



Le projet européen HELIX : exposome et modélisation toxicocinétique

Florence Zeman, Céline Brochot

► **To cite this version:**

Florence Zeman, Céline Brochot. Le projet européen HELIX : exposome et modélisation toxicocinétique. Rapport Scientifique INERIS, 2015, 2014-2015, pp.34-35. ineris-01869530

HAL Id: ineris-01869530

<https://hal-ineris.archives-ouvertes.fr/ineris-01869530>

Submitted on 6 Sep 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



LE PROJET EUROPÉEN HELIX

Exposome et modélisation toxicocinétique

Le concept d'exposome a été introduit par Christopher Paul Wild en 2005 [1] et représente l'ensemble des expositions auxquelles un individu est soumis tout au long de sa vie, de sa conception à sa mort. L'exposome est particulièrement complexe car il nécessite de prendre en compte non seulement les natures multiples des expositions mais aussi leurs variations au cours du temps. Trois grandes catégories d'exposition ont été proposées par Wild [2] : les expositions externes générales (incluant les aspects sociaux, sociétaux, l'environnement urbain, les facteurs climatiques...), les expositions externes spécifiques (relatives notamment aux contaminants spécifiques, au mode de vie, à la profession, au tabac) et l'environnement interne (métabolisme, flore intestinale, inflammation, stress oxydant). Ce concept d'exposome a été développé afin de compléter

le génome et « d'attirer l'attention sur l'importance d'avoir des données plus complètes sur les expositions environnementales dans le cadre des études épidémiologiques » [2].

Objectifs du projet HELIX

Le projet HELIX (Human Early Life Exposome) a pour principal objectif de mettre en œuvre des outils et des méthodes afin de caractériser l'exposome pendant la petite enfance. Ce projet s'intéresse à un vaste ensemble de facteurs environnementaux chimiques et physiques et à leurs liens avec les effets sur la santé de l'enfant (croissance et obésité, neuro-développement, santé respiratoire) [3].

Le projet s'intéresse tout particulièrement à deux périodes périnatales : la grossesse et la petite enfance. En effet, la grossesse et les premières

années de vie sont reconnues pour être des périodes de vie très sensibles aux facteurs environnementaux, dont les conséquences surviennent tout au long de la vie. Ainsi, les premières années de vie sont un point de départ important pour le développement de l'exposome.

De nombreuses méthodes et approches sont mises en œuvre dans le cadre du projet afin de caractériser l'exposome périnatal, parmi lesquelles, les biomarqueurs d'exposition, les approches basées sur les techniques « omiques », les méthodes spatiales basées sur les systèmes d'information géographiques (SIG), les dispositifs d'exposition personnels, la modélisation toxicocinétique et les outils statistiques.

Le projet est fondé sur six cohortes existantes basées sur des études longitudinales de cohortes de naissance en Europe (Figure 1).

Figure 1

Les cohortes participant au projet HELIX



Cohort	Enrolment years	N subjects (total 32,000)
BIB - Born in Bradford, UK (Wright et al. 2012)	2007-2010	14,000
EDEN - Study of determinants of pre and postnatal developmental, France (Drouillet et al. 2009)	2003-2006	2,000
INMA - Environment and Childhood, Spain (Guxens et al. 2012)	2004-2006	2,500
KANC - Kaunas Cohort, Lithuania (Grazuleviciene et al. 2009)	2007-2009	4,000
MoBa - The Norwegian Mother and Child Cohort Study, Norway (Oslo region) (Magnus et al. 2006)	1999-2009	8,000
RHEA - Mother Child Cohort in Crete, Greece (Iatzi et al. 2009)	2007-2008	1,500





Developmental periods in early life may be particularly vulnerable to impacts of environmental exposures. Human research on this topic has generally focused on single exposure-health effect relationships. The Human Early-Life Exposome (HELIX) project is a collaborative research project (2013-2017) that aims to implement novel exposure assessment and biomarker methods to characterize early-life exposure to multiple environmental factors and associate these with omics biomarkers and child health outcomes, thus characterizing the “early-life exposome” (i. e. the totality of exposures from conception). HELIX is one of the first attempts to describe the early-life exposome of European populations and unravel its relation to omics markers and health in childhood. As proof of concept, it will form an important first step toward the life-course exposome.

Within the HELIX project, we aim to apply toxicokinetic models to evaluate the exposure of fetus and children, and to interpret the biomarker measurements in terms of internal exposure in the target tissues during the critical time periods using toxicokinetic modeling.

Estimation de l'exposome externe par la modélisation toxicocinétique physiologique (PBPK)

Au sein du projet HELIX, la modélisation PBPK sera appliquée pour interpréter les biomarqueurs d'exposition de deux composés perfluorés (perfluorooctanoate [PFOA], perfluorooctanesulfonate [PFOS]) et d'un phtalate (le diéthylhexylphtalate [DEHP]). Les modèles PBPK décrivent le devenir des composés chimiques dans l'organisme en utilisant des données individuelles sur la physiologie des individus et la biochimie des substances [4]. Ces modèles permettent de lier une exposition externe à une exposition

interne au niveau de tissus cibles et ainsi de faire le lien entre expositions et effets sur la santé. Les modèles PBPK sont de plus en plus intégrés dans le cadre d'études épidémiologiques concernant l'exposome [5; 6], notamment en raison de leur capacité à intégrer les différentes approches d'évaluation de l'exposition : mesures directes (biomarqueurs internes) et mesures indirectes (mesures environnementales et/ou modélisation de l'exposition).

Plusieurs protocoles d'échantillonnage des biomarqueurs d'exposition ont été définis selon la persistance des composés dans l'organisme. Ainsi pour les composés persistants tels que les composés perfluorés, les biomarqueurs seront mesurés de façon ponctuelle lors de

la grossesse de la mère et chez l'enfant à 8 ans. Les mesures de biomarqueurs réalisées chez les enfants seront reliées aux données disponibles chez la mère pendant la grossesse en utilisant des scénarios d'exposition qui intègrent les transferts mère-foetus pendant la grossesse et les apports par l'allaitement et par l'alimentation pendant l'enfance.

Pour les composés non persistants, une concentration mesurée de biomarqueur à un temps donné ne peut pas être considérée à l'état d'équilibre et donc ne peut pas être utilisée directement comme substitut de la dose interne. Pour le DEHP, des mesures répétées de biomarqueurs au cours du temps seront donc réalisées afin d'évaluer la variabilité intra-individuelle de ces biomarqueurs.

Ces valeurs seront complétées par des informations sur l'exposition et sur les temps de prélèvements afin de rendre compte de l'exposition au DEHP des individus.

Dans un dernier temps, les modèles PBPK s'intégreront dans la partie la santé du projet. En effet, les modèles permettent d'estimer des concentrations au niveau des tissus cibles et ainsi de faire le lien entre exposition et effets sur la santé.

Avancement du projet

Les données d'exposition sont en cours de recueil et seront disponibles fin 2015-début 2016. Les résultats des travaux du projet seront quant à eux disponibles courant 2017.

Références

[1] Wild CP. 2005. *Complementing the genome with an “exposome”: The outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology.* Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 14: 1847-1850.

[2] Wild CP. 2012. *The exposome: From concept to utility.* International Journal of Epidemiology 41: 24-32.

[3] Vrijheid M, Slama R, Robinson O, Chatzi L, Coen M, van den Hazel P, et al. 2014. *The*

human early-life exposome (helix): Project rationale and design. Environmental Health Perspectives 122: 535-544.

[4] Beaudouin R, Micallef S, Brochot C. 2010. *A stochastic whole-body physiologically based pharmacokinetic model to assess the impact of inter-individual variability on tissue dosimetry over the human lifespan.* Regulatory Toxicology and Pharmacology 57: 103-116.

[5] Ulaszewska MM, Ciffroy P, Tahraoui F, Zeman FA, Capri E, Brochot C. 2012.

Interpreting pcb levels in breast milk using a physiologically based pharmacokinetic model to reconstruct the dynamic exposure of italian women. J Expos Sci Environ Epidemiol 22: 601-609.

[6] Zeman FA, Boudet C, Tack K, Floch Barneaud A, Brochot C, Péry ARR, et al. 2013. *Exposure assessment of phthalates in french pregnant women: Results of the elfe pilot study.* International Journal of Hygiene and Environmental Health 216: 271-279.

