

façon indirecte, à partir de la mesure de facteurs internes, tels que des éléments retrouvés dans le sang.

- **Les interactions santé - environnement**

L'influence de l'environnement sur la santé est connue depuis Hippocrate⁷ même si elle est encore mal caractérisée. Elle est suspectée de causer nombre de « maladies non transmissibles »⁸ (cardiovasculaires, diabète, cancers, asthme, etc.), dont l'origine est insuffisamment connue. Il s'agit d'un enjeu de santé publique car 90 % des décès survenus dans l'Union européenne seraient dus à une maladie non transmissible⁹, or il est estimé que les facteurs environnementaux au sens large sont responsables de 70 à 80 % de celles-ci¹⁰.

Il existe des cas d'interaction santé-environnement bien connus, tels que le déséquilibre nutritionnel et la survenue de maladies métaboliques ou les effets de perturbateurs endocriniens sur le système reproducteur. Les facteurs environnementaux peuvent avoir différents modes d'action, selon leur nature.

Dans une approche « One health », qui réunit santé humaine, animale et environnementale, la meilleure caractérisation de l'exposome doit également passer par une surveillance des écosystèmes, qui permettrait ainsi de mieux évaluer les effets du changement climatique sur la santé des populations.

- **Le besoin de révéler et de connaître les effets d'expositions multiples**

Il existe des exemples de synergie avérée de facteurs environnementaux : le risque de cancer du poumon associé à l'exposition au radon est multiplié par 25 pour les fumeurs¹¹. Cet exemple illustre la nécessité d'une approche pluridisciplinaire.

■ Une méthodologie en évolution

La nécessité d'évaluer toutes les expositions étant inédite, elle constitue un défi méthodologique, qui ne peut être relevé qu'en adoptant une approche pluridisciplinaire mêlant sciences de la vie, chimie analytique, statistiques, sciences humaines, science des données, technologie et objets connectés. Différents types d'études, déjà utilisés en santé environnementale ou développés dans le contexte spécifique de l'exposome, peuvent contribuer à mieux le caractériser.

- **La toxicologie, les prémices de la santé environnementale**

La toxicologie évalue les effets biologiques des agents chimiques, biologiques, ou physiques. Il s'agit d'une approche expérimentale, c'est-à-dire d'une exposition en conditions contrôlées et avec un groupe témoin, elle permet donc d'établir des liens de causalité entre un agent et un effet. Néanmoins, si les liens de causalité sont établis pour un modèle expérimental, ils

ne sont pas toujours transposables à l'homme.

Cette discipline est à la base de l'évaluation des risques associés aux molécules chimiques, encadrée par la réglementation européenne REACH¹². Cependant, la pratique classique de la toxicologie prévoit d'examiner l'effet des substances individuellement, laissant éventuellement passer entre les mailles du filet des effets additifs ou synergiques de certaines substances.

- **La modélisation : QSAR et AOP**

La procédure de toxicologie classique étant longue et coûteuse, notamment en vies animales, l'évaluation exhaustive des effets des molécules auxquelles un individu peut être exposé durant sa vie est impossible. Des approches computationnelles ont été développées pour accélérer cette caractérisation.

La modélisation QSAR (*quantitative structure-activity relationship*) consiste à déduire les effets biologiques de molécules à partir de leur structure chimique. L'approche par AOP (*adverse outcome pathways*) vise à décomposer les effets biologiques de molécules pour mieux identifier les chemins mécanistiques en jeu.

Ces approches permettent d'intégrer des expositions, en additionnant les effets de molécules partageant des similarités de structure ou de mécanisme d'action, et de dégager les principaux facteurs de risques dans des ensembles de molécules¹³.

- **Le suivi de cohortes**

Les études épidémiologiques sur cohortes permettent d'identifier des associations statistiques entre des traits de santé et des facteurs environnementaux. Leur force statistique dépend du nombre de participants et du nombre de facteurs évalués¹⁴. Leur caractère observationnel¹⁵ les limite à identifier des corrélations, mais le recoupement de ces résultats avec ceux apportés par l'expérimentation permet de conclure¹⁶. Dans certains cas (l'étude d'accidents industriels, l'exposition professionnelle, certaines approches méthodologiques), les études épidémiologiques peuvent fournir des éléments de causalité.

Les cohortes peuvent se composer d'individus représentatifs de la population ou bien d'un échantillon de personnes partageant une caractéristique de santé, couplé à un groupe témoin. La durée d'étude de la cohorte varie de quelques années à plusieurs décennies, elle peut même être transgénérationnelle et étudier la descendance des personnes incluses à l'origine.

Les facteurs environnementaux évalués peuvent être d'origine externe – ils seront alors évalués sur la base de questionnaires¹⁷, de mesures directes ou de modélisation (niveaux de radiation, pollution de l'air) – ou d'origine interne – sur la base de mesures directes (mesure de taux de contaminants dans le

sang, description du microbiote intestinal, etc.)¹⁸.

La mise en place de cohortes est très onéreuse et est souvent le fruit de partenariats entre instituts de recherche et agences de santé. Plusieurs projets d'envergure sont coordonnés à l'échelle européenne, neuf nouveaux projets ont été annoncés cette année dans le cadre du *European Human Exposome Network*¹⁹.

- **Les EWAS (*environnement-wide association studies*)**

Le concept des EWAS est calqué sur la méthodologie GWAS (*genome-wide association study*) qui consiste à analyser le génome d'un grand nombre d'individus concernés par un même problème de santé et à identifier des variations communes, qui pourraient en être responsables²⁰. Si les GWAS établissent des liens entre génome et santé, l'objectif des EWAS est de mettre au jour des corrélations entre maladies et environnement.

Il s'agit d'études de cohortes réalisées avec un grand nombre de facteurs environnementaux, et donc des populations conséquentes. Si des milliers ou des dizaines de milliers de participants peuvent suffire à faire ressortir les facteurs de risques les plus importants, les signaux plus faibles et les effets de synergie requièrent des cohortes de l'ordre de plusieurs centaines de milliers de personnes, voire plus²¹.

Parmi les premiers travaux de ce type, une étude menée par des chercheurs de l'Université de Stanford en 2010, sur 266 facteurs environnementaux et quelques cohortes de plusieurs milliers de personnes, concluait à une association entre le diabète de type 2 et des polluants (PCB) et des dérivés de pesticide²².

Plusieurs difficultés sont associées aux EWAS, telles que la variabilité – dans le temps et dans l'espace – des facteurs environnementaux, alors que les données génétiques sont stables. Les études réalisées à ce jour pâtiennent de l'hétérogénéité des bases de données environnementales, non conçues pour de telles études. Des approches standardisées sont souhaitables²³.

■ Quelles pistes ?

- **Améliorer la mesure de l'exposome**

La connaissance de l'exposome bénéficierait d'une meilleure caractérisation de l'environnement des participants aux études. La mise au point de « capteurs ou détecteurs ambulants capables de mesurer des contaminants environnementaux »²⁴, bon marché et capables de recueillir en temps réel des données analysables à haut débit²⁵, y contribuera. Le développement d'infrastructures analytiques capables de caractériser de manière exhaustive les échantillons biologiques est une étape nécessaire.

Les smartphones sont intéressants par la possibilité

de créer des interfaces interactives avec les participants des études. Ils peuvent également être utilisés comme outil de mesure directe (bruit) ou indirecte (en renseignant la position d'un individu, il est possible d'évaluer son risque d'exposition à un facteur pour lequel le niveau de risque est cartographié, comme les risques géologiques, tels que le radon²⁶ ou la pollution de l'air extérieur).

- **Améliorer la connaissance de la dépendance des facteurs de santé aux facteurs environnementaux**

Les avancées dans les domaines biomédicaux des « omics »²⁷ permettent de mieux caractériser la réponse biologique à un facteur de n'importe quelle nature. Ces technologies sont donc utiles pour établir des liens exposition - effet sur la santé, en éclairant les mécanismes possibles²⁸. L'étude d'impacts sanitaires peu explorés comme l'immunité, le neurocomportement et le métabolisme devrait être soutenue.

Le recoupement d'études effectuées sur de grands échantillons de population permettra d'établir des corrélations environnement-santé via la science des données massives et l'intelligence artificielle. Néanmoins, ces associations pouvant s'accompagner de biais, il faudra les considérer avec prudence et les confirmer par des études mécanistiques.

La création d'un Green data hub²⁹ pour accueillir des bases de données environnementales pour la santé est à saluer si l'objectif retenu est d'améliorer l'accessibilité et l'exploitabilité de ressources sous-utilisées. Cependant, le couplage avec le Health data hub risque d'être peu productif étant donné l'imprécision des données et les biais possibles. Ce couplage fournira avant tout des hypothèses de travail à explorer.

■ Quelles applications ?

- **La possibilité de réaliser des prédictions, en fonction des expositions ?**

Certains chercheurs ont l'ambition d'établir des scores de risques environnementaux ou scores de risque en lien avec l'exposome³⁰, similaires aux scores de risques polygéniques, établis en fonction des interactions génome - santé connues. Sans valeur de prédiction absolue, ces scores pourraient néanmoins avoir une visée pédagogique, notamment dans le cas de patients asthmatiques ou ayant des maladies cardiovasculaires.

- **La surveillance des facteurs de risque, la prévention des maladies**

L'intérêt de la meilleure connaissance de l'exposome d'échantillons représentatifs de la population (ou de catégories de la population) tient plutôt dans l'identification de facteurs de risque et donc dans les actions de prévention qui en découleront et qui bénéficieront à l'ensemble de la population.

Ces travaux peuvent être l'occasion de mettre en place une surveillance de facteurs environnementaux qui n'étaient auparavant pas suivis ou d'améliorer ce suivi.

Les technologies permettant un suivi en temps réel des polluants dans l'air auraient un intérêt certain pour la santé publique, car elles permettraient de mieux caractériser l'exposition chronique à certains polluants. Comme l'a souligné l'Opecst à l'issue de l'audition sur la prévention et la gestion des risques industriels³¹, le déploiement de tels outils serait aussi utile dans l'identification des polluants émis lors de catastrophes industrielles³². Ils peuvent être complétés à l'échelle individuelle par une meilleure connaissance de la qualité de l'air intérieur, une autre priorité du PNSE4.

La prévention des maladies passe également par l'intégration du concept d'exposome à la prévention des risques. Concernant l'exposome chimique, des travaux sont conduits par l'ANSES et son homologue européen l'Efsa pour identifier les principales sources de risques au sein de mélanges chimiques et additionner les effets de molécules similaires.

■ Les limites

Les limites les plus importantes sont certainement en lien avec la méthodologie employée, différente pour chaque étude, et qui empêche par exemple le recoupement entre travaux. La grande variabilité interindividuelle³³ de l'exposition est probablement aussi une limite, à la fois pour la connaissance de l'exposition réelle de la population, mais aussi vis-à-vis des politiques de santé publique : elles doivent protéger tous les individus, alors que l'exposome de chacun est différent.

• La temporalité

La temporalité, longue – l'ensemble de la vie, incluant la période foetale – est une limite majeure à la mesure l'exposome. Dès 2010, des chercheurs proposaient de concentrer les efforts sur des fenêtres d'exposition critiques, des périodes où les organismes sont plus sensibles aux facteurs environnementaux³⁴. Par ailleurs, il est peu probable que la survenue d'un effet sur la santé soit concomitante de l'exposition à un facteur environnemental. Certains ont une action pendant les phases développementales, mais ces effets peuvent se révéler plus tard, et peuvent même se transmettre aux générations suivantes³⁵.

Il est donc important de pouvoir suivre de grandes cohortes avec une caractérisation des facteurs environnementaux dès la période foetale

• L'interaction génome - environnement

Certains facteurs environnementaux agissent probablement en interaction avec des facteurs génétiques, ce qui limite la possibilité d'exploiter la connaissance de l'exposome à titre individuel. Le

développement de la méthodologie des études de santé environnementale permettra de construire des études d'association génomique et environnementale (GEWIS)³⁶.

L'étude des interactions environnement-génome-santé passe notamment par l'intermédiaire de l'épigénétique pour les liens environnement - génome. Les techniques permettant d'évaluer si un composé modifie l'épigénome peuvent être employées à cette fin, pour des modifications épigénétiques bien corrélées avec des effets sur la santé.

• Les coûts associés

Les coûts associés aux études de cohortes, à l'échantillonnage et à l'analyse inhérents à des effectifs centaines de milliers de personnes, sont tels que les laboratoires de recherche ne sont pas dimensionnés pour les absorber³⁷.

La contrainte financière constitue donc un frein à la connaissance de l'exposome ; ce champ scientifique nécessite un investissement conséquent, comme le dit le rapport sur les cohortes pour la recherche en santé des Inspections générales des affaires sociales (Igas) et de l'éducation, du sport et de la recherche (Igesr)³⁸.

La mise en place d'une structure dédiée, commune aux instituts de recherche et aux agences sanitaires nationales permettrait de mieux mettre à profit les résultats des recherches menées et les moyens d'analyse et de stockage, inexistant à une telle échelle en France, afin d'en diminuer les coûts.

■ Conclusions et recommandations

Le concept d'exposome s'inscrit dans le paradigme de santé globale « One health ». Si le concept est clair, sa mesure et, en conséquence, la possibilité d'établir des liens environnement-santé, est encore limitée par la difficulté de mise en pratique.

Celle-ci tient en partie aux coûts très élevés associés à une telle méthodologie, et à la baisse des financements disponibles³⁹. Il apparaît alors très pertinent de mettre en place une infrastructure de recherche, accessible aux instituts de recherche et aux agences sanitaires. Elle serait chargée d'apporter des moyens logistiques, humains et financiers au suivi de cohortes prospectives sur des échantillons représentatifs de la population mais aussi sur des populations vulnérables. Dans une logique de science ouverte, ces données pourront être mises à profit par les différents organismes de recherche.

Il est aussi nécessaire de développer une infrastructure dédiée à l'exploration analytique de l'exposome chimique et de renforcer la toxicologie moderne combinant les aspects expérimentaux et computationnels et ouverte à d'autres disciplines comme l'épigénétique et à des impacts sanitaires critiques, notamment l'immunité, le

neurodéveloppement et le métabolisme.

Finalement, l'amélioration de la connaissance de l'exposome devrait avoir des répercussions sur la réglementation européenne d'évaluation du risque des substances chimiques⁴⁰.

Sites Internet de l'OPECST :

<http://www.assemblee-nationale.fr/commissions/opecest-index.asp>

<http://www.senat.fr/opecest/>

Personnes consultées

- M. Robert Barouki, toxicologue, professeur de biochimie, et membre du Conseil scientifique de l'Office ;
- M. Rémy Slama, épidémiologiste environnemental, co-directeur de l'Institut multithématique Santé publique d'Aviesan ;
- M. Gérard Lasfargues, directeur général délégué du pôle sciences pour l'expertise et M. Matthieu Schuler, directeur de l'évaluation des risques de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) ;
- Mme Gwenaëlle Hello, sous-directrice de la recherche, Mme Céline Couderc-Obert et Mme Solène Cadiou, de la Direction de la recherche et de l'innovation du Ministère de transition écologique et solidaire ; Mme Hélène Costa de Beauregard, adjointe au chef de l'Ecolab du Ministère de la transition écologique et solidaire.
- Mme Stéphanie Combes, directrice du Health data hub.

Coordination scientifique de Mathilde Dessaux-Lecompte, conseillère scientifique

Références

- ¹ Article L1411-1 du Code de la santé publique. Consulté le 6 novembre 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886152/.
- ² « Article L1411-1 - Code de la santé publique - Légifrance ». Consulté le 6 novembre 2020. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000038886152/.
- ³ Loi constitutionnelle n° 2005-205 du 1 mars 2005 relative à la Charte de l'environnement (1). (s. d.). Consulté le 16 novembre 2020.
- ⁴ (PNSE4), Consultation 4e Plan national santé environnement. « Axe 4 - Mieux connaître les expositions et les effets de l'environnement sur la santé des populations », 21 octobre 2020. <http://www.consultation-plan-sante-environnement.gouv.fr/axe-4-mieux-connaître-les-expositions-et-les-a5.html>.
- ⁵ Barouki, R. « L'exposome, un concept holistique et utile ». Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 204, n° 3 (1 mars 2020): 299-305. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2019.11.015>.
- ⁶ Wild, Christopher Paul. « Complementing the Genome with an "Exposome": The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology ». Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers 14, n° 8 (1 août 2005): 1847-50. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456>.
- ⁷ Hippocrate stipulait déjà que « pour approfondir la médecine, il faut considérer d'abord les saisons, connaître la qualité des eaux, des vents, étudier les divers états du sol et le genre de vie des habitants ». Cicoella, André. « Santé et Environnement: la 2e révolution de Santé Publique ». Santé Publique Vol. 22, n° 3 (4 août 2010): 343-51.
- ⁸ Le terme « maladies non transmissibles » ou « non-communicable diseases » est souvent utilisé pour parler des maladies chroniques et des cancers. La définition exclut les maladies d'origine infectieuse ou génétique.
- ⁹ Maragkoudakis, Petros. « EU Burden from Non-Communicable Diseases and Key Risk Factors ». Text. EU Science Hub - European Commission, 20 juin 2017. <https://ec.europa.eu/jrc/en/health-knowledge-gateway/societal-impacts/burden>.
- ¹⁰ « Decoding the Exposome, the Biggest Influencer on Health - In Depth - Universiteit Utrecht ». Consulté le 16 novembre 2020. <https://www.uu.nl/en/organisation/in-depth/decoding-the-exposome-the-biggest-influencer-on-health>.
- ¹¹ L'exposition au radon constitue un facteur de risque de développer un cancer du poumon, et ce, de façon linéaire avec la concentration de radon dans l'air intérieur. Le risque absolu de développer un cancer du poumon, pour une certaine exposition au radon, est multiplié par 25 chez les fumeurs. Les fumeurs voient leur risque de cancer de poumon augmenter avec leur exposition au radon, mais de façon moins importante, le tabagisme étant un facteur de risque bien plus important que le radon ; Darby, et al. « Radon in Homes and Risk of Lung Cancer: Collaborative Analysis of Individual Data from 13 European Case-Control Studies ». BMJ (Clinical Research Ed.) 330, n° 7485 (29 janvier 2005): 223. <https://doi.org/10.1136/bmj.38308.477650.63>.
- ¹² « Comprendre REACH - ECHA ». Consulté le 18 novembre 2020. <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>.
- ¹³ Escher, et al. « From the Exposome to Mechanistic Understanding of Chemical-Induced Adverse Effects ». Environment International 99 (février 2017): 97-106. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.11.029>.
- ¹⁴ Plus le nombre de participants est élevé, meilleure est la force statistique de l'étude. Le nombre de participants doit être augmenté dès lors que le nombre de facteurs à évaluer augmente.

¹⁵ Les études de cohorte consistent à suivre les facteurs environnementaux des participants sans leur suggérer ni leur imposer de changement dans leurs habitudes, puisque demander à un groupe de se placer dans des conditions spécifiques, pour lesquelles on suspecte un effet sanitaire négatif, ne serait pas éthique.

¹⁶ Adamo, et al. « Méthodes d'étude épidémiologique ». In *Reproduction et environnement. Expertises collectives de l'Inserm*. Consulté le 17 novembre 2020. <http://ipubli-inserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/222?sequence=31>.

¹⁷ Les questionnaires renseignent à la fois sur les habitudes de vie et sur l'état de santé, c'est le cas par exemple de NutriNet-Santé. Cette cohorte, issue d'un partenariat entre l'Inserm et l'Inrae, étudie les liens entre l'alimentation et la santé, Le recrutement se base sur du volontariat, l'étude compte 165 000 participants. Sont collectés des renseignements sur l'alimentation, la santé, mais aussi, pour une partie des participants, des échantillons sanguins et urinaires. Les objectifs sont d'établir des liens entre la nutrition et la santé, mais aussi d'identifier les déterminants de la nutrition (notamment sociaux, économiques et cognitifs). Hercberg, et al. « The Nutrinet-Santé Study: a web-based prospective study on the relationship between nutrition and health and determinants of dietary patterns and nutritional status ». *BMC Public Health* 10, n° 1 (11 mai 2010): 242. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-242>. L'étude a notamment montré une association entre la consommation de nourriture ultra-transformée et le risque de développer un cancer. Fiolet, et al. « Consumption of Ultra-Processed Foods and Cancer Risk: Results from NutriNet-Santé Prospective Cohort ». *BMJ* 360 (14 février 2018). <https://doi.org/10.1136/bmj.k322>.

¹⁸ Certains facteurs internes ne sont pas complètement décorrélés du patrimoine génétique, mais peuvent tout de même être considérés (taux d'hormones, métabolisme) ; Wild, C. P. « The Exposome: From Concept to Utility ». *International Journal of Epidemiology* 41, n° 1 (1 février 2012): 24-32. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>.

¹⁹ https://ec.europa.eu/info/events/launch-event-european-human-exposome-network-2020_en.

²⁰ Plus précisément, les études d'association pangénomique permettent d'identifier des polymorphismes génétiques (des variations de courtes séquences dans le génome) davantage partagés par les personnes porteuses d'une maladie que la moyenne et identifient ainsi des facteurs de risque. Ces études sont réalisées sur l'ensemble du génome, et sont particulièrement utiles dans le cas de maladies pour lesquelles une origine génétique est suspectée mais aucun gène déterminant n'a été identifié. Debette, Stéphanie. « Comment lire une étude d'association génétique pangénomique (GWAS) ? » *Sang Thrombose Vaisseaux* 24, n° 5 (1 mai 2012): 240-47. <https://doi.org/10.1684/stv.2012.0692>.

²¹ Vermeulen, et al. « The Exposome and Health: Where Chemistry Meets Biology ». *Science* 367, n° 6476 (24 janvier 2020): 392-96. <https://doi.org/10.1126/science.aay3164>.

²² L'étude montrait également une association négative avec les carotènes, suggérant qu'elles protègent de cette maladie. Patel, et al. « An Environment-Wide Association Study (EWAS) on Type 2 Diabetes Mellitus ». *PLOS ONE* 5, n° 5 (20 mai 2010): e10746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010746>.

²³ Zheng, et al. « Design and Methodology Challenges of Environment-Wide Association Studies: A Systematic Review ». *Environmental Research* 183 (1 avril 2020): 109275. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109275>.

²⁴ Des moyens de mesure embarqués comme les capteurs de pollution atmosphérique individuels ou bien des bracelets en silicone qui fonctionnent comme des éponges à substances chimiques, par exemple. Barouki, R. « L'exposome, un concept holistique et utile ». *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 204, n° 3 (1 mars 2020): 299-305. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2019.11.015>.

²⁵ Vermeulen, Roel, et al. « The Exposome and Health: Where Chemistry Meets Biology ». *Science* 367, n° 6476 (24 janvier 2020): 392-96. <https://doi.org/10.1126/science.aay3164>.

²⁶ « Cartographie du potentiel radon des formations géologiques ». Consulté le 10 novembre 2020. <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Environnement/expertises-radioactivite-naturelle/radon/Pages/4-cartographie-potentiel-radon-formations-geologiques.aspx#.X6q6s1DjJPY>.

²⁷ Les technologies OMICs (transcriptomique, protéomique, métabolomique, épigénomique) permettent de caractériser et de quantifier à grande échelle les produits d'expression du génome (transcriptome ou protéome), les marqueurs de l'état métabolique ou encore l'état de l'épigénome.

²⁸ « CDC - Exposome and Exposomics - NIOSH Workplace Safety and Health Topic », 9 novembre 2018. <https://www.cdc.gov/niosh/topics/exposome/default.html>.

²⁹ (PNSE4), Consultation 4e Plan national santé environnement. « Axe 4 - Mieux connaître les expositions et les effets de l'environnement sur la santé des populations », 21 octobre 2020. <http://www.consultation-plan-sante-environnement.gouv.fr/axe-4-mieux-connaître-les-expositions-et-les-a5.html>.

³⁰ Vermeulen, Roel, et al. « The Exposome and Health: Where Chemistry Meets Biology ». *Science* 367, n° 6476 (24 janvier 2020): 392-96. <https://doi.org/10.1126/science.aay3164>.

³¹ Audition publique du 6 février 2020 sur la prévention et la gestion des risques industriels, dont les conclusions ont été adoptées le 20 février 2020 ; http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b2704_rapport-information#.

³² « Rapport de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques sur les enjeux scientifiques et technologiques de la prévention et la gestion des risques accidentels (M. Cédric Villani et M. Gérard Longuet) ». Assemblée nationale. http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b2704_rapport-information.

³³ Des travaux menés par l'ANSES mettent en évidence que l'exposome chimique varie d'un individu à l'autre, selon des critères comportementaux tels que le régime alimentaire.

³⁴ Rappaport, Stephen M., et Martyn T. Smith. « Environment and Disease Risks ». *Science* 330, n° 6003 (22 octobre 2010): 460-61. <https://doi.org/10.1126/science.1192603>.

³⁵ Tel que dans le cas du diethylstilbestrol (Distilbène®) ; Newbold, Retha R., Elizabeth Padilla-Banks, et Wendy N. Jefferson. « Adverse Effects of the Model Environmental Estrogen Diethylstilbestrol Are Transmitted to Subsequent Generations ». *Endocrinology* 147, n° 6 (1 juin 2006): s11-17. <https://doi.org/10.1210/en.2005-1164>.

³⁶ Genome-Environment-Wide Interactions Studies ; Zheng et al. « Design and Methodology Challenges of Environment-Wide Association Studies: A Systematic Review ». *Environmental Research* 183 (1 avril 2020): 109275. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109275>.

³⁷ À titre d'illustration, une analyse d'une dizaine de substances chimiques coûte 100 € par individu. Cette analyse pour une cohorte de plusieurs centaines de milliers de personnes coûte alors plusieurs dizaines de millions d'euros.

³⁸ Elbaum, M. (Igas), Morelle, A. (Igas), Minault, B. (Igésr), et Ribieras, H. (Igésr). « Les cohortes pour les études et la recherche en santé ». https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2019-045r_tome_1_rapport.pdf.

³⁹ Jégou, Bernard. « Le paradigme de l'exposome: définition, contexte et perspective ». *médecine/sciences* 36, n° 11 (1 novembre 2020): 959-60. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020230> et « Où vont la recherche et l'expertise scientifique sur les risques environnementaux et leurs impacts sanitaires? » *Le Monde.fr*, 3 décembre 2019. https://www.lemonde.fr/sciences/article/2019/12/03/ou-vont-la-recherche-et-l-expertise-scientifique-sur-les-risques-environnementaux-et-leurs-impacts-sanitaires_6021522_1650684.html.

⁴⁰ Rapport de l'Opecst sur l'évaluation des risques sanitaires et environnementaux par les agences : le chemin de la confiance, par les députés Philippe Bolo et Anne Genetet et les sénateurs Pierre Médevielle et Pierre Ouzoulias ; mai 2019. http://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/rapports/ots/l15b1919_rapport-information#