

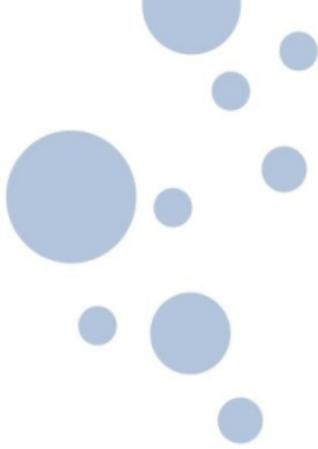
Émergences de nouveaux facteurs de risque liés à l'environnement

Vincent Bessonneau

Directeur du département des sciences en santé environnementale, EHESP

Directeur du LERES, EHESP/IRSET





Contexte

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

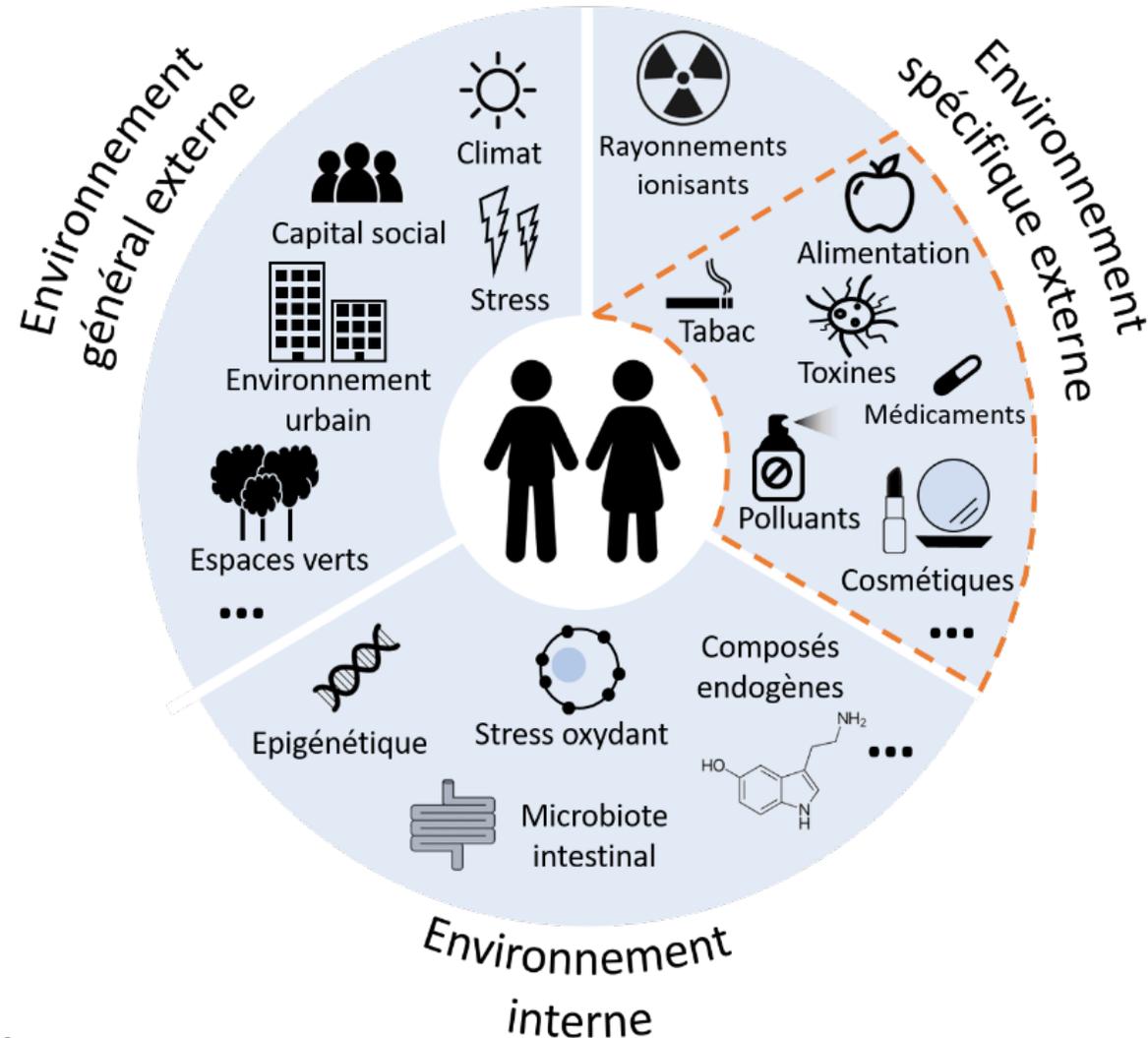
Facteurs de risque connus

- ✓ 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, pas ou peu d'activité physique....)

Une grande proportion de la variation du risque individuel reste inexpliquée

Concept de l'exposome

Prise en compte de l'ensemble des facteurs environnementaux



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.

Expositions aux substances chimiques et risque de cancer du sein

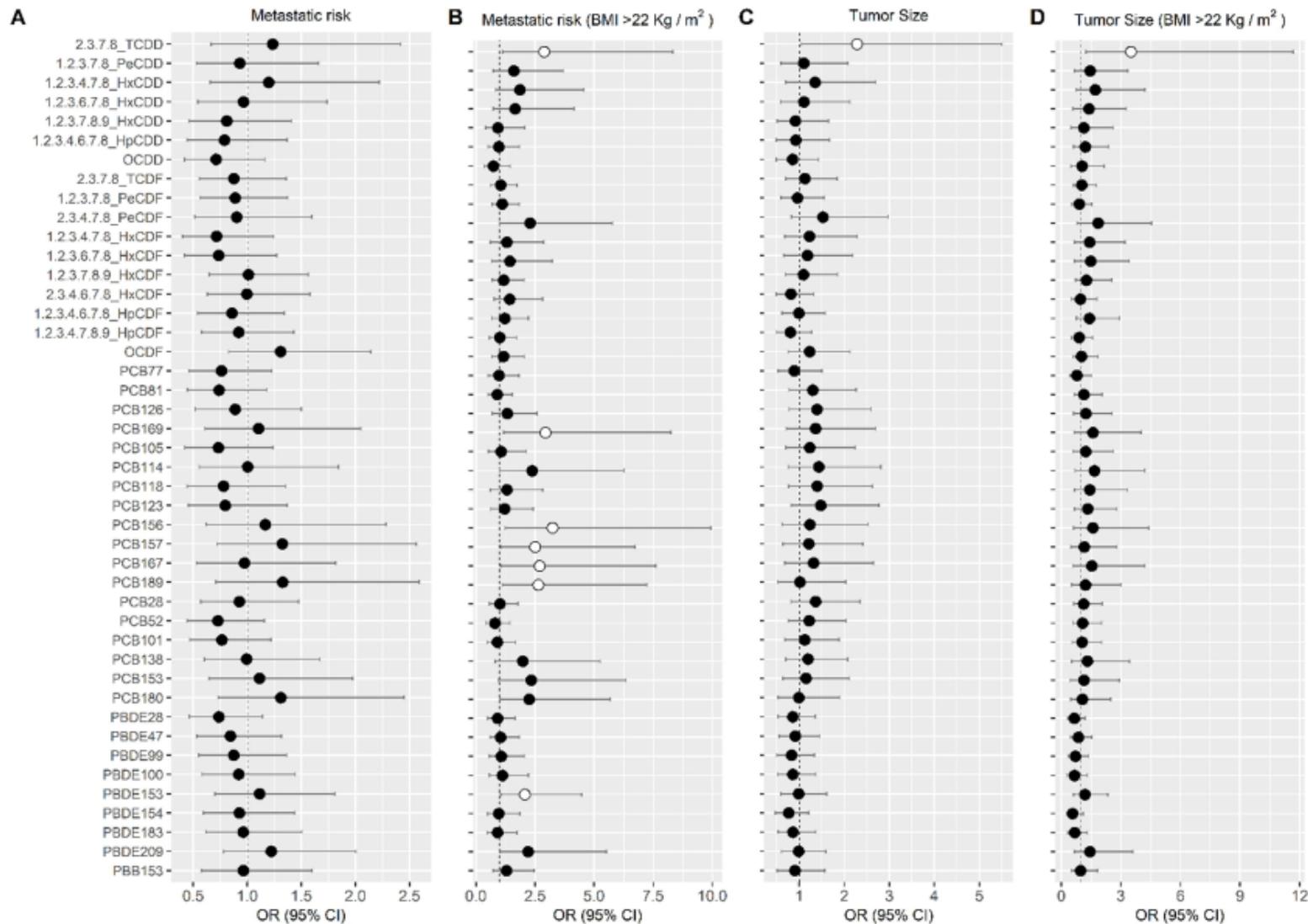
Connaissances épidémiologiques et expérimentales

☐ Exposition aux POP et agressivité du cancer du sein en France (n=91)

☐ Effets des mélanges



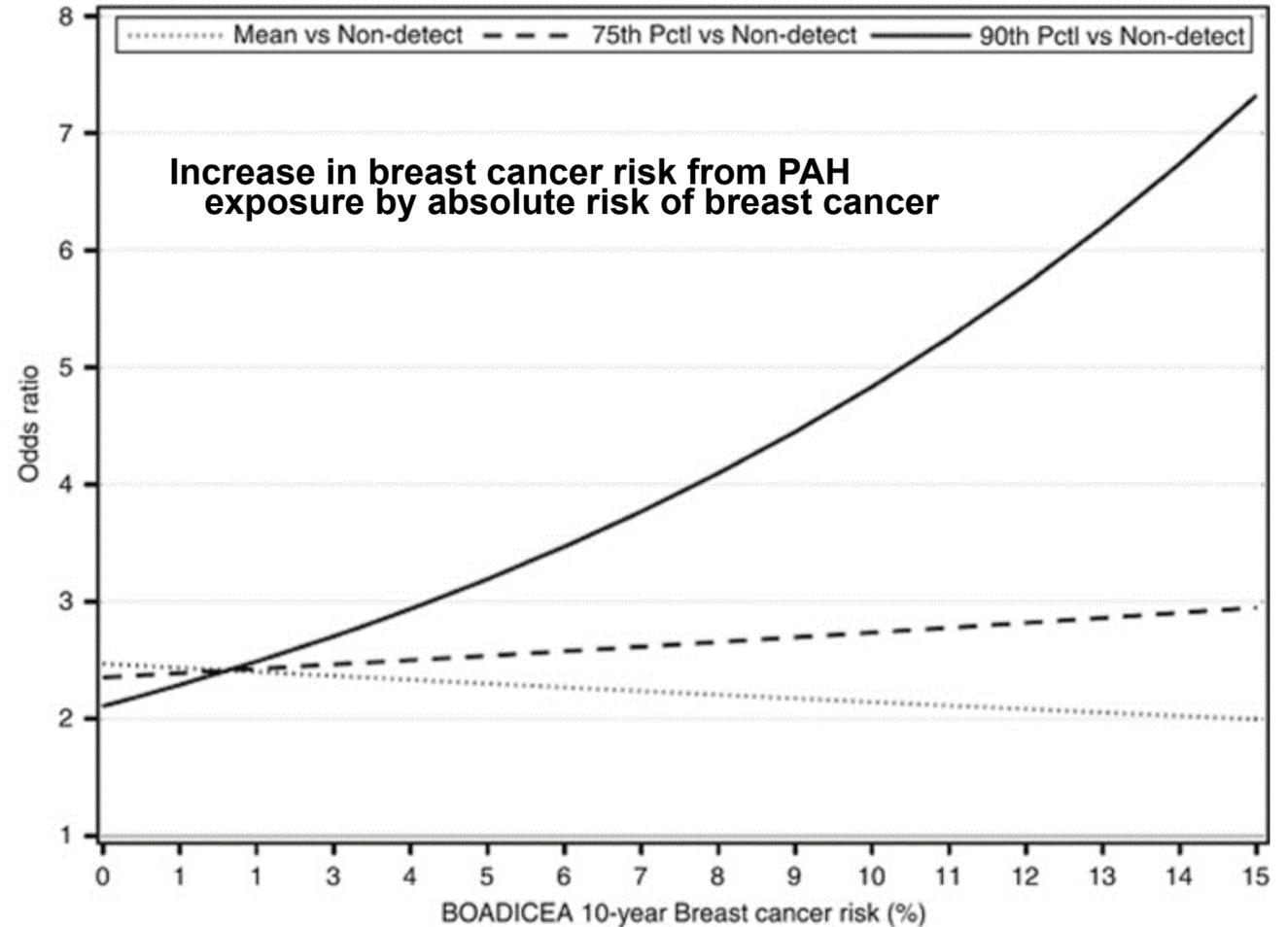
Jean-Philippe ANTIGNAC



Interactions GxE

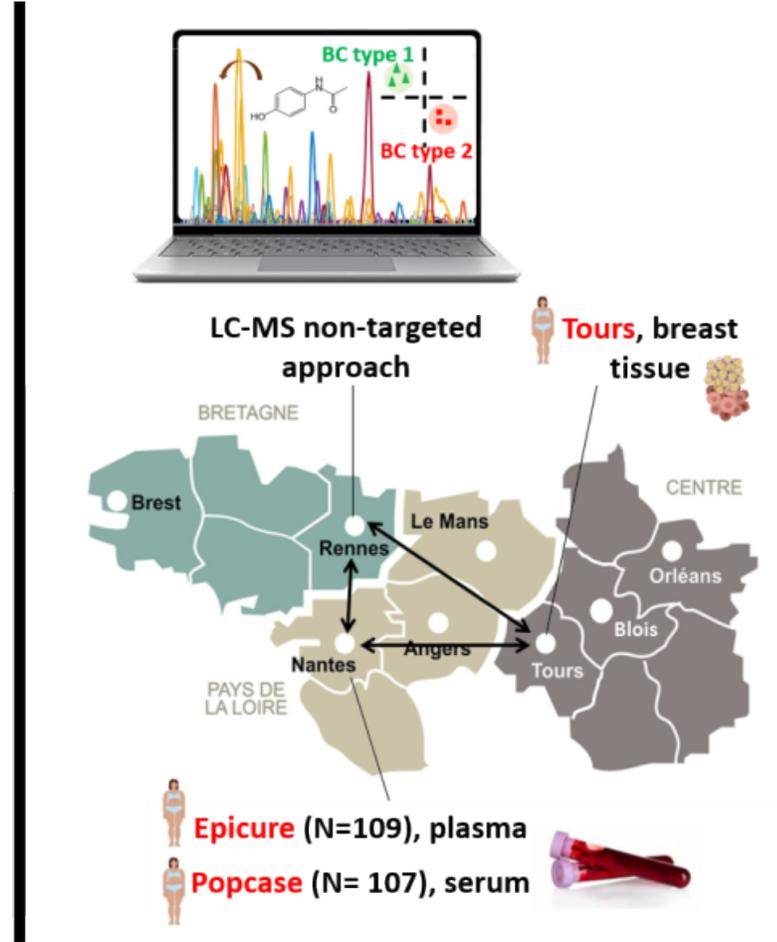
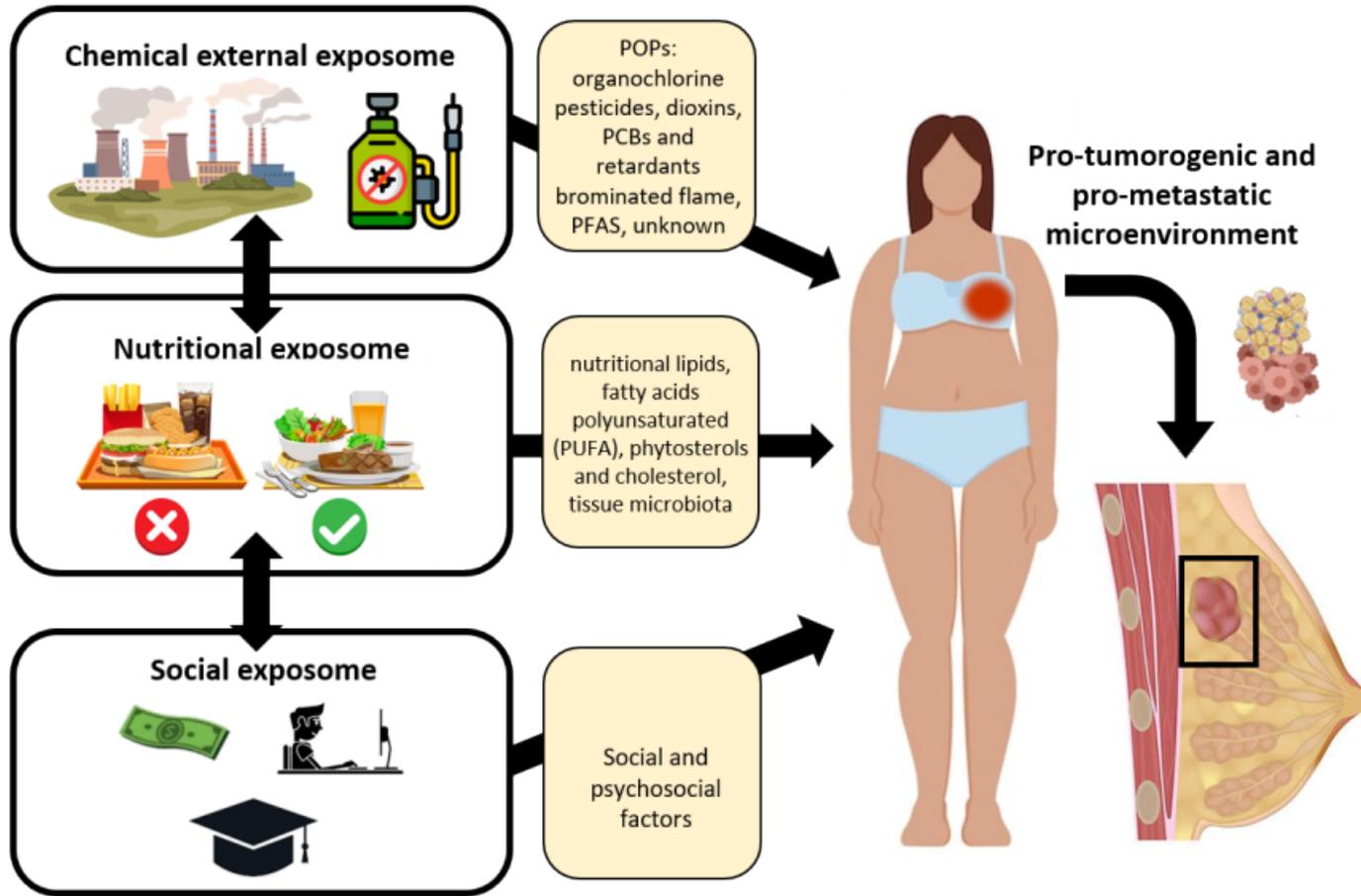
- Phénotype = Gènes (G) + Environnement (E) + GxE

- Risque de cancer du sein et pollution de l'air (HAP) chez des femmes avec ou sans vulnérabilité génétique sous-jacente – Etude cas-témoin (N=80 cas, ratio 1:2) Registre familial cancer du sein (New York)
 - OR=2.04; 95%CI=1.06-3.93 – Absence de risque génétique
 - OR=4.09; 95%CI=1.28-12.13 – Risque génétique

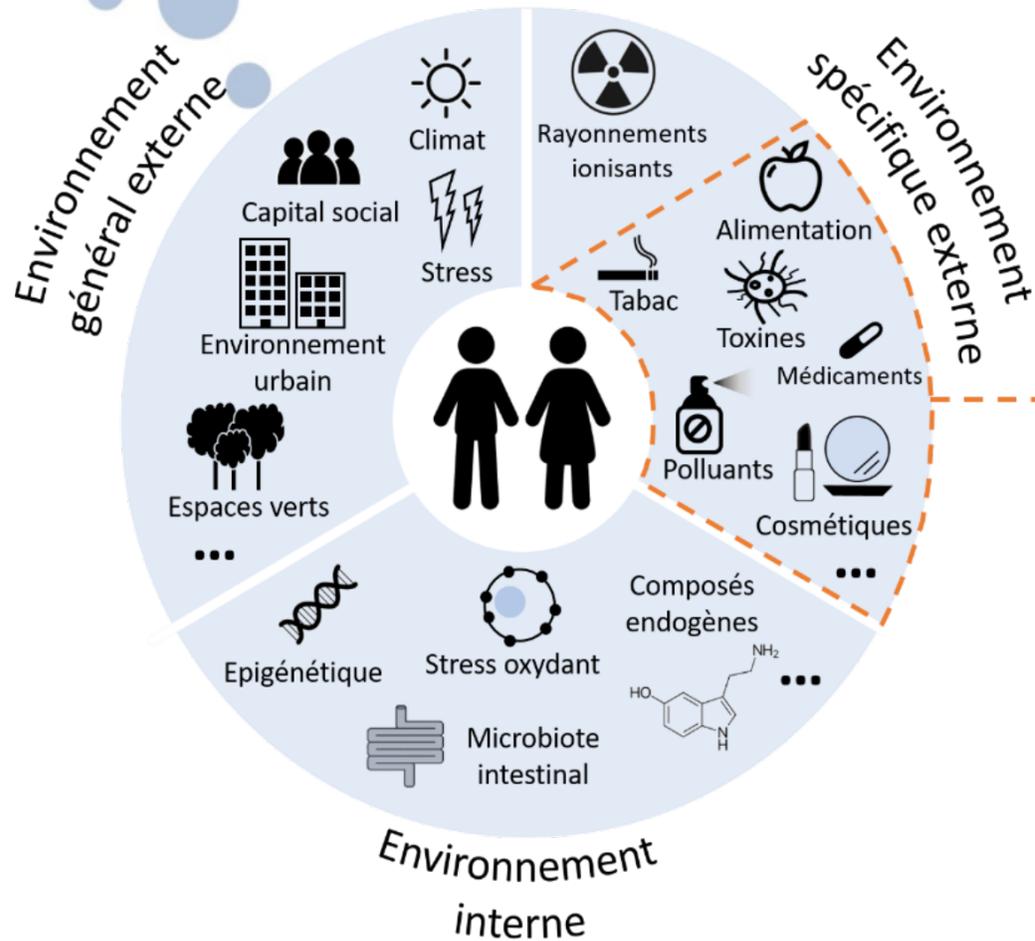


BOADICEA 10-year breast cancer risk	3.4%	10%	15%
Mean vs Non- detect, OR (95% CI)	2.35 (1.13, 4.91)	2.14 (1.00, 4.60)	2.00 (0.71, 5.63)
75th Pctl vs Non- detect, OR (95% CI)	2.48 (1.14, 5.41)	2.74 (1.18, 6.36)	2.95 (0.96, 9.05)
90th Pctl vs Non- detect, OR (95% CI)	2.80 (1.05, 7.46)	4.84 (1.41, 16.5)	7.33 (1.32, 40.6)

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

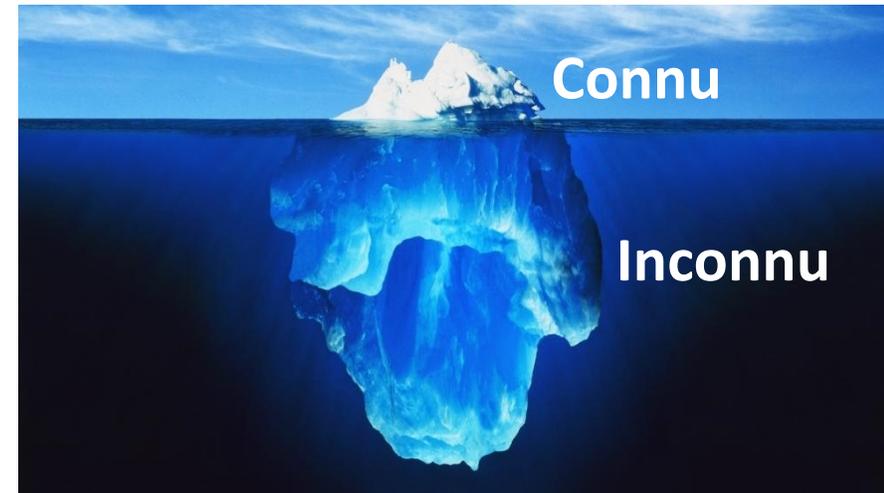


Exposome chimique



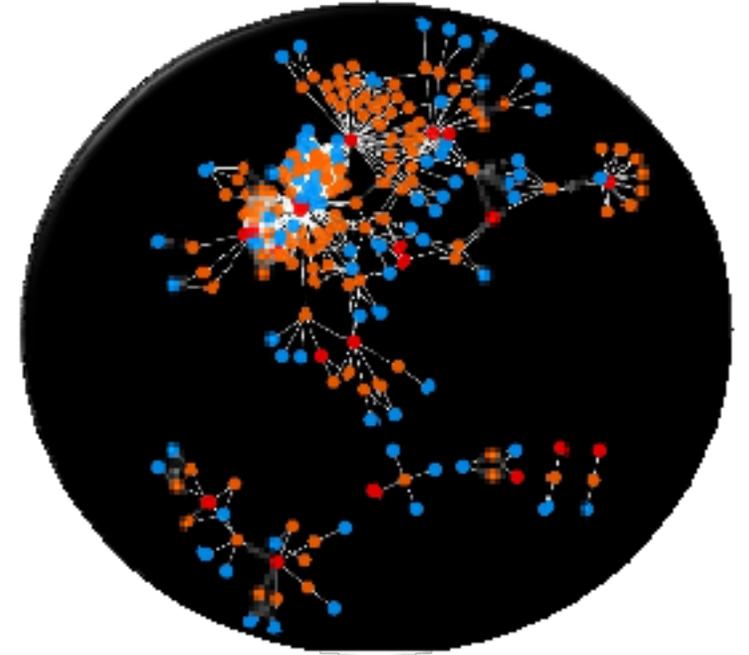
Exposome chimique

- > 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

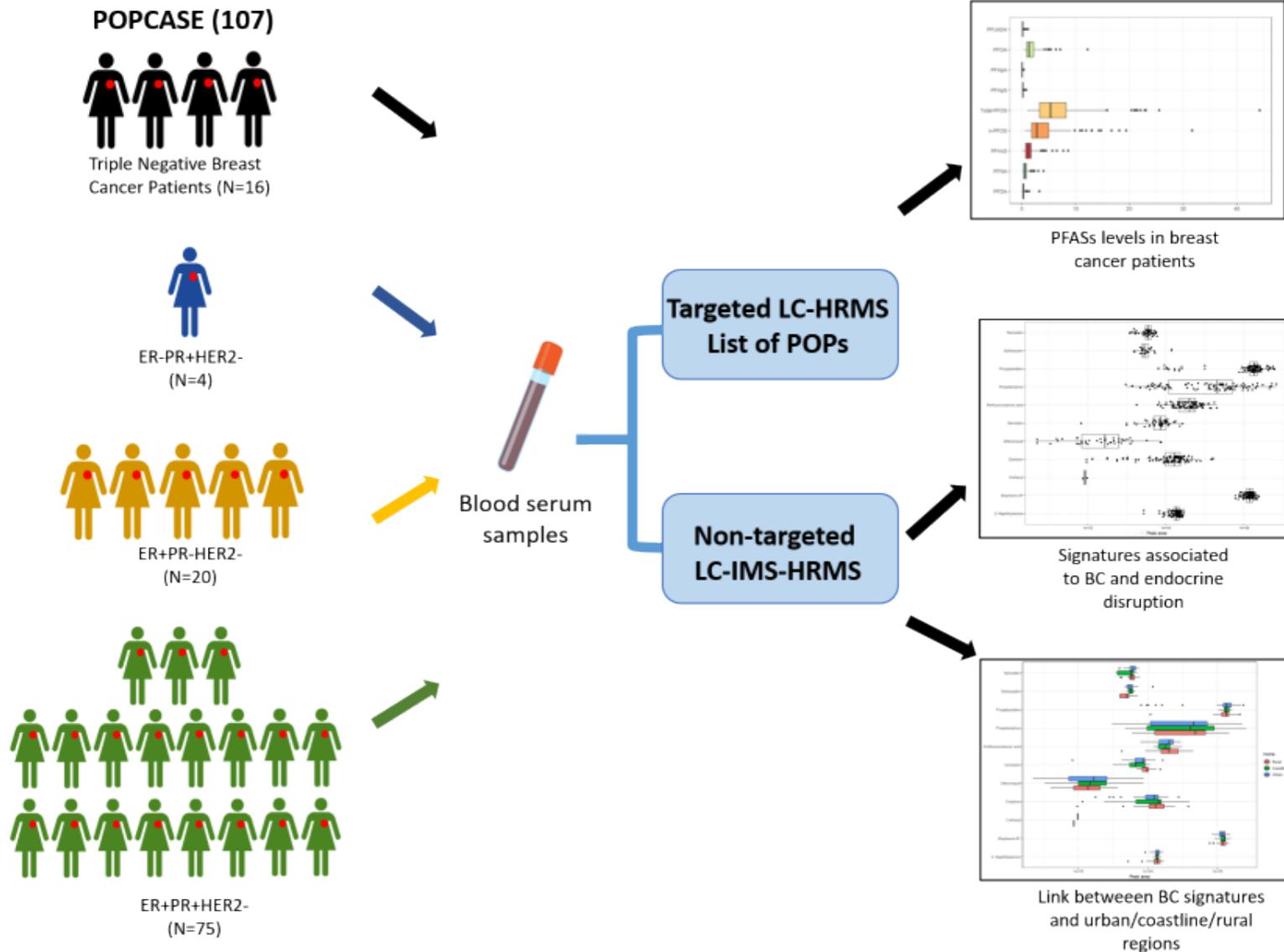


Analyse non-ciblée pour le décryptage de l'exposome chimique

- 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 : POPCASE

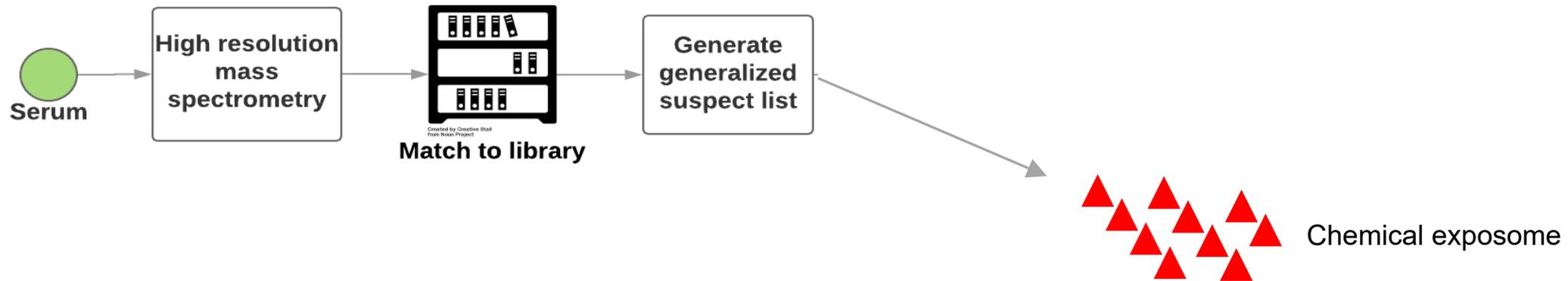


Eva GORROCHATEGUI MATAS
Post-doctoral Fellow



Jeannie Au
MPH Columbia U. NYC

Analyse non-ciblée



Annotations



Precursor mass deviation
Retention time deviation
Isotopic pattern quality
MS/MS score
 Δ CCS



Higher confidence

Lower confidence

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

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



114 confirmed annotations

Exogenous compounds

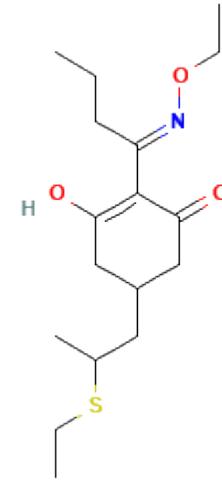
- Environmental pollutants (n=35)
- Tobacco Components (n=1)
- Food additives (n=28)
- Gut-derived components (n=6)
- Personal care (n=6)
- Pharmaceuticals (n=38)

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

Example of annotation



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



Scannotation
AUTOMATED PRE-ANNOTATION

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

~10,000 tentative annotations

Résultats préliminaires : POPCASE

A]

E2 (Estradiol) alteration:

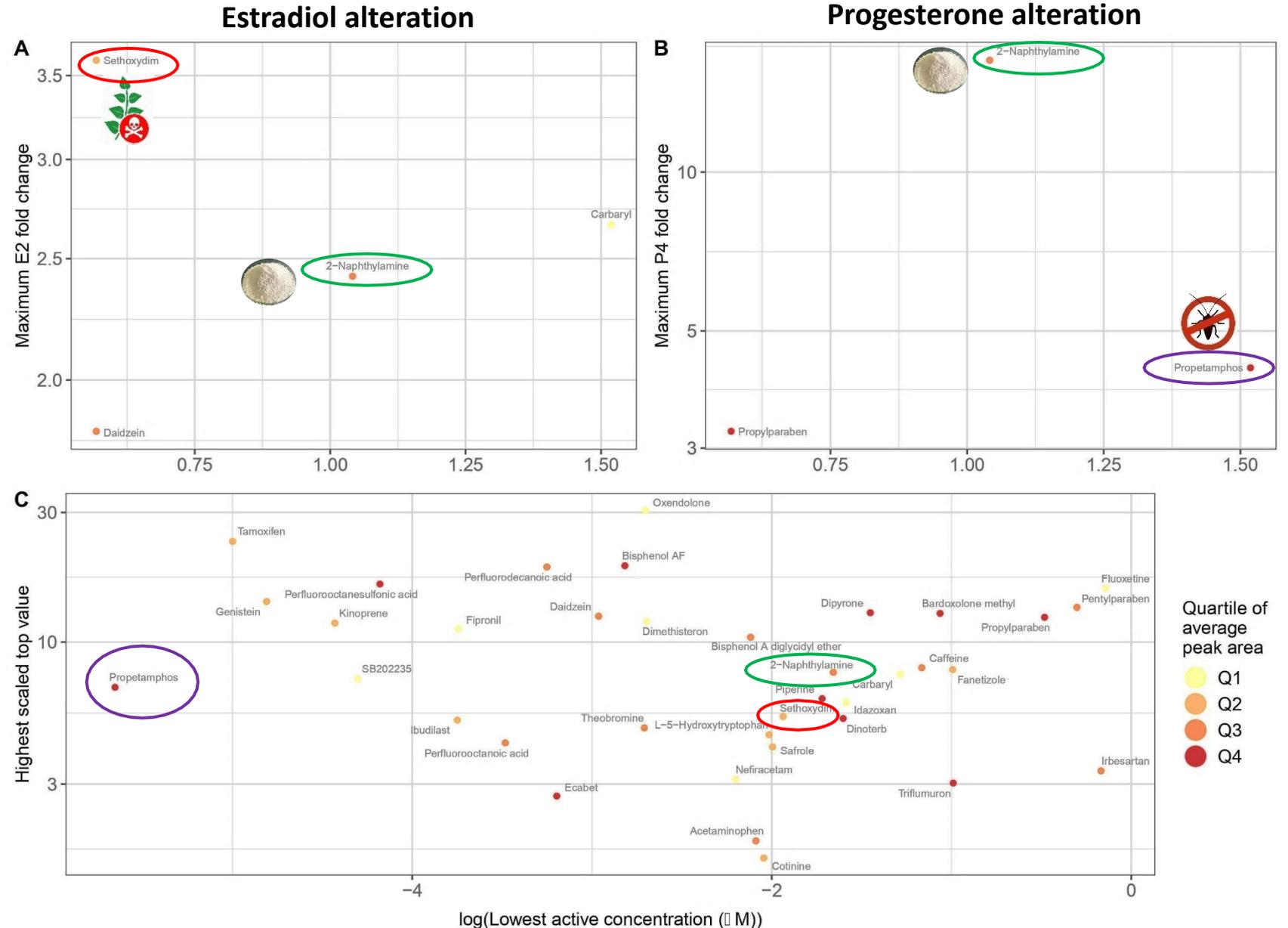
- . Sethoxydim (herbicide)
- . Carbaryl (insecticide)
- . 2-Naphthylamine (intermediate product)
- . Daidzein (isoflavone/soy derivative)

B]

P4 (Progesterone) alteration:

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

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

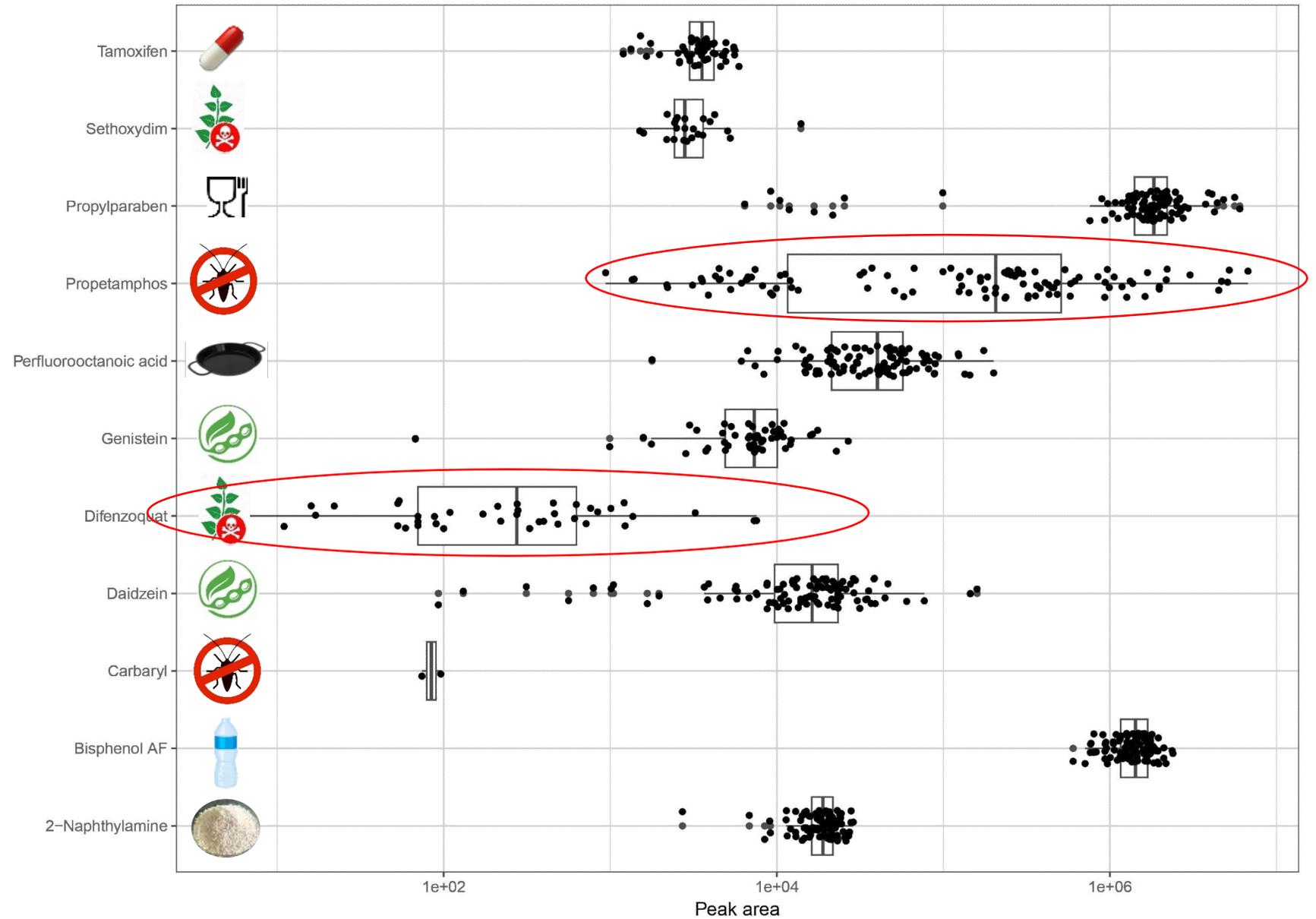


EPA ToxCast program

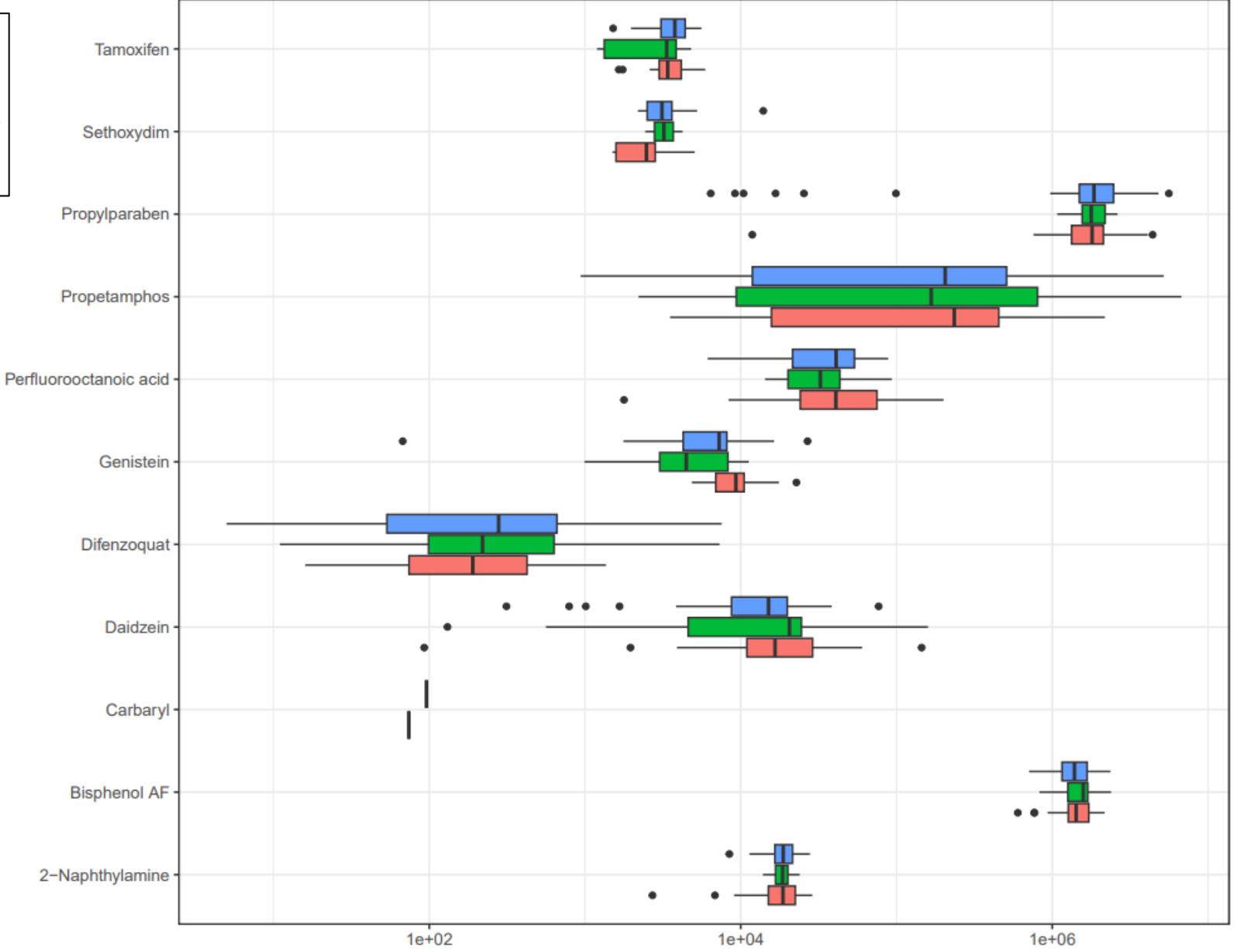
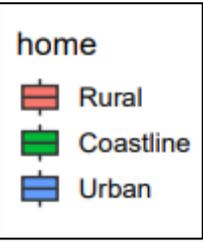
- Increase E2 or progesterone (P4) levels on H295R steroidogenesis assay
- Active on ER receptors
- Active on ≥ 1 EPA ToxCast assay with $AC10^* \leq 1\text{mM}$

Résultats préliminaires : POPCASE

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



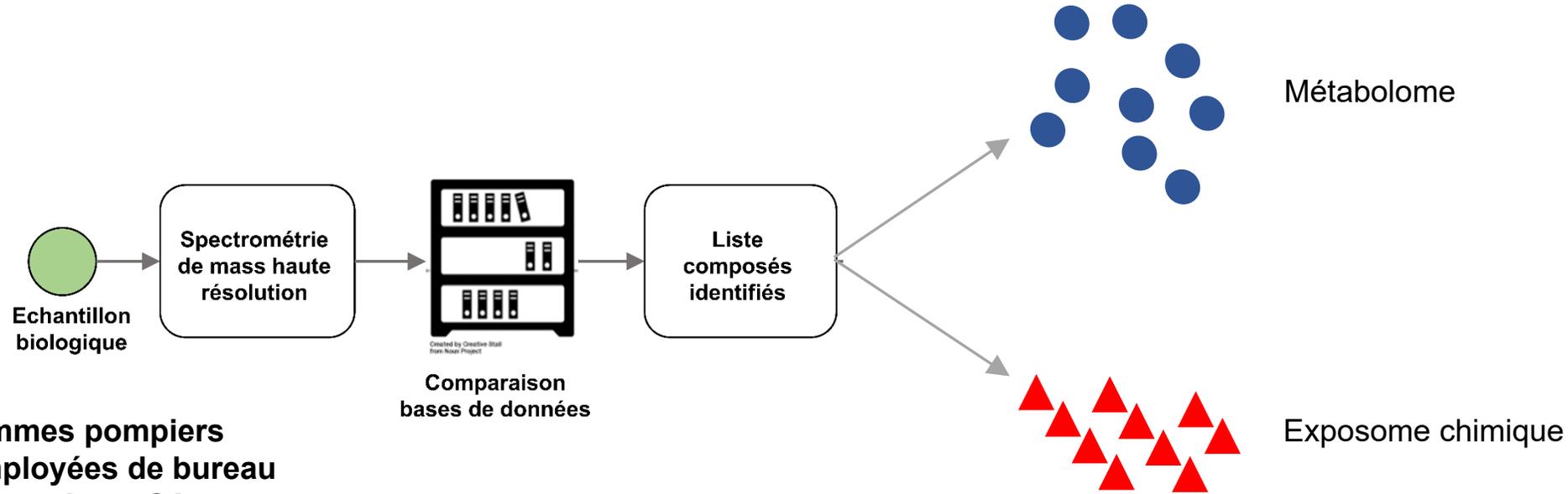
Résultats préliminaires : POPCASE



No differences among the levels of chemicals depending on geographic locations



Combiner l'exposome chimique avec le métabolome pour évaluer l'impact des expositions chimiques sur les processus métaboliques



86 femmes pompiers
84 employées de bureau
San Francisco, CA

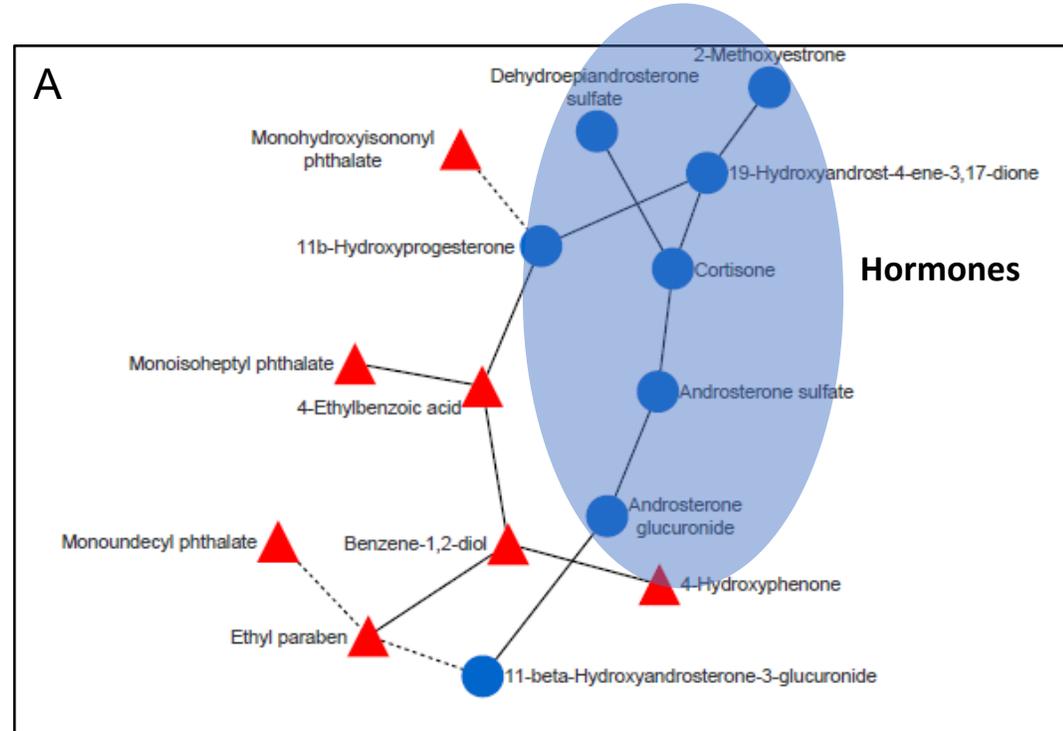
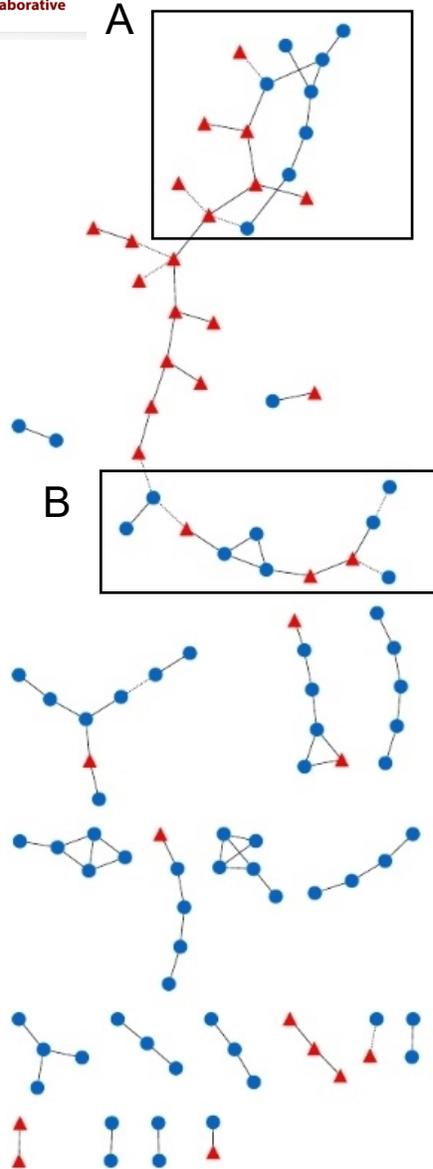


University of California
San Francisco
advancing health worldwide

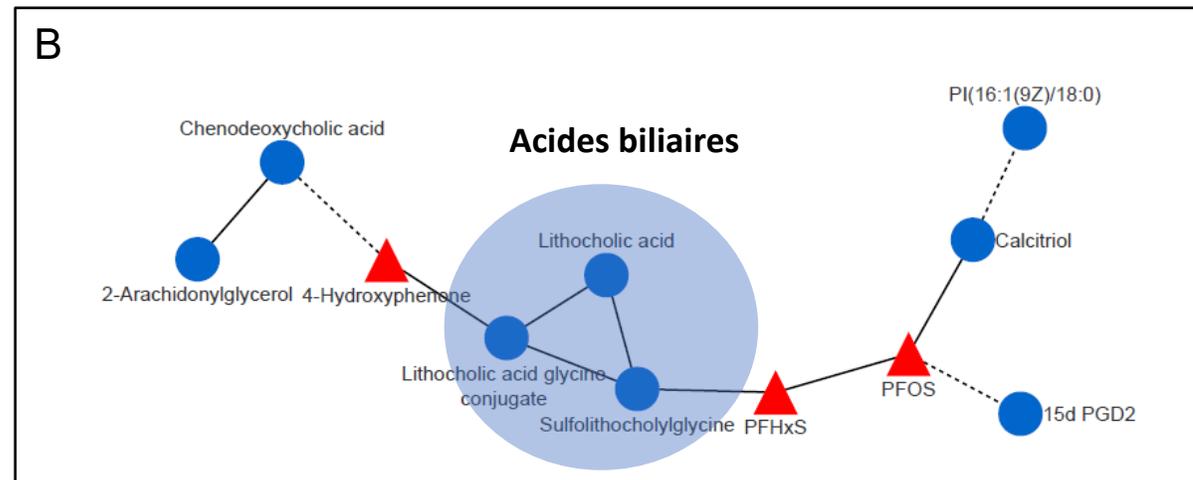


Explorer les effets biologiques possibles et générer de nouvelles hypothèses

Réseaux de corrélations partielles



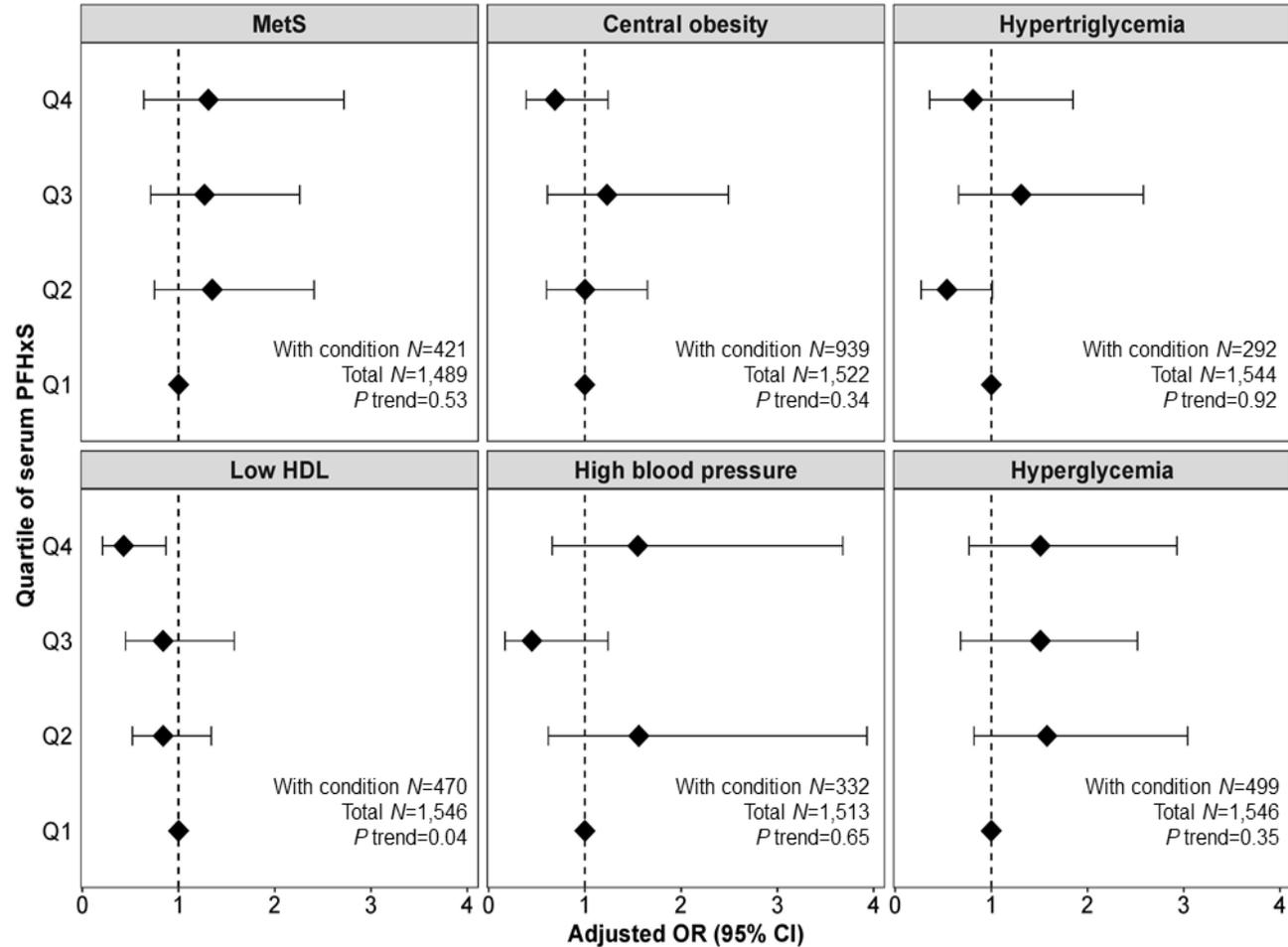
- Acides biliaires: hormones qui régulent le métabolisme du glucose et du cholestérol
- Oxylipins régulent les réactions inflammatoires





Prevalence of metabolic syndrome in adult women enrolled in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2014 and exposed to PFHxS

ORs were obtained with logistic regression models using sampling weights and accounting for the complex survey design
 Adjusted for age, race/ethnicity, poverty, total caloric intake, physical activity, and smoking status.



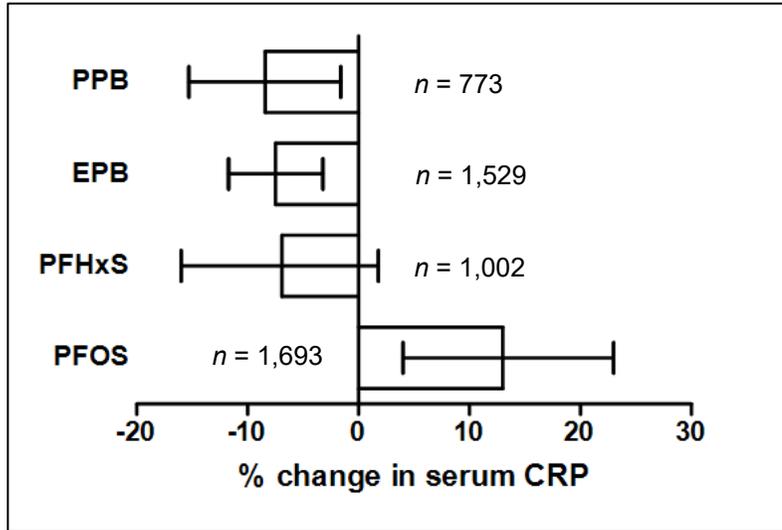
- No significant association between PFHxS and metabolic syndrome
- PFHxS associated with decreased prevalence of hyperlipidemia (low HDL cholesterol) consistent with other studies



Serum PFOS associated with increased serum CRP, increased lymphocytes

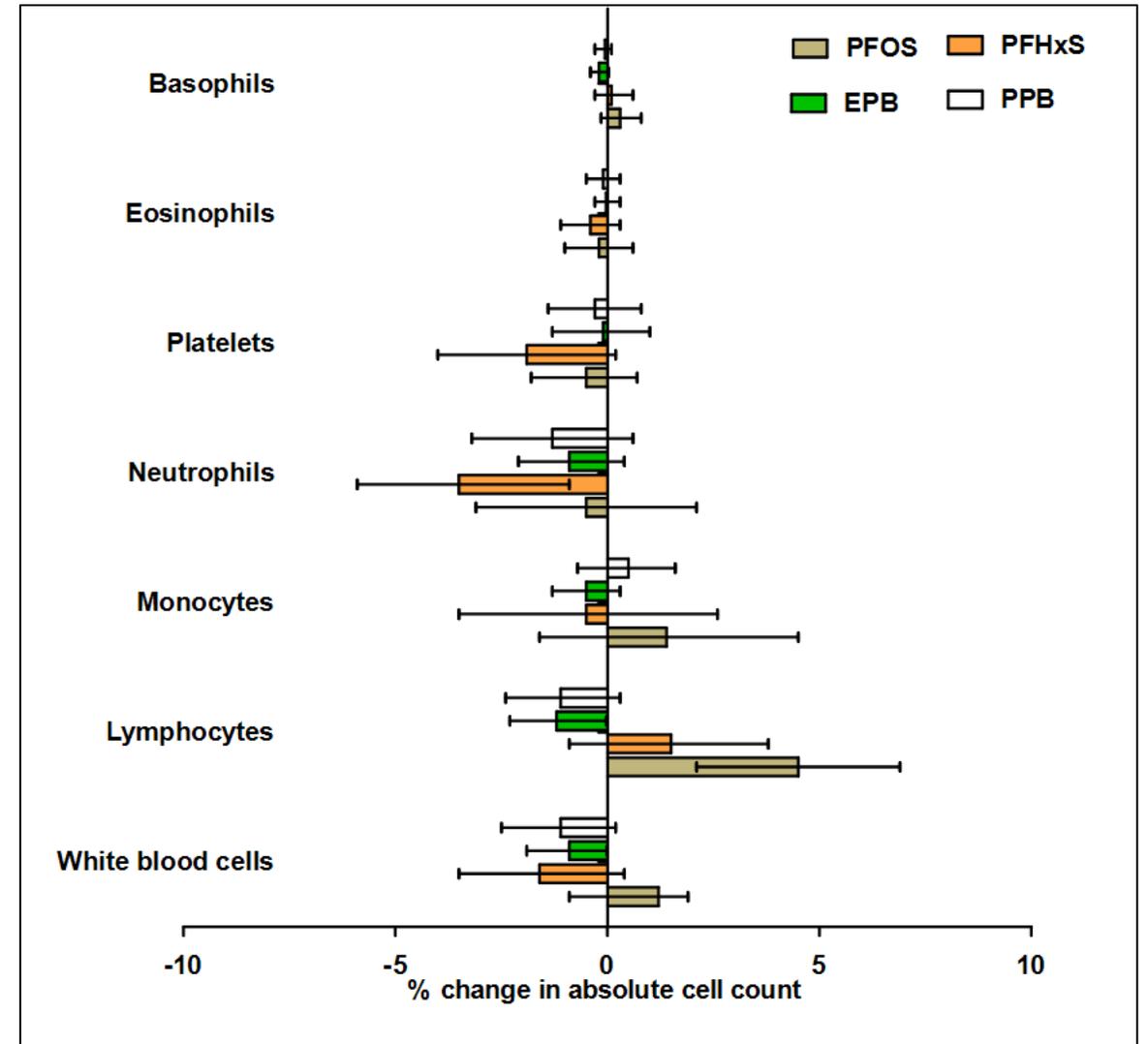
Serum PFHxS associated with decreased neutrophils

Urinary PPB and EPB associated with decreased serum CRP, but no associations with immune markers



Estimates and 95% CI were obtained with general linear regression models using sampling weights and accounting for the complex survey design

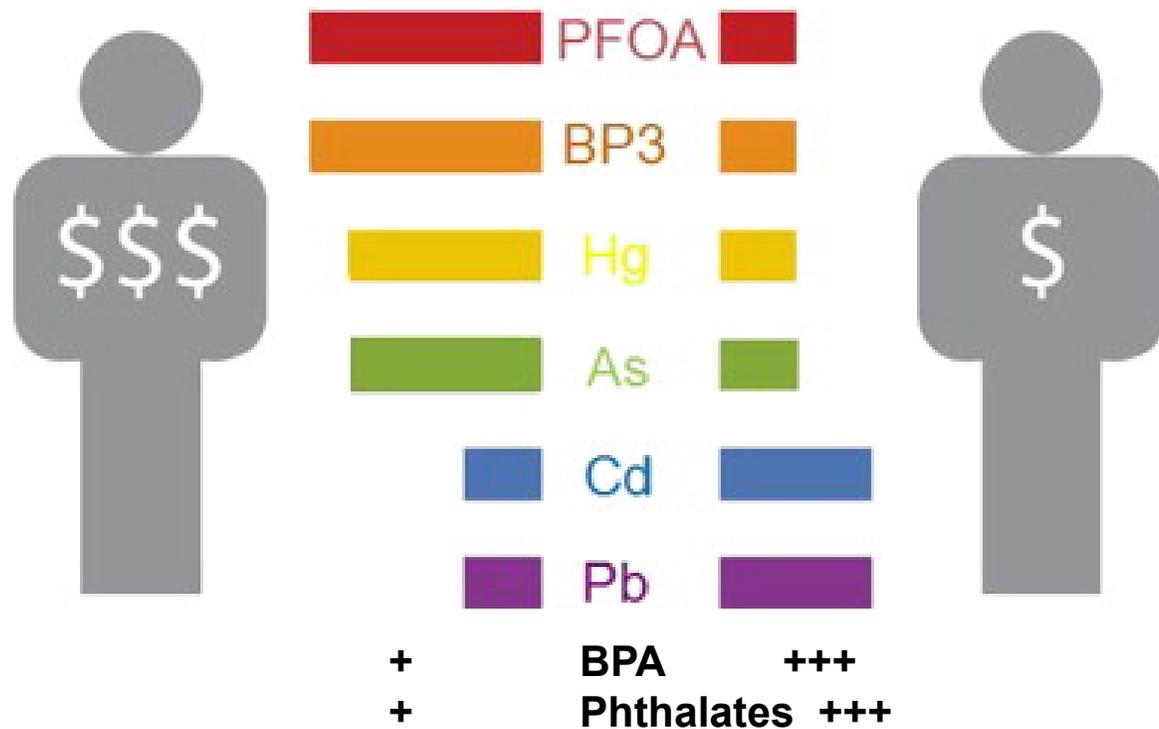
Covariates included age, race/ethnicity, poverty, log-transformed serum cotinine and BMI. Urinary parabens models also included urinary creatinine as covariate.



Inégalités sociales et expositions chimiques Données de biosurveillance USA (NHANES)

Analyses:

- Données NHANES 2001-2010
- Association entre le statut socio-économique et l'imprégnation à 180 substances mesurées



Infrastructure nationale de recherche FRANCE EXPOSOME

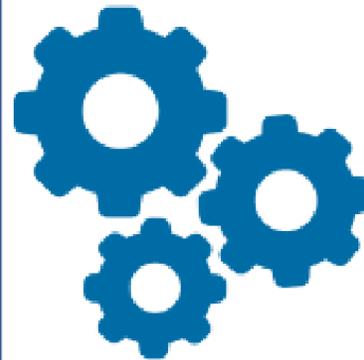
GÉNÉRATION DE DONNÉES D'EXPOSITION

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

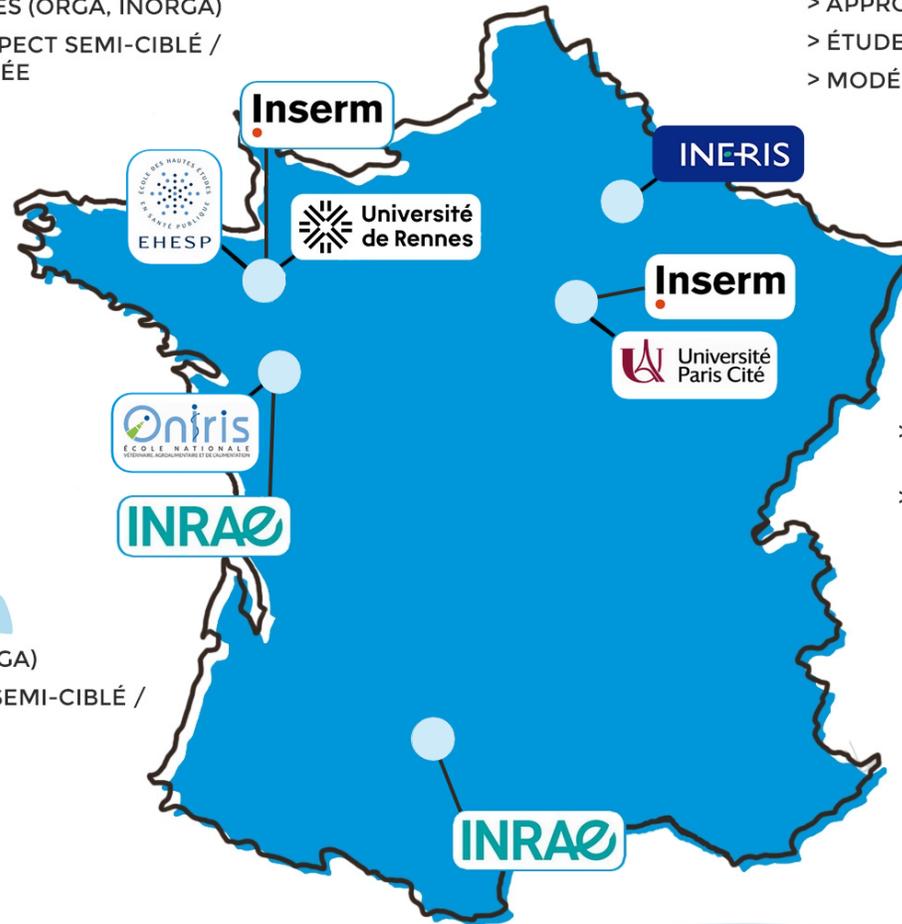
FRANCE EXPOSOME... Les membres de l'INFRA, leurs spécialités

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

Pour aller plus loin



[Webdocumentaire sur l'exposome](#)



Vincent BESSONNEAU

Martine BELLANGER
Christine BOBIN-DUBIGEON



Jean-Philippe ANTIGNAC

Caroline GOUPILLE