

# L'exposome, le changement climatique et la santé

Robert Barouki\*

## The exposome, climate change, and health

Introduced by Chris Wild in 2005, the concept of the exposome refers to the totality of exposures experienced by an individual or population over a lifetime. In recent years, various contributions have enriched this concept, earning it a central place in the field of environment and health. Advances in analytical chemistry, toxicology, epidemiology, systems biology, modeling, social sciences, and environmental sciences have helped to better define the objectives of exposome research and the methods and tools used to explore it. Climate change is essentially reflected by a transformation of the exposome. This perspective is valuable from a prevention standpoint: on the one hand, our health in 25 years strongly depends on our current and future exposures; on the other hand, these exposures are modifiable by nature, which highlights our collective and individual responsibility.

**Né en 2005 grâce à Chris Wild, le concept d'exposome qui correspond à l'ensemble des expositions tout au long de la vie d'un individu ou d'une population, s'est enrichi de diverses contributions ces dernières années pour occuper une place centrale dans le champ environnement et santé. Des apports venant de la chimie analytique, la toxicologie, l'épidémiologie, la biologie systémique, la modélisation, des sciences sociales et des sciences environnementales ont permis de mieux préciser les objectifs des travaux sur l'exposome ainsi que les méthodes et les outils pour mieux l'explorer. Le changement climatique se traduit principalement par une modification de l'exposome. Cette vision est utile du point de vue de la prévention parce que, d'une part notre état de santé dans 25 ans dépend fortement de nos expositions actuelles et futures, d'autre part ces expositions sont par nature modifiables et cela met en exergue notre responsabilité collective et individuelle.**

## AFFILIATION

\* Inserm, Institut thématique de santé publique, Paris, France  
Robert.barouki@inserm.fr

Le concept d'exposome est né à une date précise, en 2005, lorsque Chris Wild publie son l'article fondateur (1). Chris Wild était à l'époque directeur du Centre International de Recherche sur le Cancer à Lyon. En bon épidémiologiste, il s'intéressait aux déterminants du cancer et il avait constaté que si l'on avait beaucoup de données concernant le rôle du génome, les autres déterminants comme le régime alimentaire, les infections, les polluants, les stress divers et variés, étaient moins bien connus. Il a pris l'initiative de regrouper l'ensemble des déterminants non génétiques en un seul concept, l'exposome, qui recouvrait en plus une dimension temporelle puisque sa définition englobait l'ensemble des expositions tout au long de la vie (1). Ainsi, un nouveau concept était né en cette année 2005. La définition de Wild comporte deux caractéristiques essentielles : premièrement, toutes les expositions sont prises en compte, y compris les expositions chimiques, physiques, biologiques, psychologiques, sociales et comportementales, même si bon nombre d'entre elles sont en dehors du champ traditionnel de la toxicologie; deuxièmement,

le cycle de vie, y compris les périodes critiques de vulnérabilité, est pris en considération sous-entendant que des expositions *in utero* ou pendant la petite enfance peuvent avoir des impacts tout au long de la vie. Quelques années après le lancement du concept, des contributions de plusieurs auteurs sont venues le préciser ou le réorienter partiellement selon leur propre vision.

## LES DIFFÉRENTES APPROCHES DE L'EXPOSOME

### L'APPROCHE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Cette approche est en fait celle de Chris Wild et elle tend à être assez inclusive (« toutes les expositions, tout au long de la vie »). Elle a été complétée quelques années plus tard par Germaine Buck-Louis et Chris Wild lui-même. Buck-Louis avec une vision épidémiologique complémentaire, a souligné l'importance des facteurs régissant les expositions dans des communautés, notamment leurs modes de vie (2). Chris Wild a, quant à lui, précisé les différents

types d'exposition comprenant les contexte social et psychologique, les sources d'expositions externes aux facteurs chimiques, physiques et biologiques et l'exposome interne.

## L'APPROCHE ANALYTIQUE

Les expositions aux substances chimiques ont été traditionnellement parmi les plus étudiées dans le champ environnement et santé. Il était donc tout à fait naturel que des chimistes analytiques s'approprient le concept d'exposome pour tenter d'être le plus exhaustif possible dans leurs analyses. Steven Rappaport et Michael Smith ont été parmi les premiers à s'intéresser à cette notion et ils ont beaucoup mis en avant l'exposome interne que l'on pouvait aborder en analysant à très grande échelle les substances chimiques présentes dans les matrices biologiques comme le sang (xénobiotiques et de leurs métabolites propres, métabolites endogènes, métabolites microbiens et de leurs dérivés et de composés alimentaires qui subissent eux-aussi des transformations au sein des organismes) (3). Gary Miller et Steven Jones ont aussi beaucoup œuvré dans ce domaine (4). Cette vision a conduit à des développements technologiques importants et des efforts d'harmonisation internationaux (5).

## L'APPROCHE TOXICOLOGIQUE ET COMPUTATIONNELLE

Comme nous l'avons vu ci-dessus, Gary Miller a proposé des méthodes d'analyse de l'exposome couplée à l'analyse du métabolome. Cela reflétait le fait de considérer l'exposome comme comprenant non seulement la description des expositions mais aussi de leurs impacts biologiques associés (6). Il s'agit bien d'un point de vue toxicologique complété par une analyse que nous avons menée avec quelques collègues sur les multiples liens entre l'exposome et la toxicologie (interaction entre différents facteurs de stress, effets des mélanges, mécanismes d'action et AOP, etc.) (6). Cependant, une confusion est née entre la perception habituelle de l'exposome comme étant l'ensemble des expositions et l'extension proposée aux effets biologiques et toxiques. Avec Elliott Price et d'autres collègues, nous avons proposé de garder le terme « exposomique » pour décrire les expositions et d'utiliser le terme d'« exposomique fonctionnelle » pour décrire les impacts des expositions, exactement comme la génomique fonctionnelle décrit les produits des génomes (7). Selon une vision similaire, Vermeulen *et al.* ont préconisé la caractérisation de l'exposome à une échelle similaire à celle du génome, et à son intégration avec les autres « omiques » dans un esprit de biologie systémique afin de répondre aux défis de santé auxquels sont confrontées cette génération et les générations futures (8). En allant encore plus loin dans la modélisation, Denis Sarigiannis et ses collaborateurs collègues ont présenté l'exposome sous l'angle de

grands modèles numériques d'exposition aux multiples facteurs environnementaux (9).

## L'APPROCHE ÉCOLOGIQUE ET PLANÉTAIRE

La conception initiale de l'exposome était très majoritairement dominée par des approches anthropocentrées. Il y eut donc des propositions pour mieux intégrer au sein de l'exposome, les aspects écosystémiques. Ainsi, l'« éco-exposome » a été défini comme recouvrant les influences bidirectionnelles entre les écosystèmes (dans toutes leurs diversités) et l'exposition humaine, mais d'autres définitions de l'éco-exposome focalisées sur les espèces vivantes dans les écosystèmes ont aussi été proposées (30–32). Cette vision est importante puisqu'elle tend à rapprocher le concept d'exposome du concept « one-health » ou « une seule santé » (13). La définition par l'OMS de « one-health » intègre la santé humaine, animale et celle des écosystèmes, ce qui nous rapproche de l'éco-exposome (14).

## L'APPROCHE SOCIALE

Si la notion d'exposome social ou psychosocial existait implicitement dès le début, elle a pu bénéficier récemment d'une structuration qui l'ancre dans le concept d'exposome global (15). Dans une analyse récente, nous avons proposé que l'exposome était le cadre propice à traduire les expositions d'origine sociale ou psychologique en termes biologiques, notamment grâce au cadre formel des « Adverse Outcome Pathways » ou AOP (16). Dans cette analyse, la trajectoire de vie d'un individu et le capital psycho-social qu'elle lui confère, constitue un déterminant majeur de ses expositions environnementales et de leurs impacts. Michelle Kelly-Irving et Cyrille Delpierre ont aussi proposé une meilleure caractérisation de l'exposome social en insistant sur le rôle des inégalités sociales comme déterminants primaire induisant une plus grande exposition à d'autres facteurs de stress chimiques, physiques ou psycho-sociaux (15).

## INTÉGRATION DE MULTIPLES FACTEURS DE STRESS

Une caractéristique majeure de l'approche exposomique est de réaliser une évaluation globale de l'exposition et d'évaluer l'impact de la combinaison de multiples facteurs de stress. Cela nécessite une approche multidisciplinaire incluant une évaluation complète de l'exposition, des études épidémiologiques, la toxicocinétique et diverses méthodes computationnelles (17,18). Dans certains projets, une approche toxicologique est également incluse pour soutenir la causalité et identifier les voies mécanistiques.

Il existe différentes approches pour étudier les effets des mélanges chimiques (19). Par exemple, si plusieurs produits chimiques présentent un mode d'action simi-

laire ou ciblent le même résultat, l'addition des doses pondérée par des facteurs d'ajustement est l'approche la plus probable pour refléter leur effet combiné (20). En plus de la composition du mélange, un autre point à considérer est le schéma d'expositions séquentielles des différents produits chimiques (21). Les données des études épidémiologiques offrent la possibilité d'identifier des mélanges réalistes qui ont été associés à un effet indésirable chez l'homme à l'aide de divers outils statistiques. Sur la base de ces données, ces mélanges pourraient être testés expérimentalement pour vérifier la relation causale. Dans une étude élégante sur la cohorte de naissance Selma en Suède, un mélange de produits chimiques a été statistiquement associé à des résultats neurocomportementaux chez les enfants, et cela a été soutenu par au moins deux modèles expérimentaux utilisant des cultures cellulaires et des modèles de développement de Xénope (22).

Des études complètes sur l'exposome humain peuvent révéler des interactions entre l'exposition à des produits chimiques et d'autres facteurs de stress qui peuvent être confirmées par des approches toxicologiques. L'interaction entre des régimes alimentaires déséquilibrés, tels que les régimes riches en graisses ou en calories, et les contaminants chimiques a été étudiée pendant plusieurs années, en particulier lorsque des résultats métaboliques tels que le diabète étaient investigués (23). Les régimes riches en glucides et/ou en lipides peuvent moduler les effets toxiques des contaminants et entraîner des résultats qui ne sont pas clairement observés avec les seuls produits chimiques. Plusieurs études ont montré de telles interactions. Par exemple, un régime riche en graisses combiné à une exposition à la dioxine entraîne une augmentation synergique de la fibrose hépatique et de la stéatose, associée à une augmentation de l'expression des biomarqueurs associés (24). Dans une autre étude, les auteurs ont montré que les effets métaboliques des mélanges de contaminants à faibles doses dépendent du type de régime chez les rongeurs (25). Il a également été démontré que les profils de marqueurs épigénétiques étaient influencés par la combinaison de l'exposition prénatale au bisphénol A et de divers régimes chez les souris (26).

Dans plusieurs études épidémiologiques, il a été montré que le stress psychosocial et le stress chimique interagissent, particulièrement lorsque des résultats neurodéveloppementaux ou neuroendocriniens sont explorés (27-29). Le stress psychosocial a été plus difficile à explorer expérimentalement, mais il existe des modèles *in vivo* dans lesquels une telle investigation est possible, par exemple, les modèles de défaite sociale ou les modèles de stress intermittent chronique (30). Ainsi, il existe déjà des preuves des effets toxiques de la combinaison du stress psychosocial et du stress chimique, soutenant les résultats des études humaines. Avec le développement des approches exposomiques, de plus nombreuses données

sur ces interactions seront recueillies, et les approches toxicologiques, malgré leurs limitations, testeront de plus en plus les interactions du stress psychosocial et des autres types de stress.

## COMPRENDRE LES EFFETS À LONG TERME

L'une des tâches les plus difficiles en toxicologie est d'éluclider les mécanismes des effets à long terme conduisant à des maladies chroniques et de trouver les bons modèles pour les étudier. Le long terme signifie des années, des décennies et peut-être des générations (effets transgénérationnels), ce qui constitue un défi tant pour la toxicologie mécanistique que réglementaire. Il est également important de distinguer l'impact des différents schémas d'exposition, en particulier les effets liés à une exposition continue à long terme et ceux liés à une réponse retardée après une exposition aiguë, car les mécanismes impliqués peuvent être très différents. La recherche sur l'exposome peut révéler de tels schémas, et la toxicologie devrait être en mesure de mieux comprendre les mécanismes impliqués et de fournir des modèles prédictifs et des outils qui pourraient être utiles dans une perspective réglementaire.

Nous nous focalisons ici sur les mécanismes de toxicité par lesquels une exposition courte à un facteur de stress conduit à des impacts sanitaires de nombreuses années plus tard. C'est évidemment le cas pour les composés génotoxiques (qui ne seront pas discutés davantage ici), mais un schéma similaire est également observé avec des substances non génotoxiques. Des études expérimentales et épidémiologiques ont montré que l'exposition à des produits chimiques non génotoxiques (en particulier les perturbateurs endocriniens) pendant certaines phases de développement était associée à un risque accru de maladie plus tard dans la vie (31,32). L'exposition peut être limitée dans le temps, mais elle peut avoir un impact particulier lorsque l'organisme cible est dans un état de vulnérabilité. La vulnérabilité développementale est probablement due au remodelage des tissus et des organes pendant certaines phases de développement et à des capacités de défense limitées. Bien que plusieurs mécanismes soient possibles, le plus probable pour les substances non génotoxiques est la régulation épigénétique telle que la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et de certains ARN non codants (33). De telles régulations sont influencées par les conditions environnementales et sont héréditaires, au moins au niveau somatique (34). Par conséquent, ces altérations peuvent persister longtemps et entraîner des changements subtils dans la physiologie de différents organes, ce qui peut augmenter le risque de développer des maladies plus tard dans la vie.

Malgré des progrès considérables récents, nous avons encore besoin de plus de données liant les régulations

épigénétiques aux effets sur la santé et de plus de données mécanistiques. Nous devons également renforcer les preuves montrant que le remodelage épigénétique développemental est une cause majeure de vulnérabilité et fournir plus de preuves pour soutenir la toxicité épigénétique (35,36). Des recherches supplémentaires sont également nécessaires pour examiner le rôle du microbiome dans la toxicité à long terme des produits chimiques (37,38).

Conjointement au développement du concept d'exposome prenant en compte les expositions tout au long de la vie, un nouveau domaine a émergé en toxicologie expérimentale, mettant en lumière les effets transgénérationnels possibles des expositions ancestrales aux produits chimiques, appelé toxicologie générationnelle (39,40). Bien que davantage de preuves chez l'humain soient encore nécessaires, des preuves mécanistiques sont actuellement produites dans des modèles expérimentaux. En effet, bien que des modifications génomiques dans les cellules germinales pendant les expositions ne puissent être exclues, des modifications épigénétiques dans les cellules germinales (y compris les cellules germinales mâles et femelles) ont été démontrées et peuvent expliquer certaines transmissions des effets à travers les générations (41).

## CHANGEMENT CLIMATIQUE ET EXPOSOME

Les effets du changement climatique anthropique (ci-après CC) sur la santé humaine correspondent à une modification de plus en plus visible de l'exposome (42). Le changement climatique influence les expositions aux facteurs de stress physiques (chaleur, UV), chimiques (ozone troposphérique, particules), biologiques (vecteurs et les maladies qu'ils transmettent, agents infectieux dans l'eau, pollens), ainsi qu'aux facteurs psychosociaux induits par les événements météorologiques extrêmes (43). Le concept d'exposome apparaît bien adapté pour analyser ces effets en intégrant tous ces facteurs ainsi que leurs interactions.

Le CC affecte les quantités et la distribution de plusieurs facteurs environnementaux qui peuvent entraîner des conséquences biologiques et sanitaires. Afin d'analyser ces effets, les modifications des facteurs de stress environnementaux induits par le CC dans différentes matrices sont examinées ci-dessous. Les deux principales matrices analysées sont l'air et l'eau et les contributions des facteurs modifiés par le CC ainsi que celles d'autres déterminants environnementaux tels que la pollution sont examinées. L'une des conséquences du changement climatique est l'augmentation de l'ozone troposphérique (44). L'ozone est produit à partir de produits chimiques d'origine naturelle et d'origine humaine, tels que la combustion de combustibles fossiles. L'ozone est un toxique pulmonaire connu; ses effets pourraient s'ajouter à d'autres polluants atmosphériques pour augmenter les maladies pulmonaires (45).

Une augmentation de la sécheresse associée au changement climatique augmentera également les particules atmosphériques. Il existe des différences significatives dans la nature des particules qui augmentent avec le changement climatique (poussière, sable, fumée des feux de forêt) par rapport au trafic et il est probable que de telles augmentations auront des effets systémiques sur la santé humaine (46). Les particules de poussière et de sable lient une variété de produits chimiques, parfois sur de longues distances. Les feux de forêt augmenteront également les polluants avec des effets considérables (43). Les pollens et les allergènes augmenteront également avec le CC et cela aura un impact notamment sur un certain nombre de maladies respiratoires (47). Les pollens peuvent interagir avec des agents infectieux et d'autres polluants atmosphériques pour aggraver les maladies. La qualité de l'air sera considérablement modifiée par le changement climatique dans de nombreuses régions du monde, en particulier celles où la sécheresse devrait augmenter. D'autre part, toute réduction substantielle de la combustion du charbon et d'autres combustibles fossiles (pour ralentir le taux de CC) agira pour contrer une telle détérioration de la qualité de l'air. Plusieurs facteurs environnementaux modifiés par le CC provoquent des événements biologiques tels que l'inflammation, le stress oxydatif et la dysrégulation immunitaire conduisant finalement à des maladies pulmonaires et autres. La diminution de la disponibilité et de la qualité de l'eau liée à la sécheresse entraînera une augmentation des concentrations de produits chimiques pour les humains et les autres espèces (48). Un autre facteur critique est la multiplication des événements extrêmes et des inondations. Ces phénomènes propagent des agents infectieux ainsi que des produits chimiques potentiellement toxiques qui dégradent l'eau et le sol (49). L'augmentation de la chaleur, un autre effet important du changement climatique, peut modifier les propriétés des produits chimiques auxquels les personnes sont exposées, notamment leur solubilité, leur persistance et leur volatilité (48). Cependant, à ce stade, il est difficile de tirer une conclusion générale quant à savoir si l'effet de la chaleur sur la toxicité chimique est négatif ou positif. De même, la qualité du sol dépendra des propriétés physiques et métaboliques des contaminants chimiques.

Plusieurs effets du CC sur la santé résultent d'une exposition accrue aux polluants environnementaux. Des exemples de ces impacts sur la santé sont détaillés ci-dessous. *Immunotoxicité et infections.* Une caractéristique du CC est une distribution modifiée (dans certains cas accrue) des maladies infectieuses en raison de changements dans la localisation des vecteurs, des cycles de vie accélérés des agents pathogènes au sein de certains vecteurs et via des agents pathogènes contaminant l'eau. Il a été démontré que de nombreux produits chimiques interfèrent avec le système immunitaire, conduisant dans certains cas à une immunosuppression (50). C'est en

particulier le cas des dioxines et des substances poly- et perfluoroalkylées (PFAS). Des concentrations plus élevées de PFAS sont corrélées à une diminution des réponses vaccinales chez les enfants et à un risque accru d'infection (51). Dans le cas des composés de type dioxine, les mécanismes d'immunotoxicité semblent être liés aux fonctions immunitaires du récepteur de la dioxine (récepteur des hydrocarbures aryles) en particulier dans les organes de barrière (par exemple, l'intestin et la peau) (52). De plus, les composés de type dioxine et les PFAS sont des produits chimiques très persistants et resteront des contaminants très préoccupants dans les prochaines décennies, même si leur production mondiale est rapidement réglementée (PFAS) ou limitée (dioxines). Il n'est pas encore prouvé que les immunotoxiques affecteront les agents infectieux associés au CC, mais cela est biologiquement plausible.

*Neurotoxicité et changement climatique.* De nombreux produits chimiques se sont avérés être des neurotoxiques probables ou avérés (53). Les deux principaux effets sont la neurotoxicité développementale et adulte, en particulier les maladies neurodégénératives. Il existe plusieurs interactions possibles entre les neurotoxiques et le changement climatique. Le stress oxydatif neuronal se produit dans les maladies neurodégénératives (54). Certains des impacts du CC sur la santé sont également en partie médiés par le stress oxydatif; ces conséquences pourraient donc être additives ou synergiques. De plus, le rôle de la chaleur excessive et de la déshydratation peut également causer des dommages neurologiques. Une étude plus approfondie des neurotoxines, y compris leurs interactions avec les agents infectieux et la pollution de l'air, dont le profil de risque peut également être modifié en raison du CC, est importante.

*Santé mentale.* Il est désormais admis que le CC peut entraîner une série d'effets sur la santé mentale, notamment via l'exposition à des phénomènes météorologiques extrêmes (55). Il est plausible que ces conditions puissent interagir avec l'exposition aux produits chimiques, aggravant ou générant diverses maladies neurocognitives, y compris chez les enfants.

*Toxicité pulmonaire et cardiaque.* La pollution de l'air est générée par le trafic, l'industrie et l'agriculture et est susceptible d'être augmentée par le CC (45). Cela conduit finalement à des maladies pulmonaires et cardiaques. Il est important de noter que la chaleur contribue également aux effets délétères sur ces organes.

*Santé reproductive.* Des preuves récentes ont suggéré que les voies associées au CC nuisent à la santé reproductive, par des moyens tels que la pollution de l'air, l'exposition aux feux de forêt et à une chaleur excessive (56). Différents

mécanismes sont impliqués selon la nature du facteur de stress. De nombreux produits chimiques sont également connus pour entraîner une reprotoxicité, en particulier les perturbateurs endocriniens (57).

*Cancer.* Un risque accru de cancer associé au CC est plausible en raison de l'exposition accrue aux UV et à certains produits chimiques, via les voies évoquées ci-dessus (58). L'impact réel est à ce stade difficile à évaluer. Une augmentation des agents infectieux pourrait également entraîner une augmentation des cancers.

Ces exemples indiquent que les CC et les agents chimiques ont des effets communs sur la santé. On ne sait toujours pas si les interactions entre ces facteurs de stress sont additives, synergiques ou autres. Dans certains cas, les interactions sont biologiquement plausibles (par exemple, les immunosuppresseurs et les agents infectieux), mais dans d'autres cas, cela reste spéculatif. Une meilleure compréhension de la toxicologie pourrait aider à mieux caractériser ces interactions.

## L'HORIZON 2050

Notre fond génétique en 2050 sera sensiblement le même que le nôtre aujourd'hui et il continuera à influencer notre santé de la même manière. Ce qui peut changer est l'exposome! Notons d'abord que l'exposome d'aujourd'hui aura une influence importante sur notre santé en 2050 puisque nous avons vu que des expositions même aigües ont des impacts biologiques et cliniques qui se manifestent bien plus tard dans la vie, voire sur plusieurs générations. Une analyse approfondie des régulations épigénétiques impliquées est nécessaire tant pour comprendre ces effets différés que pour pouvoir prédire les impacts sanitaires. Par ailleurs, le changement climatique, la perte de biodiversité et la pollution globale de la planète auront un effet marqué sur notre santé que nous avons détaillé dans ce texte. Pour garder une note positive, signalons que lorsque nous prenons des mesures d'atténuation du CC, souvent nous agissons aussi positivement sur d'autres facteurs sanitaires. Ainsi si on réduit l'utilisation d'énergie fossile, nous avons moins de gaz à effet de serre mais aussi moins de particules et de pollution de l'air. Si nous réduisons l'élevage et consommons moins de viande, nous pouvons diminuer les gaz à effet de serre, gagner en biodiversité et réduire l'incidence des maladies cardio-vasculaires et les cancers digestifs. Mais il est aussi vrai que certaines mesures d'atténuation peuvent avoir des effets néfastes (pollution liée aux mines de métaux rares) et il sera nécessaire dans ce cas de trouver des compromis. Gageons que nous saurons faire pour le bien des générations actuelles et futures.

## RÉFÉRENCES

1. Wild CP. 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*. août 2005;14(8):1847-50.
2. Buck Louis GM, Smarr MM, Patel CJ. The Exposome Research Paradigm: an Opportunity to Understand the Environmental Basis for Human Health and Disease. *Curr Environ Health Rep*. 2017;4(1):89-98.
3. Rappaport SM, Barupal DK, Wishart D, Vineis P, Scalbert A. The blood exposome and its role in discovering causes of disease. *Environ Health Perspect*. août 2014;122(8):769-74.
4. Miller GW, Jones DP. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. janv 2014;137(1):1-2.
5. Pouchet M, Debrauwer L, Klanova J, Price EJ, Covaci A, Caballero-Casero N, *et al*. Suspect and non-targeted screening of chemicals of emerging concern for human biomonitoring, environmental health studies and support to risk assessment: From promises to challenges and harmonisation issues. *Environ Int*. juin 2020;139:105545.
6. Barouki R, Audouze K, Becker C, Blaha L, Coumoul X, Karakitsios S, *et al*. The Exposome and Toxicology: A Win-Win Collaboration. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 28 févr 2022;186(1):1-11.
7. Price, Elliott J., Vitale, Chiara M., Miller, Gary W., David, Arthur, Barouki, Robert, Audouze, Karine, *et al*. Merging the exposome in an integrated framework for « omic » sciences. 22 janv 2021 [cité 2 oct 2021]; Disponible sur: <https://zenodo.org/record/5363305>
8. Vermeulen R, Schymanski EL, Barabási AL, Miller GW. The exposome and health: Where chemistry meets biology. *Science*. 24 2020;367(6476):392-6.
9. Sarigiannis DA. Assessing the impact of hazardous waste on children's health: The exposome paradigm. *Environ Res*. 2017;158:531-41.
10. Committee on Human and Environmental Exposure Science in the 21st Century, Board on Environmental Studies and Toxicology, Division on Earth and Life Studies, National Research Council. *Exposure Science in the 21st Century: A Vision and a Strategy* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2012 [cité 9 janv 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK206806/>
11. Escher BI, Stapleton HM, Schymanski EL. Tracking complex mixtures of chemicals in our changing environment. *Science*. 24 2020;367(6476):388-92.
12. Scholz S, Nichols JW, Escher BI, Ankley GT, Altenburger R, Blackwell B, *et al*. The Eco-Exposome concept: Supporting an Integrated Assessment of Mixtures of Environmental Chemicals. *Environ Toxicol Chem*. 29 oct 2021;etc.5242.
13. Destoumieux-Garzón D, Matthies-Wiesler F, Bierne N, Binot A, Boissier J, Devouge A, *et al*. Getting out of crises: Environmental, social-ecological and evolutionary research is needed to avoid future risks of pandemics. *Environ Int*. janv 2022;158:106915.
14. Rivetti C, Allen TEH, Brown JB, Butler E, Carmichael PL, Colbourne JK, *et al*. Vision of a near future: Bridging the human health-environment divide. Toward an integrated strategy to understand mechanisms across species for chemical safety assessment. *Toxicol In Vitro*. févr 2020;62:104692.
15. Neufcourt L, Castagné R, Mabile L, Khalatbari-Soltani S, Delpierre C, Kelly-Irving M. Assessing How Social Exposures Are Integrated in Exposome Research: A Scoping Review. *Environ Health Perspect*. nov 2022;130(11):116001.
16. Vineis P, Barouki R. The exposome as the science of social-to-biological transitions. *Environ Int*. juill 2022;165:107312.
17. Manrai AK, Cui Y, Bushel PR, Hall M, Karakitsios S, Mattingly CJ, *et al*. Informatics and Data Analytics to Support Exposome-Based Discovery for Public Health. *Annu Rev Public Health*. 20 mars 2017;38:279-94.
18. Wu Q. Computational systems biology as an animal-free approach to characterize toxicological effects of persistent organic pollutants. *ALTEX* [Internet]. 2020 [cité 14 août 2020]; Disponible sur: <https://www.altex.org/index.php/altex/article/view/1444>
19. Drakvik E, Altenburger R, Aoki Y, Backhaus T, Bahadori T, Barouki R, *et al*. Statement on advancing the assessment of chemical mixtures and their risks for human health and the environment. *Environ Int*. janv 2020;134:105267.
20. Martin O, Scholze M, Ermler S, McPhie J, Bopp SK, Kienzler A, *et al*. Ten years of research on synergisms and antagonisms in chemical mixtures: A systematic review and quantitative reappraisal of mixture studies. *Environ Int*. 26 oct 2020;146:106206.
21. Ashauer R, O'Connor I, Escher BI. Toxic Mixtures in Time—The Sequence Makes the Poison. *Environ Sci Technol*. 7 mars 2017;51(5):3084-92.
22. Caporale N, Leemans M, Birgersson L, Germain PL, Cheroni C, Borbély G, *et al*. From cohorts to molecules: Adverse impacts of endocrine disrupting mixtures. *Science*. 18 févr 2022;375(6582):eabe8244.
23. Thayer KA, Heindel JJ, Bucher JR, Gallo MA. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review. *Environ Health Perspect*. juin 2012;120(6):779-89.
24. Duval C, Teixeira-Clerc F, Leblanc AF, Touch S, Emond C, Guerre-Millo M, *et al*. Chronic Exposure to Low Doses of Dioxin Promotes Liver Fibrosis Development in the C57BL/6J Diet-Induced Obesity Mouse Model. *Environ Health Perspect*. mars 2017;125(3):428-36.
25. Naville D, Labaronne E, Vega N, Pinteur C, Canet-Soulas E, Vidal H, *et al*. Metabolic outcome of female mice exposed to a mixture of low-dose pollutants in a diet-induced obesity model. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124015.
26. Kochmanski J, Marchlewicz EH, Savidge M, Montrose L, Faulk C, Dolinoy DC. Longitudinal effects of developmental bisphenol A and variable diet exposures on epigenetic drift in mice. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2017;68:154-63.
27. Schreier HM, Hsu HH, Amarasiriwardena C, Coull BA, Schnaas L, Téllez-Rojo MM, *et al*. Mercury and psychosocial stress exposure interact to predict maternal diurnal cortisol during pregnancy. *Environ Health* [Internet]. déc 2015 [cité 29 déc 2020];14(1). Disponible sur: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-015-0016-9>
28. Tamayo y Ortiz M, Téllez-Rojo MM, Trejo-Valdivia B, Schnaas L, Osorio-Valencia E, Coull B, *et al*. Maternal stress modifies the effect of exposure to lead during pregnancy and 24-month old children's neurodevelopment. *Environ Int*. janv 2017;98:191-7.
29. Vesterinen HM, Morello-Frosch R, Sen S, Zeise L, Woodruff TJ. Cumulative effects of prenatal-exposure to exogenous chemicals and psychosocial stress on fetal growth: Systematic-review of the human and animal evidence. *PLoS One*. 2017;12(7):e0176331.
30. Bouvier E, Brouillard F, Molet J, Claverie D, Cabungcal JH, Cresto N, *et al*. Nrf2-dependent persistent oxidative stress results in stress-induced vulnerability to depression. *Mol Psychiatry*. déc 2017;22(12):1701-13.
31. Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 27 juin 2012;11:42.

32. Grandjean P, Barouki R, Bellinger DC, Casteleyn L, Chadwick LH, Cordier S, *et al.* Life-Long Implications of Developmental Exposure to Environmental Stressors: New Perspectives. *Endocrinology*. oct 2015;156(10):3408-15.
33. Walker CL. Minireview: Epigenomic Plasticity and Vulnerability to EDC Exposures. *Mol Endocrinol Baltim Md*. août 2016;30(8):848-55.
34. Skinner MK. Environmental stress and epigenetic transgenerational inheritance. *BMC Med*. 5 sept 2014;12:153.
35. Barouki R, Melén E, Hecceg Z, Beckers J, Chen J, Karagas M, *et al.* Epigenetics as a mechanism linking developmental exposures to long-term toxicity. *Environ Int*. 2018;114:77-86.
36. Chung FFL, Hecceg Z. The Promises and Challenges of Toxicogenomics: Environmental Chemicals and Their Impacts on the Epigenome. *Environ Health Perspect*. 2020;128(1):15001.
37. Tomkiewicz C, Coumoul X, Nioche P, Barouki R, Blanc EB. Costs of molecular adaptation to the chemical exposome: a focus on xenobiotic metabolism pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 25 mars 2024;379(1898):20220510.
38. Liu J, Lahousse L, Nivard MG, Bot M, Chen L, van Klinken JB, *et al.* Integration of epidemiologic, pharmacologic, genetic and gut microbiome data in a drug-metabolite atlas. *Nat Med*. janv 2020;26(1):110-7.
39. Skinner MK. Environmental epigenetic transgenerational inheritance and somatic epigenetic mitotic stability. *Epigenetics*. juill 2011;6(7):838-42.
40. Nilsson EE, Ben Maamar M, Skinner MK. Role of epigenetic transgenerational inheritance in generational toxicology. *Environ Epigenetics*. 16 févr 2022;8(1):dvac001.
41. Hanson MA, Skinner MK. Developmental origins of epigenetic transgenerational inheritance. *Environ Epigenetics*. 2016;2(1).
42. Abdelzاهر H, Tawfik SM, Nour A, Abdelkader S, Elbalkiny ST, Abdelkader M, *et al.* Climate change, human health, and the exposome: Utilizing OMIC technologies to navigate an era of uncertainty. *Front Public Health*. 21 sept 2022;10:973000.
43. Haines A, Ebi K. The Imperative for Climate Action to Protect Health. Solomon CG, éditeur. *N Engl J Med*. 17 janv 2019;380(3):263-73.
44. Zhang J (Jim), Wei Y, Fang Z. Ozone Pollution: A Major Health Hazard Worldwide. *Front Immunol*. 31 oct 2019;10:2518.
45. Watts N, Amann M, Arnell N, Ayeb-Karlsson S, Beagley J, Belesova K, *et al.* The 2020 report of The Lancet Countdown on health and climate change: responding to converging crises. *Lancet Lond Engl*. 9 janv 2021;397(10269):129-70.
46. Fussell JC, Kelly FJ. Mechanisms underlying the health effects of desert sand dust. *Environ Int*. déc 2021;157:106790.
47. Lovasi GS, O'Neil-Dunne JPM, Lu JWT, Sheehan D, Perzanowski MS, MacFaden SW, *et al.* Urban Tree Canopy and Asthma, Wheeze, Rhinitis, and Allergic Sensitization to Tree Pollen in a New York City Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. avr 2013;121(4):494-500.
48. Noyes PD, McElwee MK, Miller HD, Clark BW, Van Tiem LA, Walcott KC, *et al.* The toxicology of climate change: environmental contaminants in a warming world. *Environ Int*. août 2009;35(6):971-86.
49. Erickson TB, Brooks J, Nilles EJ, Pham PN, Vinck P. Environmental health effects attributed to toxic and infectious agents following hurricanes, cyclones, flash floods and major hydro-meteorological events. *J Toxicol Environ Health Part B*. 18 août 2019;22(5-6):157-71.
50. Suzuki T, Hidaka T, Kumagai Y, Yamamoto M. Environmental pollutants and the immune response. *Nat Immunol*. déc 2020;21(12):1486-95.
51. Dalsager L, Christensen N, Halekoh U, Timmermann CAG, Nielsen F, Kyhl HB, *et al.* Exposure to perfluoroalkyl substances during fetal life and hospitalization for infectious disease in childhood: A study among 1,503 children from the Odense Child Cohort. *Environ Int*. avr 2021;149:106395.
52. Esser C, Rannug A. The aryl hydrocarbon receptor in barrier organ physiology, immunology, and toxicology. *Pharmacol Rev*. 2015;67(2):259-79.
53. Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol*. mars 2014;13(3):330-8.
54. Buccellato FR, D'Anca M, Fenoglio C, Scarpini E, Galimberti D. Role of Oxidative Damage in Alzheimer's Disease and Neurodegeneration: From Pathogenic Mechanisms to Biomarker Discovery. *Antioxid Basel Switz*. 26 août 2021;10(9):1353.
55. Varshney K, Makleff S, Krishna RN, Romero L, Willems J, Wickes R, *et al.* Mental health of vulnerable groups experiencing a drought or bushfire: A systematic review. *Glob Ment Health Camb Engl*. 2023;10:e24.
56. Segal TR, Giudice LC. Systematic review of climate change effects on reproductive health. *Fertil Steril*. août 2022;118(2):215-23.
57. Pan J, Liu P, Yu X, Zhang Z, Liu J. The adverse role of endocrine disrupting chemicals in the reproductive system. *Front Endocrinol*. 2023;14:1324993.
58. Vineis P, Huybrechts I, Millett C, Weiderpass E. Climate change and cancer: converging policies. *Mol Oncol*. mars 2021;15(3):764-9.