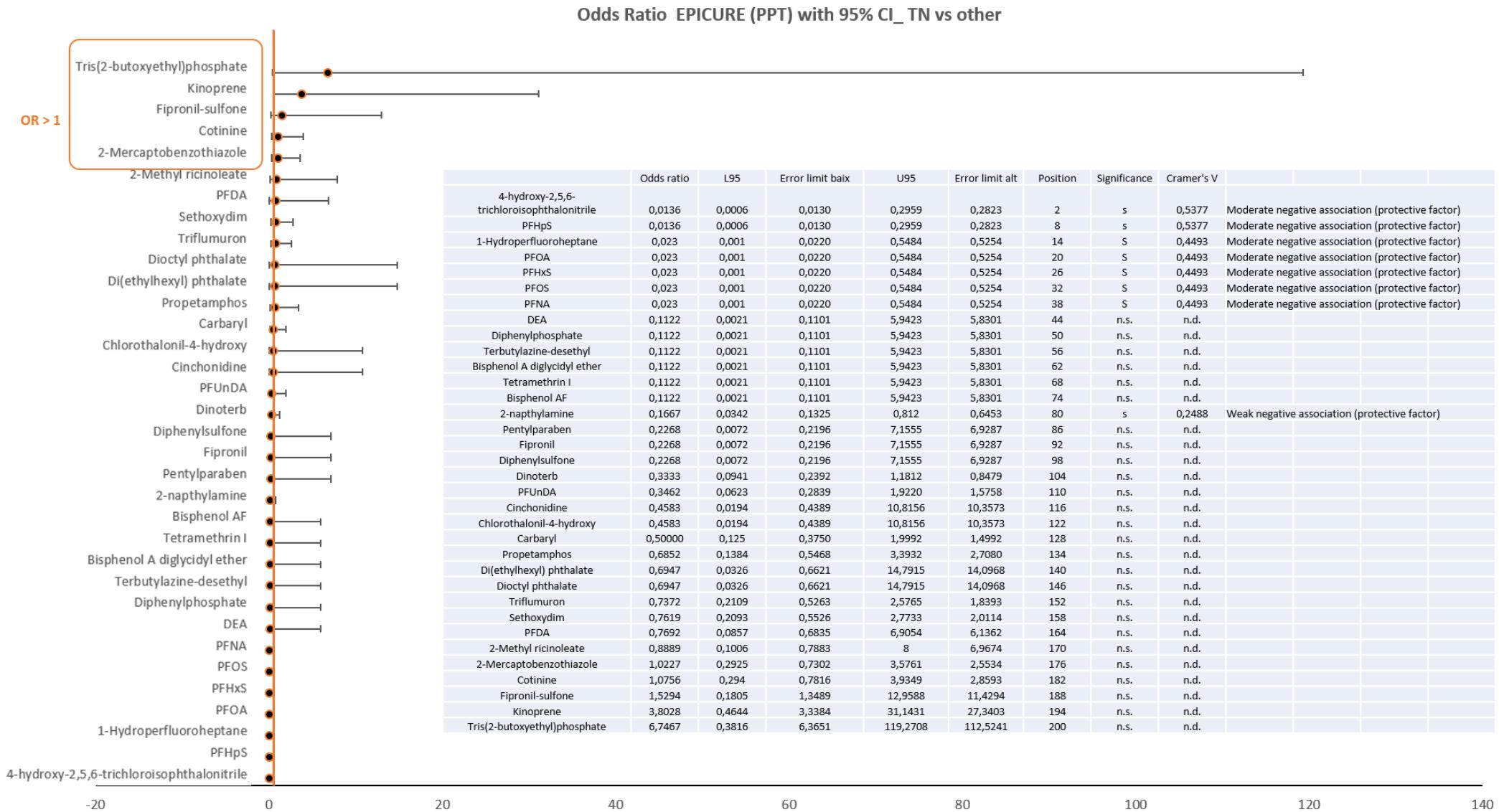


No differences among the levels of chemicals depending on geographic locations

# Preliminary data: POPCASE vs EPICURE

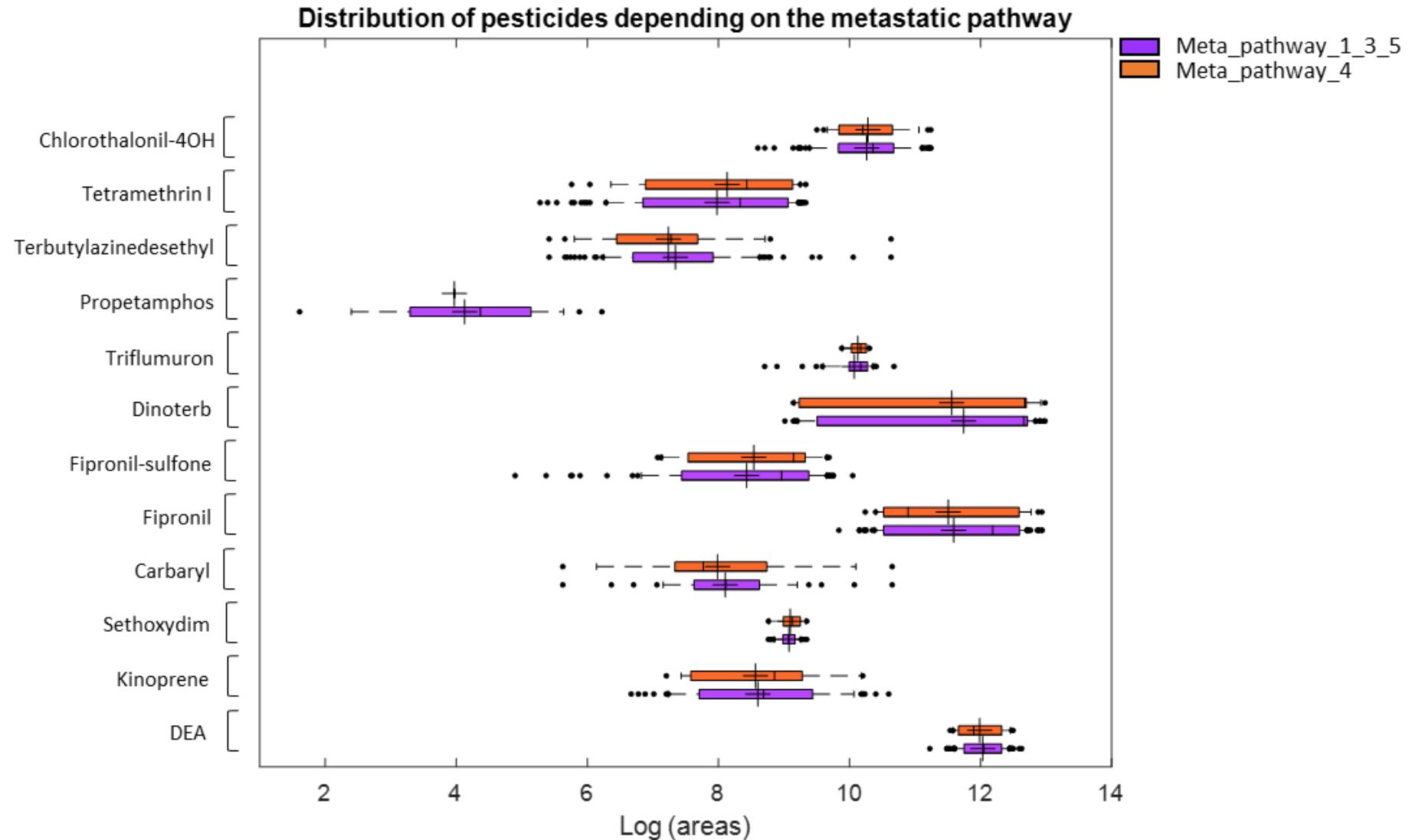


# Cancer triple négatif et exposome chimique (n=16)



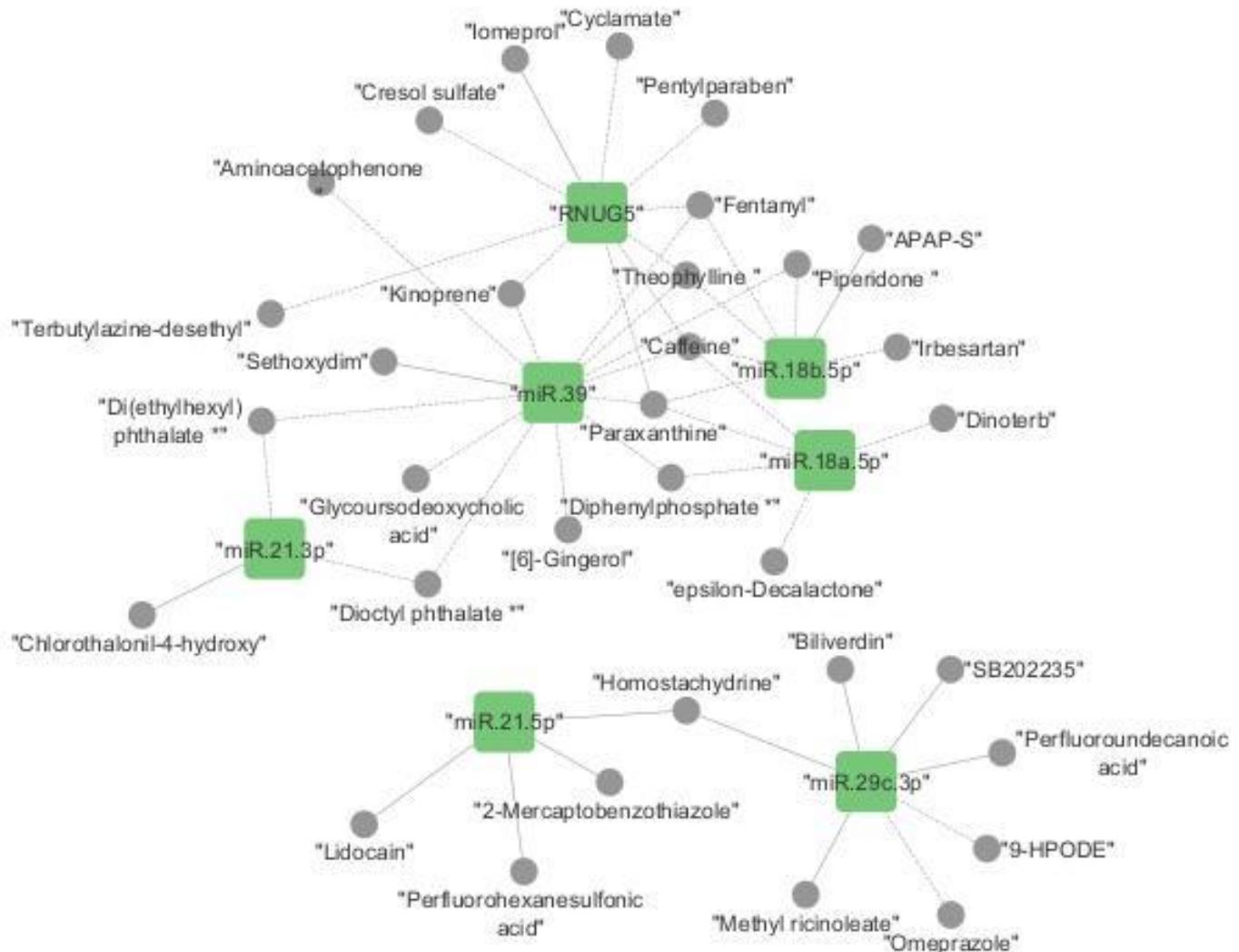
# Parcours de rechutes

Rechute cancer métastatique vs. cancer métastatique d'emblée



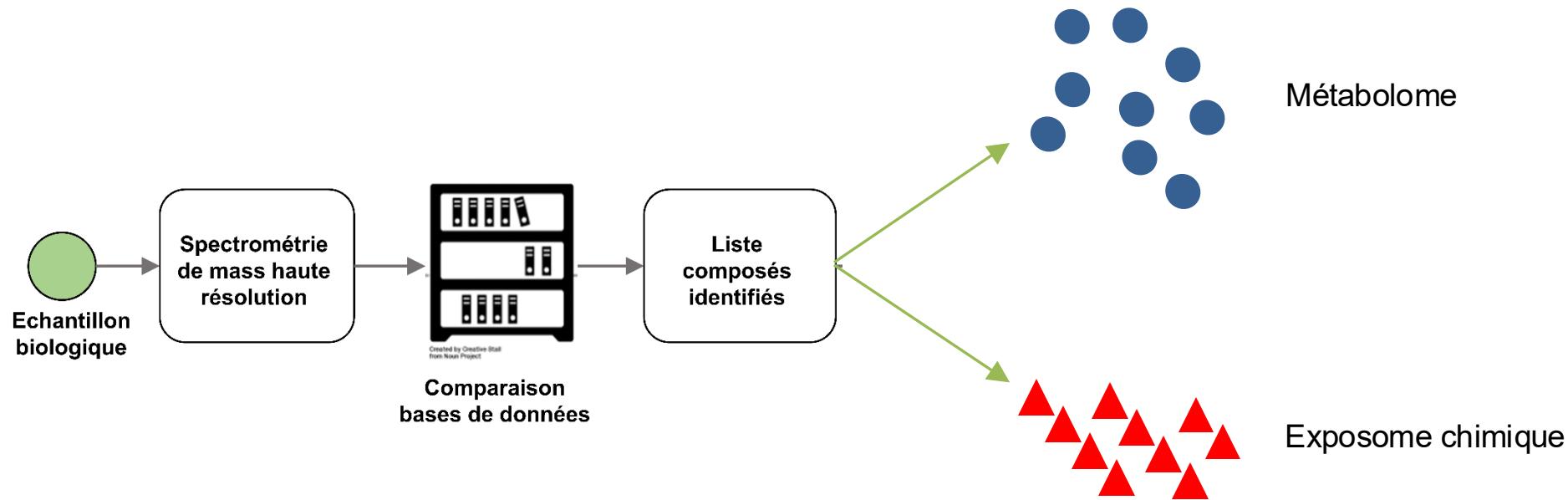
# Cancer aggressiveness: relationships between miRs and chemical exposome

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



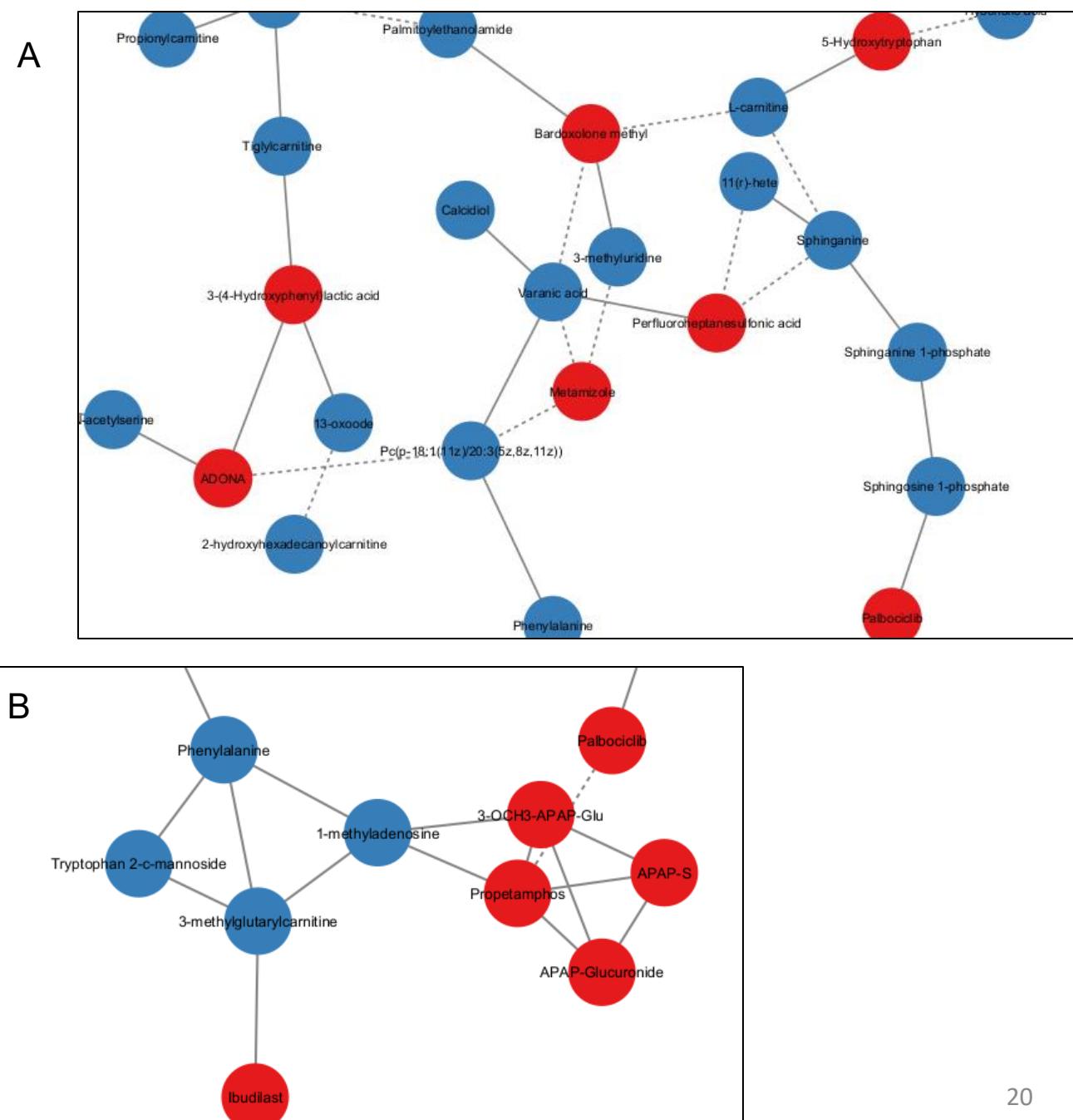
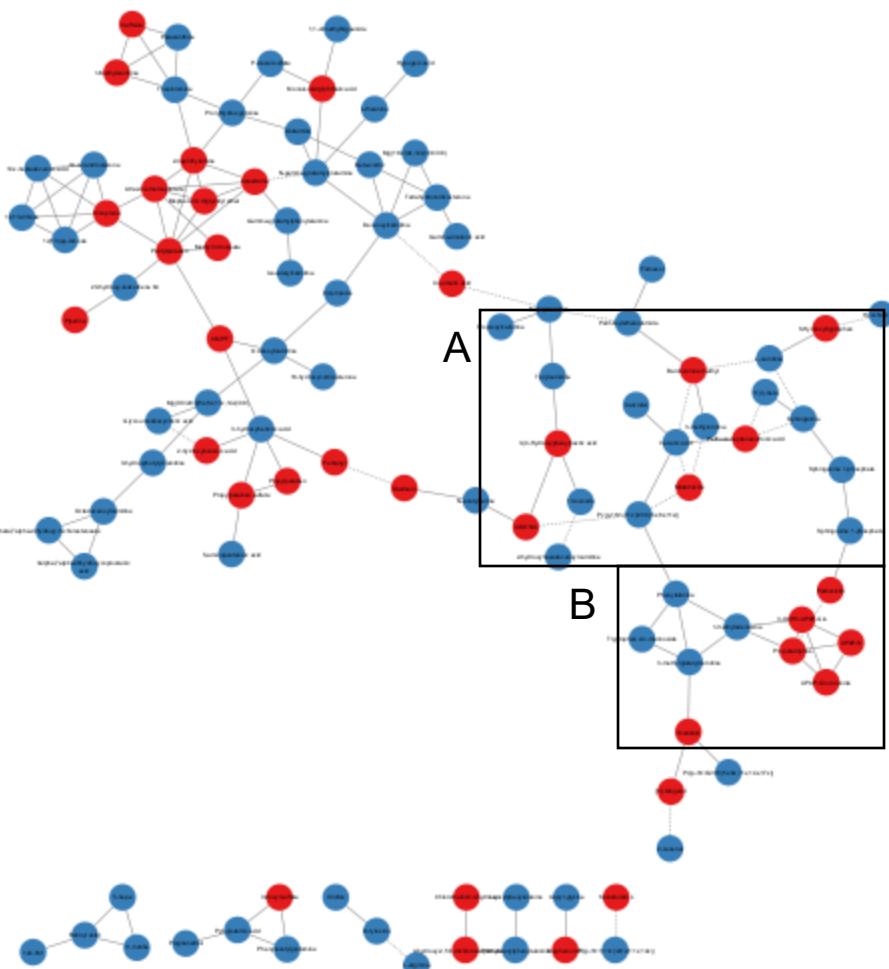
Estimates and 95% CI were obtained with general linear regression models adjusting for age ( $p < 0.05$ ,  $n=29$ )

# Analyse non-ciblée par LC-HRMS



# Gaussian Graphical model

## Cohorte POPCASE





MINISTÈRE  
DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE

Liberté  
Égalité  
Fraternité

BIO MONITORING

ANALYTICAL TOXICITY RISK IMPROVE CONCENTRATIONS GUIDELINES FETAL PERIODS RECEIVED FORWARDED SCIENTISTS BODY DOSE METALS HYDROCARBONS

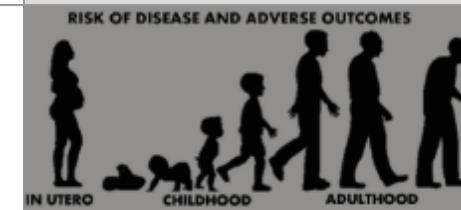
INDUCTIVELY COMMUNICATING POPULATION REPRESENTATIVE EXPOSURE ASSIST PUBLIC CHEMISTRY TIME

LACTATION MILK RECOGNIZED ARSENIC

SCREENING TOXIC GROUP

NOTED BIOLOGICAL PRIORITYZATION

FRANCE exposome



Université  
de Paris

# FRANCE EXPOSOME

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

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

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

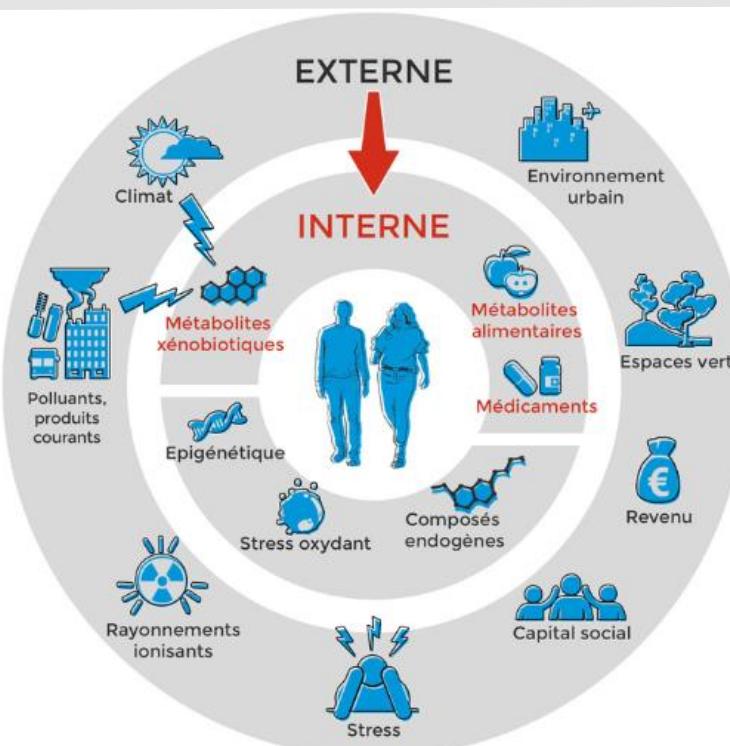
## OBJECTIFS

# 1

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'exosome 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

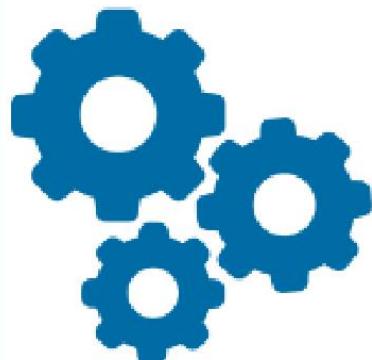
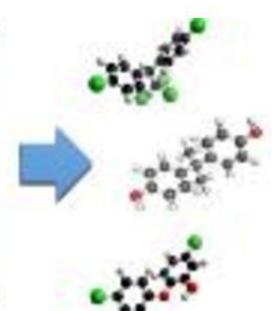
## GÉNÉRATION DE DONNÉES D'EXPOSITION

### Caractérisation des expositions

Ciblé

Suspect  
screening  
(SS)

Non-  
targeted  
screening  
(NTS)



## INTERPRÉTATION DES DONNÉES

### Toxicocinétique expérimentale et modélisation PBTK

Données  
existantes



Nouvelles  
données

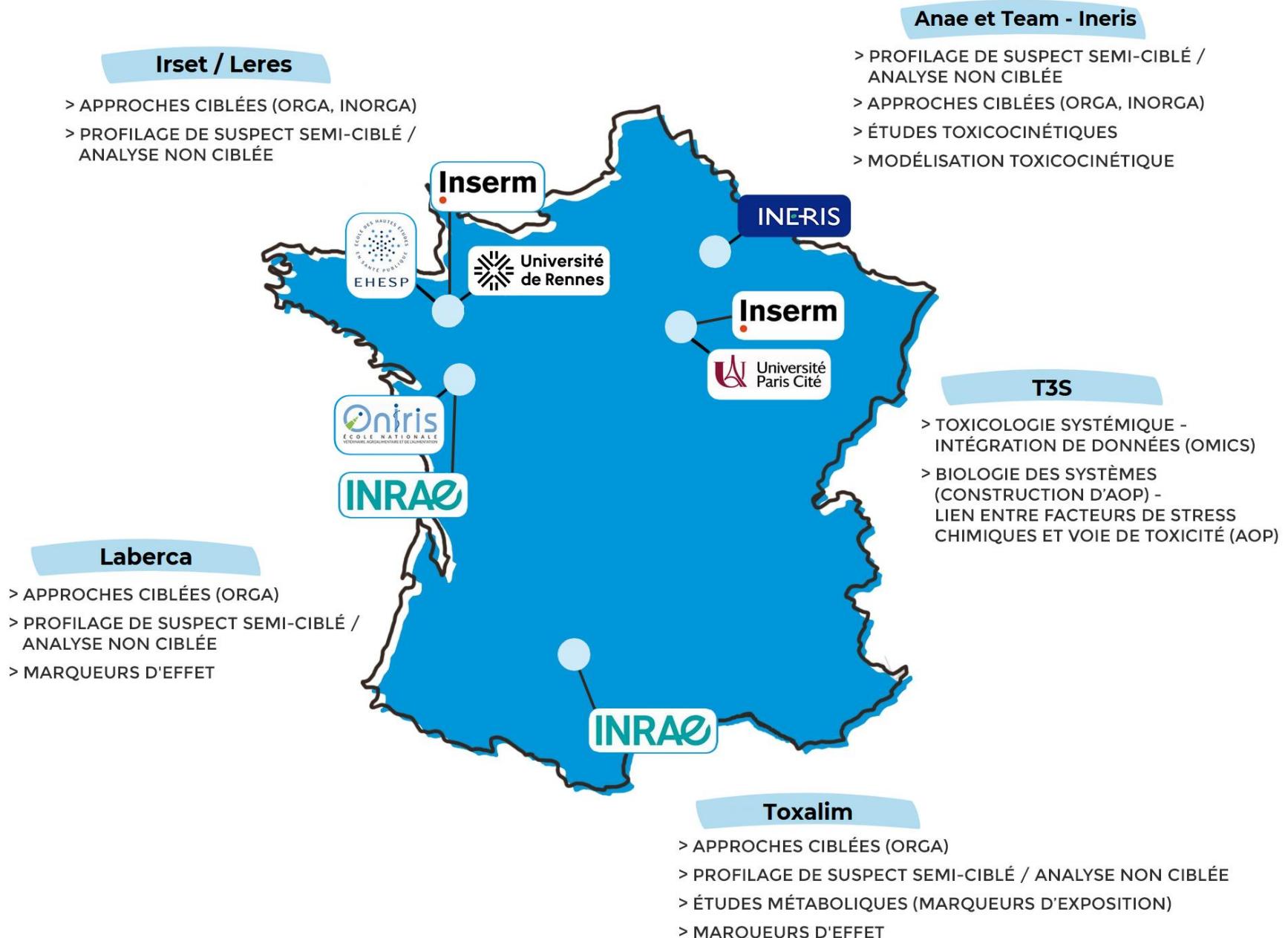
### Toxicologie prédictive

AOPs

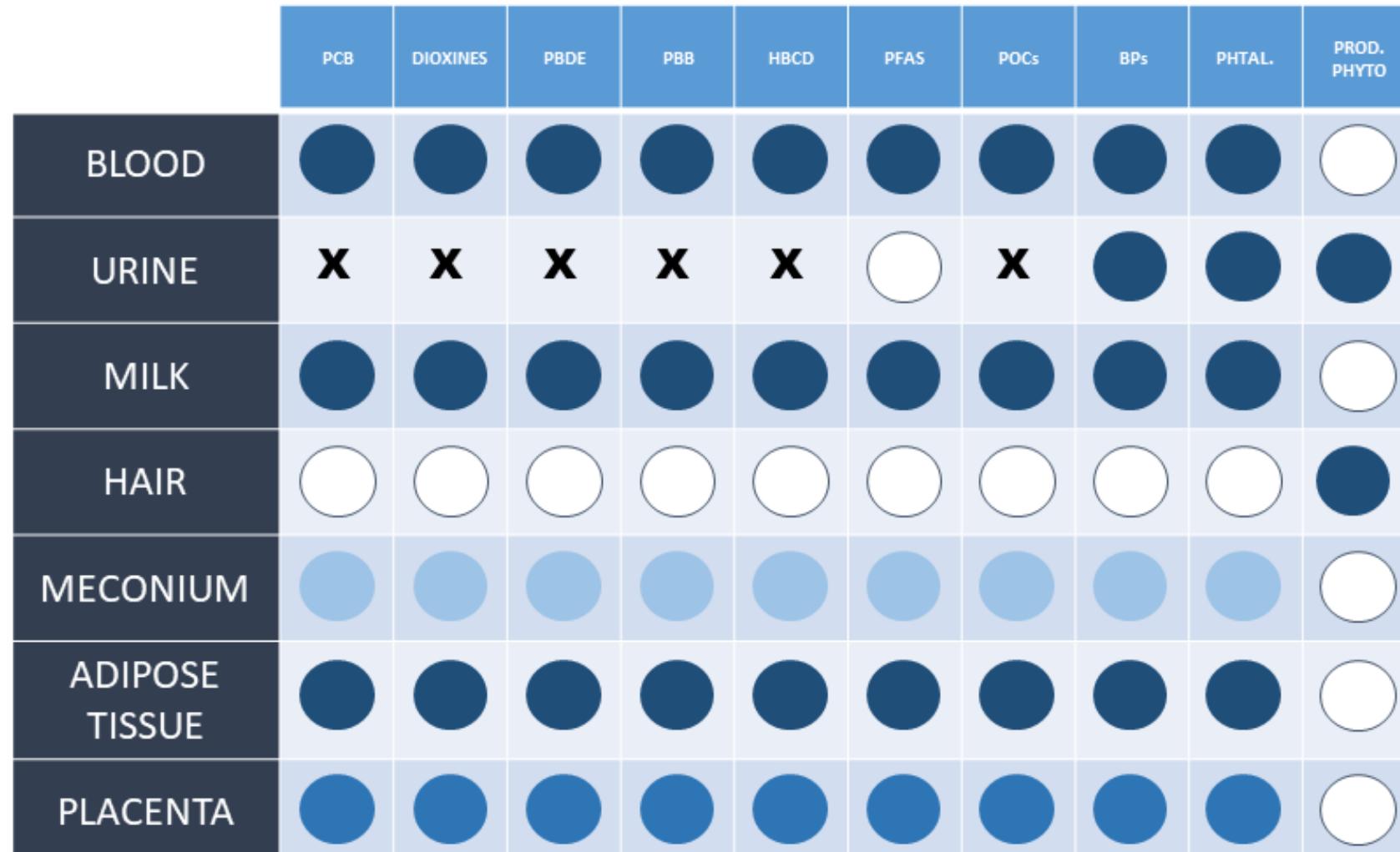


IA

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



# FRANCE-EXPOSOME... Force de frappe analytique.



ANNUAL CAPACITY  
Number of samples

1000-5000

100-1000

1-100

0

# FRANCE-EXPOSOME... Sa projection EU.



## 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.



**MASARYKOVA UNIVERZITA (MU), Czechia, the Coordinator,**  
**UNIVERSITAT WIEN (UNIVIE), Austria,**  
**VLAAMSE INSTELLING VOOR TECHNOLOGISCH ONDERZOEK N.V. (VITO), Belgium,**  
**TERVEYDEN JA HYVINVOIINNIN 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,**  
**UNIVERSITAET 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