

L'exposome, un concept holistique et utile

The exposome, a holistic and useful concept

Robert Barouki, robert.barouki@parisdescartes.fr

Inserm UMR-S 1124, Centre Universitaire des Saints Pères Université Paris Descartes, Paris

Service de Biochimie Métabolomique et Protéomique, Hôpital Necker Enfants malades, Paris

Résumé

L'exposome représente l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine tout au long de la vie. Il comprend les expositions physiques extérieures, le contexte psychologique et social et les régulations du milieu intérieur. Ce nouveau concept englobe en réalité l'ensemble des facteurs de risque d'origine non génétique. De nouvelles méthodologies (comme les méthodes analytiques, les biostatistiques et la bioinformatique) permettent d'aborder, du moins partiellement, les différentes composantes de l'exposome. L'étude de l'exposome implique une analyse intégrée des différents stress en tenant compte des effets à long terme et potentiellement multigénérationnels. Elle sera grandement facilitée par les progrès remarquables de l'épigénétique. Ce concept, à présent inscrit dans la loi santé, devrait avoir différents impacts en santé publique ; il permet une approche plus précise de la prévention y compris au niveau individuel, il devrait modifier les principes de la réglementation actuellement fondée sur une sectorisation par source ou par facteur de stress (air, eau, bruit, substances prises individuellement, etc.), et plus généralement susciter le développement de recherches multidisciplinaires et impacter ainsi nos approches pédagogiques.

Summary

The exposome represents the totality of exposures an individual is subject to from conception to death. It includes external physical exposures, psychological and social environment as well as internal regulations. In fact, this new concept encompasses all risk factors that are not genetic. New methodologies (such as analytical methods, biostatistics and bioinformatics) allow us to at least partially address the different components of the exposome. Exposome studies require an integrated analysis of different stresses taking into account long term and possibly multigenerational effects. This will be made possible by the impressive progress made in epigenetics . This concept which is now included in the French health law, is expected to have a variety of impacts on public health; it allow a more precise prevention including at the individual level, it should change current regulatory principles which are organized by source or by stress factor (air, water, noise, specific substances, etc.) and, more generally, it should promote the development of multidisciplinary research and thus impact educational approaches.

Mots clé: environnement et santé, prévention, biomarqueurs, médecine systémique

Key words : environment and health, prevention, biomarkers, systems medicine

Abréviations: PE (Perturbateurs endocriniens); DOHaD (Developmental Origin of Health and Disease); OMS (Organisation Mondiale de la Santé); REACh (Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals); AOP(Adverse Outcome Pathway)

1. L'exposome, un nouveau concept

Lorsque Chris Wild, Directeur du Centre International de Recherche sur le Cancer introduit le concept d'exposome en 2005, il ne s'attendait sans doute pas au succès que ce concept allait connaître par la suite et sans doute n'envisageait-il pas que ce terme puisse rentrer dans l'article premier de la loi de santé française en 2016. D'ailleurs, son article a été publié dans une revue de cancérologie très spécialisée et plusieurs années se passèrent sans que cette idée ne fut reprise par le monde de la recherche [1]. Puis, au bout de quelques années, les instances de recherche américaines et européennes s'y sont intéressées, d'autres auteurs se sont emparés du concept et l'ont enrichi, des appels à projets de recherche ont été lancés de part et d'autre de l'Atlantique [2,3]. Cet engouement peut paraître surprenant parce qu'il ne s'agit pas d'une nouvelle technologie révolutionnaire ni d'un champ disciplinaire nouveau. Il s'agit en réalité d'un concept unificateur qui trace une feuille de route tout en s'appuyant sur des avancées techniques.

L'exposome correspond à l'ensemble des expositions subies par un individu ou une population durant sa vie entière. Ce concept embrasse une vision réellement multidimensionnelle de la relation entre environnement et santé. D'abord il met en valeur le rôle de l'environnement comme complément du génome et comme déterminant du bien-être et de la santé de l'homme et notamment les expositions de nature chimique, physique ou biologique. Mais il va bien au-delà puisqu'il englobe aussi le contexte psychologique et socio-économique (figure 1). Ainsi, l'environnement est vu à la fois sous son angle physique et psycho-social. De plus, ce concept introduit une autre dimension, celle du temps, puisqu'il insiste sur l'importance d'évaluer les expositions tout au long de la vie, dès la conception.

Le concept d'exposome s'est enrichi progressivement de contributions diverses précisant telle ou telle dimension, mais présentant aussi le risque d'une certaine confusion concernant la définition même du terme exposome. Pour éviter cette confusion qui est assez présente dans la littérature et pour spécifier les multiples dimensions du concept, différents types d'exposomes seront distingués dans cette revue.

- **1.1. L'exposome chimique interne.** Certains auteurs comme Rappaport, Smith et Miller [2,3] ont mis en avant ce que l'on peut appeler l'exposome interne, principalement l'exposome chimique. Selon ces auteurs, une caractérisation exhaustive de la composition chimique de liquides biologiques comme le sang intègre un grand nombre d'expositions et fournit une bonne appréciation de l'environnement direct des organes. Ce milieu intérieur subit des

influences multiples : expositions externes bien entendu, mais aussi celles dues aux microbiotes notamment intestinal, aux régulations métaboliques et hormonales physiologiques et pathologiques, aux médicaments, au stress inflammatoire, etc. Des analyses de type métabolomique enrichies de méthodes permettant de détecter des substances exogènes sont utilisées dans ce cas [4,5]. Certains utilisent le terme d'exposomique dans ce contexte pour désigner plus spécifiquement les substances exogènes et les distinguer des métabolites endogènes .

- **1.2.L'éco-exposome.** Ce terme a été proposé dans un rapport rédigé par le National Research council en 2012 (A vision for exposure science in the 21st century, <https://www.nap.edu/read/13507/chapter/5>). Il se réfère à une vision intégrée entre la santé des écosystèmes et la santé humaine. Il met l'accent sur les relations bidirectionnelles entre les populations humaines et les écosystèmes différents. Ces derniers peuvent être la source de facteurs de stress (polluants chimiques, physiques, biologiques) mais aussi une source de bienfaits comme les espaces verts et bleus dans les villes. Par exemple, des efforts de modélisation sont faits pour prédire l'impact des polluants et des nuisances dans les écosystèmes sur l'exposition humaine et par ailleurs, l'impact de l'homme sur la production, la diffusion ou l'élimination de ces polluants. Il s'agit d'un cadre de pensée assez proche de ce qu'on appelle par ailleurs, « ecoHealth » ou « One Health » même si ce dernier terme se réfère souvent aux maladies vectorielles.
- **1.3.L'exposome combinatoire.** On peut classer dans ce chapitre les applications du concept d'exposome mettant l'accent sur la combinaison de facteurs de stress (figure 2). Comme évoqué par Miller, l'objectif est d'analyser les effets de mélanges de substances chimiques et de la combinaisons de leurs effets que l'exposition à ces substances soit simultanée ou différée dans le temps [4]. En réalité, il s'agit là d'un champ d'investigation propre qui a évolué indépendamment du champ de l'exposome et qui a fait l'objet de plusieurs programmes nationaux et européens [6]. Malgré tout, il lui est rattaché dans la mesure où dès le départ le concept d'exposome a été conçu pour intégrer différents stress, y compris des stress chimiques de nature différente. L'autre dimension de cet effort d'intégration est de combiner l'analyse de stress chimiques ou physiques avec des stress sociaux ou psychologiques, comme le préconisent certains épidémiologistes et spécialistes en santé publique. Il en est ainsi de l'étude de populations vivant près de grandes voies de circulation et combinant une situation socio-économique difficile, l'exposition à la pollution atmosphérique, le bruit et souvent un déséquilibre alimentaire [7].

2. Les sources du concept d'exposome

Le concept d'exposome est la résultante de plusieurs développements conceptuels et technologiques apparus quelques temps auparavant.

2.1. L'approche mécanistique. La toxicologie a progressivement évolué vers une approche mécanistique fondée sur une meilleure connaissance de la physiologie et sur une exploration systémique des effets des polluants. De nouveaux paradigmes ont été introduits par l'étude des perturbateurs endocriniens (PE) [8]. Ces composés très divers comme certains pesticides, des plastifiants, des polluants organiques persistants, des médicaments ou tout simplement des molécules naturelles des plantes et des champignons, agissent de manière subtile en perturbant les régulations physiologiques de l'organisme. Leur mode de toxicité est bien différent de toxiques plus directs comme les agents mutagènes et génotoxiques [9]. Certains PE agissent à des doses faibles [8] et leurs effets peuvent ne se manifester que longtemps après l'exposition des organismes, voire sur les générations suivantes.

2.2. La notion de « DOHaD » ou l'hypothèse de Barker. La notion de DOHaD se réfère aux origines développementales de la santé et des pathologies et a été initialement proposée par Barker pour expliquer les effets à long terme des déséquilibres nutritionnels pendant la vie foetale. Grâce à certains chercheurs, elle a depuis été étendue aux effets des expositions précoces à des contaminants et notamment à des perturbateurs endocriniens [10,11]. Ainsi une exposition à ces composés pendant le stade fœtal est susceptible d'engendrer des effets pathologiques à l'âge adulte. C'est ce qu'on appelle une toxicité différée par programmation [10]. Le cas le plus emblématique est celui des du distilbène, puisque le traitement de femmes par ce médicament pendant leur grossesse se traduit par l'apparition de cancers gynécologiques à l'âge adulte chez les filles et des anomalies du système reproducteur chez les filles et les garçons de ces femmes. Il existe aussi des arguments suggérant des effets chez les petits enfants [12]. Expérimentalement, plusieurs études ont montré des effets transgénérationnels des PE dont les mécanismes encore ~~méconnus~~ mal connus sont en cours d'analyse, notamment en ce qui concerne le rôle de l'épigénétique [13,14]. Rappelons que l'on ne peut parler d'effet transgénérationnel que lorsque cet effet est observé à partir de la génération qui n'a pas été directement exposée à l'agent chimique ou l'agent stressant soit sous forme de fœtus soit sous forme de gamète. Ainsi, lorsqu'une souris gestante a été exposée, l'effet est décrit comme étant transgénérationnel à partir de la génération F3. La notion de DOHaD et, avec elle, la priorité des 1000 premiers jours de vie proposée par l'OMS, illustrent bien la dimension temporelle qui est au cœur du concept d'exposome.

2.3. La fin du principe « une substance, un effet ». Une autre préoccupation a révélé la nécessité d'un cadre conceptuel nouveau. L'essentiel des travaux en santé environnement et des réglementations sanitaires a consisté à associer un contaminant, souvent chimique, à un mécanisme toxique et une pathologie. Or ce type de situation (un contaminant, un effet) est rarissime et ne reflète pas la réalité des expositions qui sont souvent multiples et complexes. Même si l'on ne considère que le cadre simple des contaminations chimiques, on peut vite se rendre compte de la difficulté d'appréhender cette question. En effet, nous disposons de tests permettant de mesurer les effets toxiques d'une multitude de composés et éventuellement de mélanges de composés. Mais l'univers chimique est vaste et on peut estimer à plus de 150 000 le nombre de produits chimiques disponibles en quantité suffisantes (en se référant aux déclarations des industriels à l'agence européenne des agents chimiques dans le cadre du protocole REACH¹). Un calcul rapide montre que le nombre de combinaisons possibles à 2, 3, 4 ou n composés est impressionnant et bien au-delà des capacités analytiques. Dans ces conditions, les approches massives et frontales sont impossibles et il faut trouver d'autres moyens qui sont développés par ceux qui s'intéressent à ce que nous avons appelé l'exposome combinatoire [6]. Il s'agit notamment de s'appuyer sur les mécanismes de toxicité qui sont formalisés à présent par des schémas mécanistiques appelés AOP (pour *Adverse Outcome Pathways* ou chemins mécanistiques d'effets toxiques) [15].

3. Les avancées technologiques

Le caractère multidimensionnel de l'exposome impose la recherche de marqueurs capables de le mettre en évidence, notamment dans le cadre d'études de cohortes de patients. C'est ce qui s'est fait dans le cadre de 3 projets européens sur l'exposome, HEALS, HELIX et EXPOSOMICS [15–17][16–18]. Les avancées techniques ont été d'une très grande utilité. D'abord parce qu'il est maintenant possible de doser différents contaminants chimiques avec une spécificité et une sensibilité inégalées. Mais surtout les méthodes appelées « omiques » capables d'évaluer quantitativement le génome (ensemble de la séquence d'ADN), le transcriptome (l'ensemble des ARNm), le protéome (l'ensemble des protéines), le métabolome (l'ensemble des métabolites et des petites molécules) voire l'adductome (l'ensemble des adduits aux protéines ou à l'ADN) fournissent des informations qui intègrent les effets des facteurs d'exposition externes combinés aux facteurs internes [19]. D'autres méthodes à large spectre permettant d'évaluer les marqueurs épigénétiques sont apparues plus récemment et sont très pertinentes pour l'analyse de l'exposome [19–21][20–22]. L'épigénétique recouvre les modifications du contexte génomique, sans changement de séquence, influençant les

¹ Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals (REACH) : règlement européen (2006) qui crée un système unique pour tous les pays d'Union européenne d'enregistrement, d'évaluation et d'autorisation des substances chimiques.

régulations de l'expression génique, héritables et potentiellement réversibles [23]. Elles se distinguent des modifications génétiques qui affectent la séquence de l'ADN. Les marqueurs épigénétiques comprennent la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et l'expression de ~~petits~~ ARN non codants régulateurs. Tous sont évaluables au niveau global ou au niveau régional (gène ou séquences régulatrices). L'ensemble des méthodes « omiques » qui mesurent les taux des différents composants de l'organisme, permet d'avoir une description en termes moléculaires de l'état physiologique à un moment donné.

D'autres méthodes sont aussi très utiles pour évaluer un état physiologique, notamment l'imagerie qui a fait de grands progrès récemment. En termes d'expositions, des avancées ont été réalisées dans le domaine des capteurs ou détecteurs (« sensors ») ambulants capables de mesurer différents contaminants environnementaux, différentes constantes physiques, des données de mobilité, des données géographiques, fournissant ainsi des indicateurs très utiles et très complémentaires des autres marqueurs [24,25]. De plus, il est possible d'intégrer l'ensemble de ces données grâce à des modèles mathématiques et aux approches de biologie systémique [15,26,27].

4. Convergences moléculaires de différents stress

Ce qui est critique dans le concept d'exposome est d'intégrer des facteurs de risques de nature très différente. On peut d'abord se poser la question de notre capacité à le faire ; comment par exemple évaluer la combinaison d'un stress psychologique avec l'exposition à un contaminant chimique ? Cette intégration est devenue envisageable grâce à notre capacité à décrire l'état d'un organisme de manière très détaillée sur le plan moléculaire [19,25]. De plus, les agressions de toute nature (psychologiques, exposition à des contaminants, etc.) se traduisent par une réaction de l'organisme que l'on appelle un stress. Ces stress ont une traduction moléculaire dans l'organisme que l'on peut espérer déceler soit par des techniques traditionnelles soit par les technologies « omiques » et il devient ainsi envisageable d'étudier les interactions entre différents stress en se focalisant sur telle ou telle méthodologie. Pour illustrer ces notions, focalisons nous sur l'épigénétique. L'intérêt pour la toxicité différée des contaminants chimiques ou celle d'autres stress a poussé de nombreux chercheurs à étudier les effets épigénétiques de ces contaminants. En effet, puisque les modifications épigénétiques sont transmissibles d'une cellule mère à une cellule fille, elles pourraient altérer le programme d'expression génique, cette altération ne se révélant que lorsque d'autres conditions physiologiques ou pathologiques sont réunies. Elles pourraient donc expliquer des effets différés et une toxicité par programmation [21,21,22]. Depuis quelques années, de très nombreux exemples existent montrant que des contaminants peuvent modifier différents marqueurs

épigénétiques, notamment la méthylation de l'ADN au niveau des promoteurs des gènes ou l'expression des micro-ARN. Il n'y a donc plus de doute que le stress chimique a des effets épigénétiques. Par ailleurs, d'autres chercheurs ont montré que des stress d'une toute autre nature pouvaient aussi s'accompagner de modifications épigénétiques. Ainsi Moshe Szyf a montré que des individus maltraités pendant leur enfance avaient un profil de méthylation de l'ADN différent de celui d'autres individus, suggérant qu'un stress psychologique pouvait se traduire par un profil épigénétique particulier relativement durable [28,29]. Les conséquences sanitaires ou comportementales de ces modifications ne sont cependant pas connues. Ces travaux montrent que différents stress peuvent conduire à des modifications de l'épigénome et qu'il sera possible en analysant ces marqueurs d'avoir un moyen d'aborder les interactions entre ces stress.

5.Des impacts en santé publique

Plusieurs impacts en santé publique sont attendus du développement du concept d'exposome et des technologies qui lui sont associées. C'est pour cette raison que ce concept est mentionné dans l'article premier de la loi santé et qu'il figure en bonne place dans le plan national santé publique et dans le plan national environnement et santé. Cependant ces impacts doivent encore être précisés.

- Le premier impact pourrait concerner la **réglementation**, notamment celle des produits chimiques. Les réglementations actuelles sont en général fondées sur des expositions ou des substances bien définies et prises individuellement. Il s'agit par exemple de la qualité de l'air, de la qualité de l'eau, du bruit, de telle ou telle substance chimique, etc., et, en général, il n'y a pas d'analyse intégrée. Le concept d'exposome implique d'avoir une telle vision. Par exemple, le bruit peut être associé à la pollution de l'air et à des conditions socio-économiques difficiles. Dans le milieu du travail, il peut être associé à la contamination chimique ou à des horaires décalés. C'est dans le domaine de la prise en compte des mélanges de substances chimiques que ce concept intégrateur verra ses premières applications réglementaires [6]. Plusieurs agences y travaillent actuellement. L'autre implication est que l'on s'efforce pour chaque réglementation à considérer l'exposome global comme source d'interaction ou de biais.
- L'autre impact concerne les **populations vulnérables** puisque l'exposome propose une vision d'ensemble et intègre la source de vulnérabilité avec les autres expositions que peut subir un individu et qui peuvent aggraver voire provoquer une condition pathologique. Ces vulnérabilités peuvent être d'origine génétique, développementale, alimentaire, ou liée à des pathologies associées ou à des conditions socio-économiques particulières [10,11].

- L'exposome a aussi un impact en termes de **communication** et de la diffusion de messages de santé publique. En effet ces messages sont souvent sectorisés : nutrition (5 fruits et légumes, poissons, etc.), toxiques (pesticides, métaux lourds, comportement). Or ces messages peuvent être contradictoires (légumes et pesticides par exemple). Une vision plus intégrée donnerait plus de crédibilité à ces messages.
- Au-delà des populations, les travaux sur l'exposome peuvent avoir un impact au niveau **individuel**. Les techniques aujourd'hui disponibles permettent à un individu d'explorer les expositions qu'il pourrait subir grâce à des capteurs capables de détecter les particules, des substances chimiques, le bruit, les irradiations, ... En théorie, il est aussi possible d'explorer l'exposome chimique interne bien que l'interprétation de ces données demeure aujourd'hui hasardeuse. Les développements technologiques associés à l'exposome permettent aujourd'hui de se rapprocher d'une prévention précise et informée [19,30,31]. Il est bon de rappeler que dans la définition initiale de la médecine de précision, la notion de prévention est bien présente (<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/definition>).

6. Du champ pour la recherche

Des efforts de recherche sont faits pour répondre à la question des expositions simultanées à différents stress. Mais il ne faut pas oublier le facteur temps. Il est possible, voire probable, que des expositions successives ne soient pas équivalentes à une exposition simultanée. De même, l'ordre des expositions peut avoir son importance. Ainsi, la combinatoire des expositions, outre la dimension représentée par sa composition, a une dimension temporelle encore difficile à évaluer. De nombreux exemples montrent l'existence de fenêtres développementales critiques pour la susceptibilité à certaines expositions qui dépendent également du sexe, de l'âge et du statut hormonal. La complexité d'une question comme celle des expositions multiples nécessite des concepts nouveaux, de nouvelles méthodologies mais aussi une capacité de modélisation mathématique. Elle est éminemment multidisciplinaire et elle nécessite des efforts à l'échelle internationale aussi importants que ceux du génome humain, du cerveau humain, du climat, etc. C'est un grand et beau défi pour la recherche.

Légendes des figures

Figure 1 : l'exposome et le génome contrôlent les voies biologiques et conditionnent ainsi les mécanismes physiopathologiques.

Figure 2 : la combinatoire des expositions. Ce schéma est focalisé sur la contamination chimique. Il montre les différentes sources possibles qui peuvent se cumuler et impacter la dose interne retrouvée notamment au niveau sanguin. La répartition des contaminants et de leurs métabolites dans les tissus cibles pourrait expliquer en partie la toxicité observée.

Aucun conflit d'intérêt

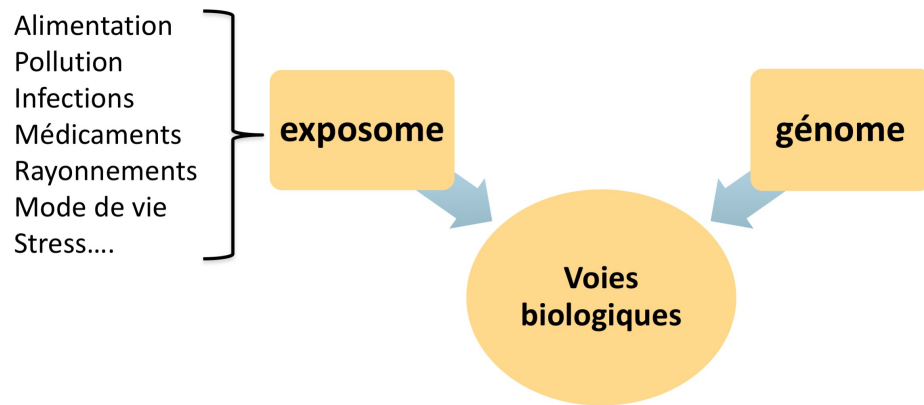
Financement : Inserm, Université Paris Descartes, FP7 (Heals), H2020 (HBM4EU et HERA).

Références

- [1] C.P. Wild, Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 14 (2005) 1847–1850. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0456.
- [2] S.M. Rappaport, M.T. Smith, *Epidemiology. Environment and disease risks, Science.* 330 (2010) 460–461. doi:10.1126/science.1192603.
- [3] K.K. Dennis, S.S. Auerbach, D.M. Balshaw, Y. Cui, M.D. Fallin, M.T. Smith, A. Spira, S. Sumner, G.W. Miller, The Importance of the Biological Impact of Exposure to the Concept of the Exposome, *Environ. Health Perspect.* 124 (2016) 1504–1510. doi:10.1289/EHP140.
- [4] B.I. Escher, J. Hackermüller, T. Polte, S. Scholz, A. Aigner, R. Altenburger, A. Böhme, S.K. Bopp, W. Brack, W. Busch, M. Chadeau-Hyam, A. Covaci, A. Eisenträger, J.J. Galligan, N. Garcia-Reyero, T. Hartung, M. Hein, G. Herberth, A. Jahnke, J. Kleinjans, N. Klüver, M. Krauss, M. Lamoree, I. Lehmann, T. Luckenbach, G.W. Miller, A. Müller, D.H. Phillips, T. Reemtsma, U. Rolle-Kampczyk, G. Schüürmann, B. Schwikowski, Y.-M. Tan, S. Trump, S. Walter-Rohde, J.F. Wambaugh, From the exposome to mechanistic understanding of chemical-induced adverse effects, *Environ. Int.* 99 (2017) 97–106. doi:10.1016/j.envint.2016.11.029.
- [5] S.M. Rappaport, D.K. Barupal, D. Wishart, P. Vineis, A. Scalbert, The blood exposome and its role in discovering causes of disease, *Environ. Health Perspect.* 122 (2014) 769–774. doi:10.1289/ehp.1308015.
- [6] S.K. Bopp, R. Barouki, W. Brack, S. Dalla Costa, J.-L.C.M. Dorne, P.E. Drakvik, M. Faust, T.K. Karjalainen, S. Kephelopoulou, J. van Klaveren, M. Kolossa-Gehring, A. Kortenkamp, E. Lebre, T. Lettieri, S. Nørager, J. Rügge, J.V. Tarazona, X. Trier, B. van de Water, J. van Gils, Å. Bergman, Current EU research activities on combined exposure to multiple chemicals, *Environ. Int.* 120 (2018) 544–562. doi:10.1016/j.envint.2018.07.037.
- [7] S. Deguen, C. Petit, A. Delbarre, W. Kihal, C. Padilla, T. Benmarhnia, A. Lapostolle, P. Chauvin, D. Zmirou-Navier, Neighbourhood Characteristics and Long-Term Air Pollution Levels Modify the Association between the Short-Term Nitrogen Dioxide Concentrations and All-Cause Mortality in Paris, *PloS One.* 10 (2015) e0131463. doi:10.1371/journal.pone.0131463.
- [8] L.N. Vandenberg, T. Colborn, T.B. Hayes, J.J. Heindel, D.R. Jacobs, D.-H. Lee, T. Shioda, A.M. Soto, F.S. vom Saal, W.V. Welshons, R.T. Zoeller, J.P. Myers, Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses, *Endocr. Rev.* 33 (2012) 378–455. doi:10.1210/er.2011-1050.
- [9] R. Barouki, [Endocrine disruptor compounds and new mechanisms of toxicity networks], *Rev. Prat.* 68 (2018) 1069–1074.
- [10] R. Barouki, P.D. Gluckman, P. Grandjean, M. Hanson, J.J. Heindel, Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health, *Environ. Health Glob. Access Sci. Source.* 11 (2012) 42. doi:10.1186/1476-069X-11-42.
- [11] J.M. Balbus, R. Barouki, L.S. Birnbaum, R.A. Etzel, P.D. Gluckman, P. Grandjean, C. Hancock, M.A. Hanson, J.J. Heindel, K. Hoffman, G.K. Jensen, A. Keeling, M. Neira, C. Rabadán-Diehl, J. Ralston, K.-C. Tang, Early-life prevention of non-communicable diseases, *Lancet Lond. Engl.* 381 (2013) 3–4. doi:10.1016/S0140-6736(12)61609-2.
- [12] N. Kalfa, F. Paris, M.-O. Soyer-Gobillard, J.-P. Daures, C. Sultan, Prevalence of hypospadias in grandsons of women exposed to diethylstilbestrol during pregnancy: a multigenerational national cohort study, *Fertil. Steril.* 95 (2011) 2574–2577. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.02.047.
- [13] M.K. Skinner, Environmental stress and epigenetic transgenerational inheritance, *BMC Med.* 12 (2014) 153. doi:10.1186/s12916-014-0153-y.
- [14] C. Junien, P. Panchenko, S. Fneich, L. Pirola, S. Chriett, V. Amarger, B. Kaeffer, P. Parnet, J. Torrisani, F. Bolaños Jimenez, H. Jammes, A. Gabory, [Epigenetics in transgenerational responses to environmental impacts: from facts and gaps], *Med. Sci. MS.* 32 (2016) 35–44. doi:10.1051/medsci/20163201007.

- [15] J.-C. Carvaille, R. Barouki, X. Coumoul, K. Audouze, Linking Bisphenol S to Adverse Outcome Pathways Using a Combined Text Mining and Systems Biology Approach, *Environ. Health Perspect.* 127 (2019) 47005. doi:10.1289/EHP4200.
- [16] L. Maitre, J. de Bont, M. Casas, O. Robinson, G.M. Aasvang, L. Agier, S. Andrušaitytė, F. Ballester, X. Basagaña, E. Borràs, C. Brochot, M. Bustamante, A. Carracedo, M. de Castro, A. Dedele, D. Donaire-Gonzalez, X. Estivill, J. Evandt, S. Fossati, L. Giorgis-Allemand, J. R Gonzalez, B. Granum, R. Grazuleviciene, K. Bjerve Gützkow, L. Småstuen Haug, C. Hernandez-Ferrer, B. Heude, J. Ibarluzea, J. Julvez, M. Karachaliou, H.C. Keun, N. Hjertager Krog, C.-H.E. Lau, V. Leventakou, S. Lyon-Caen, C. Manzano, D. Mason, R. McEachan, H.M. Meltzer, I. Petraviciene, J. Quentin, T. Roumeliotaki, E. Sabido, P.-J. Saulnier, A.P. Siskos, V. Siroux, J. Sunyer, I. Tamayo, J. Urquiza, M. Vafeiadi, D. van Gent, M. Vives-Usano, D. Waiblinger, C. Warembourg, L. Chatzi, M. Coen, P. van den Hazel, M.J. Nieuwenhuijsen, R. Slama, C. Thomsen, J. Wright, M. Vrijheid, Human Early Life Exposome (HELIX) study: a European population-based exposome cohort, *BMJ Open.* 8 (2018) e021311. doi:10.1136/bmjopen-2017-021311.
- [17] M.C. Turner, P. Vineis, E. Seleiro, M. Dijmarescu, D. Balshaw, R. Bertollini, M. Chadeau-Hyam, T. Gant, J. Gulliver, A. Jeong, S. Kyrtopoulos, M. Martuzzi, G.W. Miller, T. Nawrot, M. Nieuwenhuijsen, D.H. Phillips, N. Probst-Hensch, J. Samet, R. Vermeulen, J. Vlaanderen, M. Vrijheid, C. Wild, M. Kogevinas, EXPOsOMICS Consortium, EXPOsOMICS: final policy workshop and stakeholder consultation, *BMC Public Health.* 18 (2018) 260. doi:10.1186/s12889-018-5160-z.
- [18] N. Steckling, A. Gotti, S. Bose-O'Reilly, D. Chapizanis, D. Costopoulou, F. De Vocht, M. Garí, J.O. Grimalt, E. Heath, R. Hiscock, M. Jagodic, S.P. Karakitsios, K. Kedikoglou, T. Kosjek, L. Leondiadis, T. Maggos, D. Mazej, K. Polańska, A. Povey, J. Rovira, J. Schoierer, M. Schuhmacher, Z. Špirić, A. Stajniko, R. Stierum, J.S. Tratnik, I. Vassiliadou, I. Annesi-Maesano, M. Horvat, D.A. Sarigiannis, Biomarkers of exposure in environment-wide association studies - Opportunities to decode the exposome using human biomonitoring data, *Environ. Res.* 164 (2018) 597–624. doi:10.1016/j.envres.2018.02.041.
- [19] R. Barouki, K. Audouze, X. Coumoul, F. Demenais, D. Gauguier, Integration of the human exposome with the human genome to advance medicine, *Biochimie.* 152 (2018) 155–158. doi:10.1016/j.biochi.2018.06.023.
- [20] A. Baccarelli, V. Bollati, Epigenetics and environmental chemicals, *Curr. Opin. Pediatr.* 21 (2009) 243–251.
- [21] P. Vineis, A. Chatziioannou, V.T. Cunliffe, J.M. Flanagan, M. Hanson, M. Kirsch-Volders, S. Kyrtopoulos, Epigenetic memory in response to environmental stressors, *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 31 (2017) 2241–2251. doi:10.1096/fj.201601059RR.
- [22] R. Barouki, E. Melén, Z. Herceg, J. Beckers, J. Chen, M. Karagas, A. Puga, Y. Xia, L. Chadwick, W. Yan, K. Audouze, R. Slama, J. Heindel, P. Grandjean, T. Kawamoto, K. Nohara, Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity, *Environ. Int.* 114 (2018) 77–86. doi:10.1016/j.envint.2018.02.014.
- [23] R. Feil, M.F. Fraga, Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications, *Nat. Rev. Genet.* 13 (2012) 97–109. doi:10.1038/nrg3142.
- [24] M. Loh, D. Sarigiannis, A. Gotti, S. Karakitsios, A. Pronk, E. Kuijpers, I. Annesi-Maesano, N. Baiz, J. Madureira, E. Oliveira Fernandes, M. Jerrett, J.W. Cherrie, How Sensors Might Help Define the External Exposome, *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 14 (2017). doi:10.3390/ijerph14040434.
- [25] D. Schwartz, F. Collins, Medicine. Environmental biology and human disease, *Science.* 316 (2007) 695–696. doi:10.1126/science.1141331.
- [26] K. Audouze, S. Brunak, P. Grandjean, A computational approach to chemical etiologies of diabetes, *Sci. Rep.* 3 (2013) 2712. doi:10.1038/srep02712.
- [27] O. Taboureau, K. Audouze, Human Environmental Disease Network: A computational model to assess toxicology of contaminants, *ALTEX.* 34 (2017) 289–300. doi:10.14573/altex.1607201.
- [28] M. Szyf, Y.-Y. Tang, K.G. Hill, R. Musci, The dynamic epigenome and its implications for behavioral interventions: a role for epigenetics to inform disorder prevention and health promotion, *Transl. Behav. Med.* 6 (2016) 55–62. doi:10.1007/s13142-016-0387-7.

- [29] N. Provençal, M.J. Suderman, C. Guillemin, F. Vitaro, S.M. Côté, M. Hallett, R.E. Tremblay, M. Szyf, Association of childhood chronic physical aggression with a DNA methylation signature in adult human T cells, *PloS One*. 9 (2014) e89839. doi:10.1371/journal.pone.0089839.
- [30] D.S. Wishart, Emerging applications of metabolomics in drug discovery and precision medicine, *Nat. Rev. Drug Discov.* 15 (2016) 473–484. doi:10.1038/nrd.2016.32.
- [31] M.J. Khoury, S. Galea, Will Precision Medicine Improve Population Health?, *JAMA*. 316 (2016) 1357–1358. doi:10.1001/jama.2016.12260.



Sources

