



**HAL**  
open science

## Exposome et Alimentation : Définition et enjeux

Bruno Le Bizec

► **To cite this version:**

Bruno Le Bizec. Exposome et Alimentation : Définition et enjeux. Journée Thématique Exposition & Pollution, Académie 3 - Espace, Environnement, Risques et Résilience; Université Côte d'Azur, May 2024, Nice, France. hal-04618472

**HAL Id: hal-04618472**

**<https://hal.science/hal-04618472v1>**

Submitted on 20 Jun 2024

**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.

# EXPOSOME & ALIMENTATION

## *Définition et enjeux*

EXPOSITION & POLLUTION – NICE – 27.05.2024



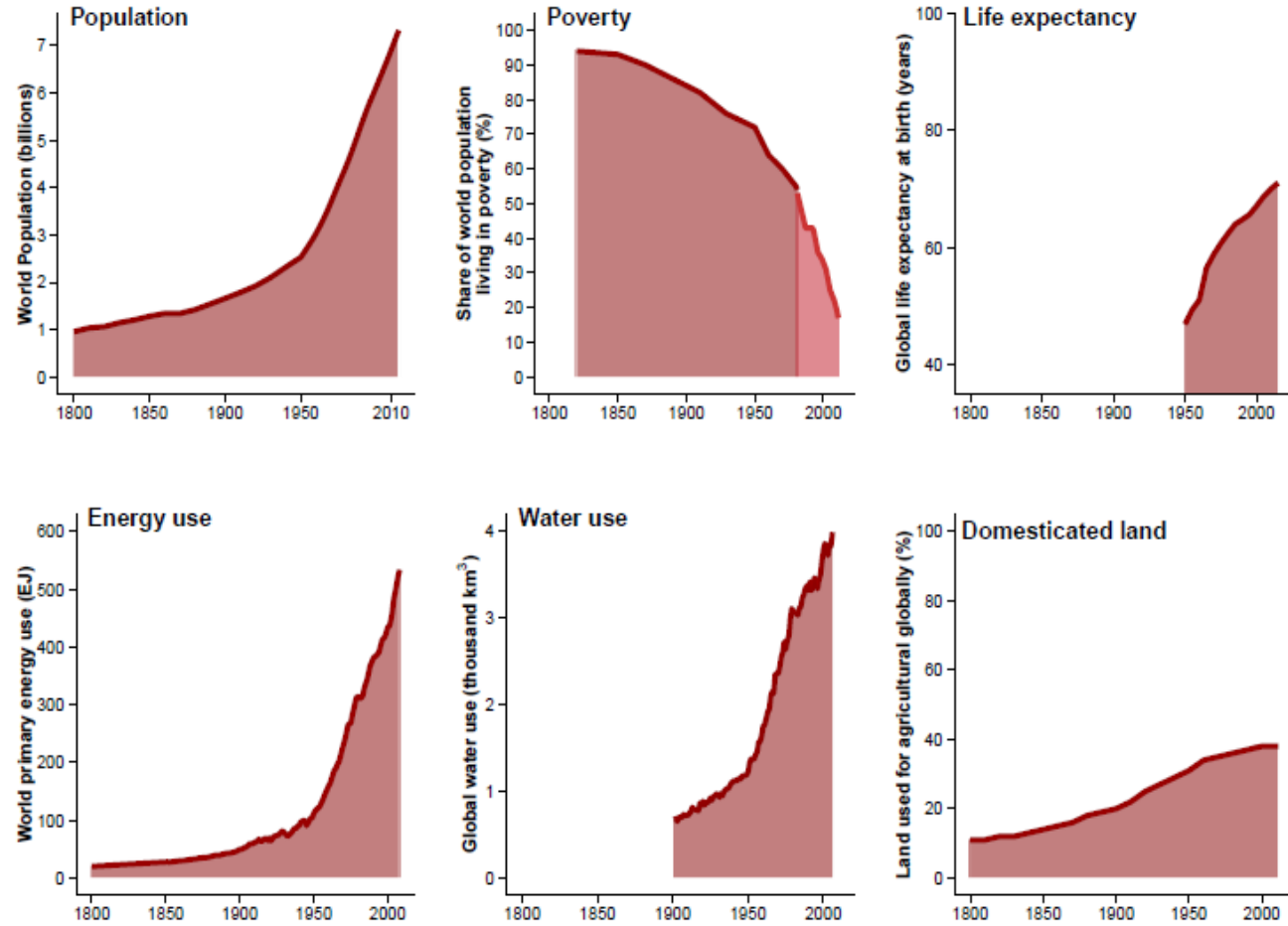
**Bruno LE BIZEC, PROF**

# AVANT-PROPOS

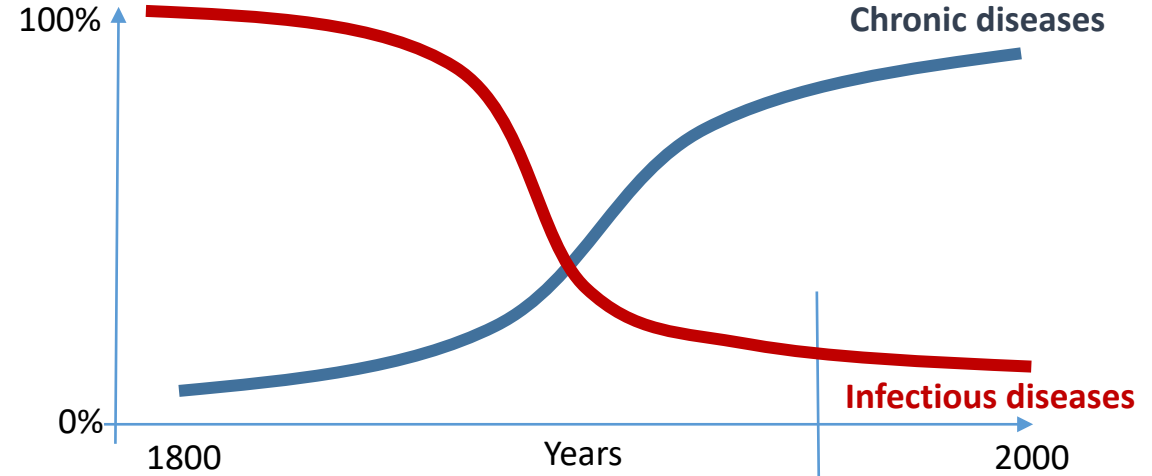
*L'influence de l'homme sur les écosystèmes, une planète en mutation ?*

## ANTHROPOCENE

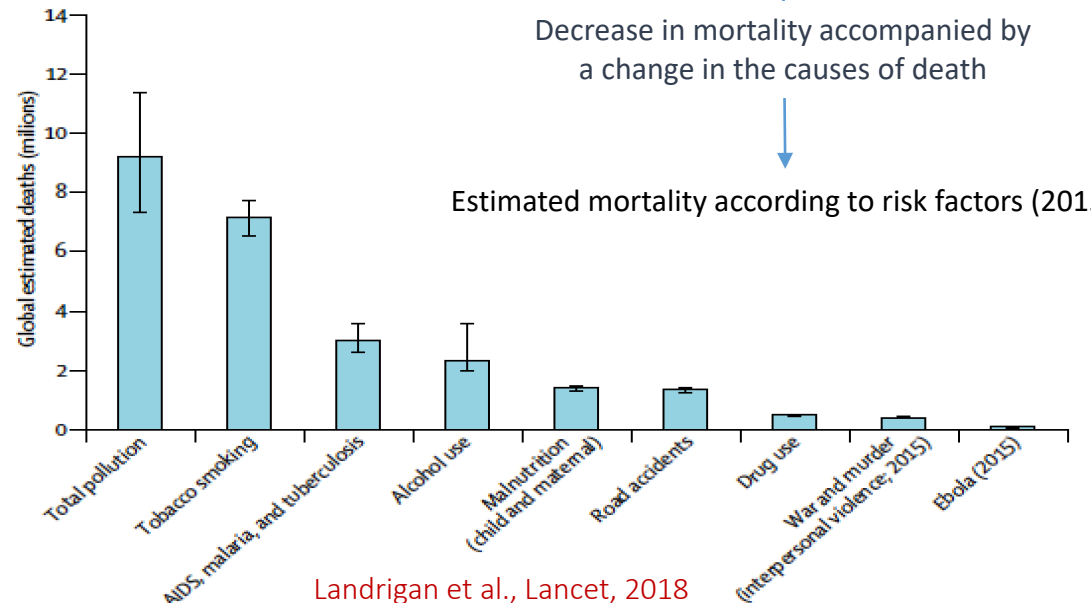
Paul Josef Crutzen, Nobel Price Chemistry, 1995  
Eugene Stoermer



Proportion of deaths



Global estimated deaths (10<sup>6</sup>)



« *Safeguarding human health in the Anthropocene epoch* »

Report by the Rockefeller Foundation - Lancet Commission on Global Health. Whitmee et al. The Lancet 2015.

Landrigan et al., Lancet, 2018

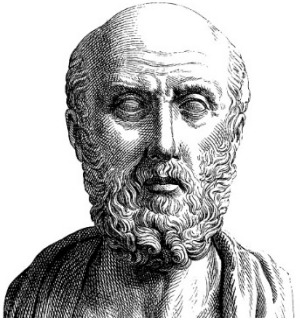
# L'EXPOSOME

*Introduction et définition du concept*

**Complementing the Genome with an "Exposome":  
The Outstanding Challenge of Environmental  
Exposure Measurement in Molecular Epidemiology**



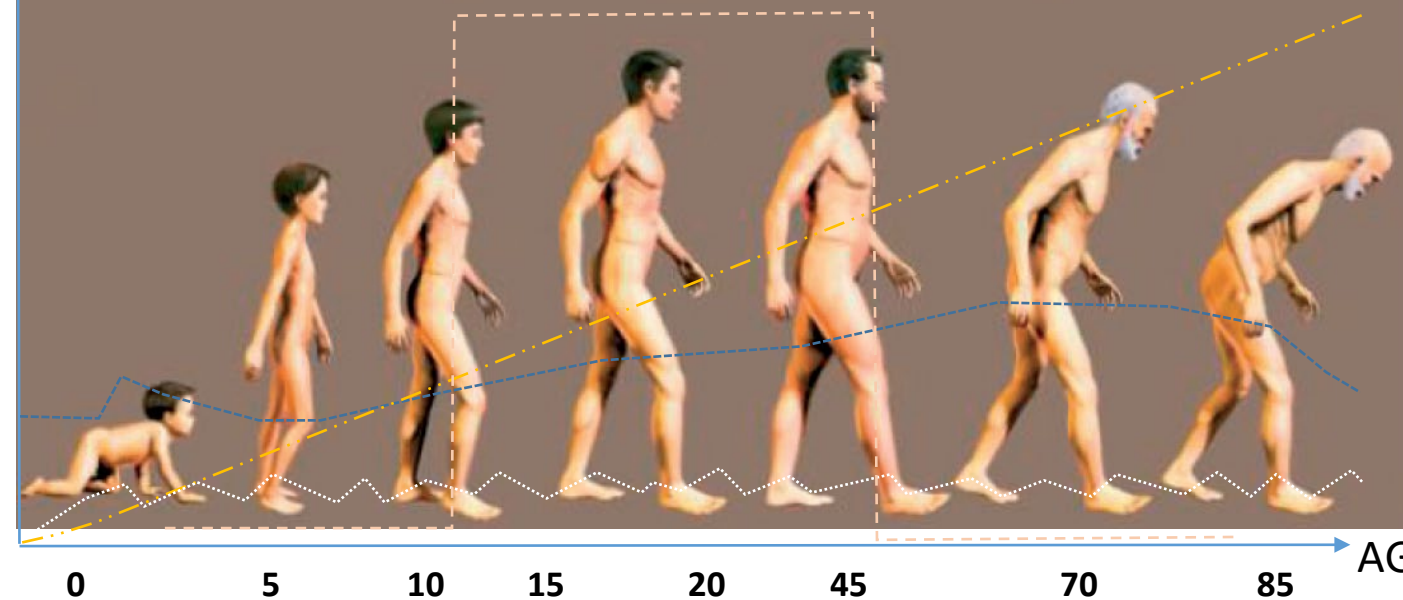
**Hippocrates**



Pour accéder aux profondeurs de la médecine, il faut d'abord tenir compte des saisons, connaître la **qualité de l'eau** et des vents, étudier les différentes **conditions du sol** et le **mode de vie des habitants**  
(500 BC, Treaty on "airs, waters and places")

EXPOSURE

In its complexity, it requires consideration of both the nature of those exposures and their changes over time



**The exposome comprises every exposure to which an individual is subjected, from conception to death**

[Wild, 2005].



# L'EXPOSOME

## Évolution de la définition et intégration dans le droit français



Stephen Rappaport



Garry Miller



Roel Vermeulen



Science, 2020;367(6476):392-396



- **Loi de modernisation du système de santé publique (loi 2016-41)**

Examiné par le Parlement en 2015 (loi Marisol Touraine), mise en œuvre en janvier 2016

- **Public Health Code (Chapter 1, Article 1, L1411-1)**

La surveillance et l'observation de l'état de santé de la population et l'identification de ses principaux déterminants, notamment ceux liés à l'éducation et aux conditions de vie et de travail. L'identification de ces déterminants s'appuie sur le concept **d'exposome**, entendu comme l'intégration sur la vie entière de l'ensemble des expositions qui peuvent influencer la santé humaine

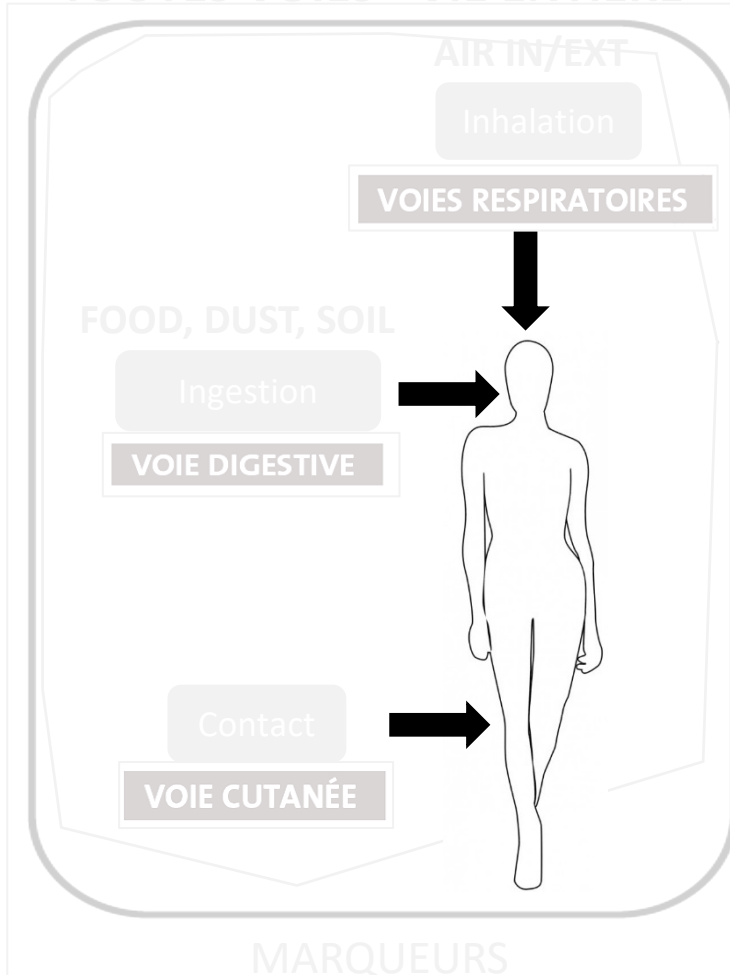
- **Breakdown into actions**

Les politiques publiques ont intégré l'exposome dans les programmes d'actions menés en santé environnement :

- En France, 1<sup>ère</sup> fois mobilisé en 2015 (PNSE3) pour permettre « *une nouvelle approche de la santé environnementale* ».
- Le PNSE4 intègre le concept dans l'un de ses quatre axes « *mieux connaître l'exposome* »
- Projet de stratégie nationale de santé 2023-2033



EXPOSITIONS EXTERNES  
TOUTES VOIES - VIE ENTIERE



MARQUEURS  
D'EXPOSITION EXTERNES

EXPOSITION INTERNE & EFFETS



MARQUEURS  
D'EXPOSITION INTERNES

REPONSE BIOLOGIQUE  
PHARMACODYNAMIE



EPIGENOME

TRANSCRIPTOME

PROTEOME

METABOLOME

SANTE

PUBERTE PRECOCE

ENDOMETRIOSE

CANCER SEIN

EFFICACITE VACCINALE

INFERTILITE



&

MARQUEURS  
D'EFFET INTERNES

# INVESTIGUER LES DOSES INTERNES CHEZ L'HOMME

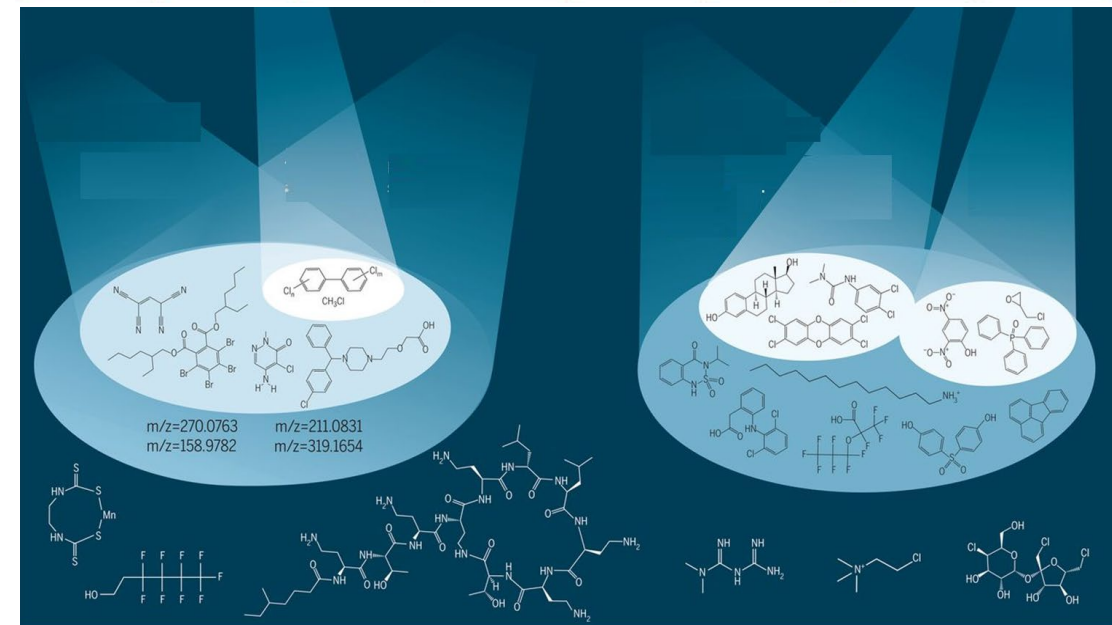
*Une force de frappe puissante pour répondre aux besoins à grande échelle*

|                | PCB | DIOXINES | PBDE | PBB | HBCD | PFAS | POCs | BPs | PHTAL. | PROD. PHYTO | ETM |
|----------------|-----|----------|------|-----|------|------|------|-----|--------|-------------|-----|
| BLOOD          | ●   | ●        | ●    | ●   | ●    | ●    | ●    | ●   | ●      | ○           | ●   |
| URINE          | ✘   | ✘        | ✘    | ✘   | ✘    | ○    | ✘    | ●   | ●      | ●           | ●   |
| MILK           | ●   | ●        | ●    | ●   | ●    | ●    | ●    | ●   | ●      | ○           | ●   |
| HAIR           | ○   | ○        | ○    | ○   | ○    | ○    | ○    | ○   | ○      | ●           | ○   |
| MECONIUM       | ●   | ●        | ●    | ●   | ●    | ●    | ●    | ●   | ●      | ○           | ○   |
| ADIPOSE TISSUE | ●   | ●        | ●    | ●   | ●    | ●    | ●    | ●   | ●      | ○           | ○   |
| PLACENTA       | ●   | ●        | ●    | ●   | ●    | ●    | ●    | ●   | ●      | ○           | ●   |
| SALIVA         | ○   | ○        | ○    | ○   | ○    | ○    | ○    | ○   | ○      | ○           | ○   |
| TEETH          | ○   | ○        | ○    | ○   | ○    | ○    | ○    | ○   | ○      | ○           | ○   |

Annual production capacity



| PCB    | DIOXINES    | PBDE | PBB            | HBCD  | PFAS         | POCs          | BPs   |
|--------|-------------|------|----------------|-------|--------------|---------------|-------|
| PHTAL. | PROD. PHYTO | ETM  | MEDICAM HUMAIN | COSM. | TOXINES MYCO | DRUG of ABUSE | OPFRs |



Adapted from Escher et al., 2020, Science • Vol 367, 388-392

**Controlling just one biological compartment would not be enough to meet all the expectations of the various communities.**

**There is no single characterization approach that would profile the chemical exposome in all its dimensions in a single action.**



# Une INFRASTRUCTURE de RECHERCHE NATIONALE DEDIEE

## Quels objectifs et quels partenaires ?

- Renforcer la capacité de caractérisation de l'exposition humaine à des mélanges chimiques complexes
- Fournir l'assistance nécessaire à l'interprétation des données (académie, agences sanitaires, privé)
- Contribuer à l'étude des associations entre biomarqueurs d'exposition et certains effets santé chez l'Homme



Michel SAMSON, DR Inserm, Dir. IRSET, UMR 1085 EHESP/INSERM/UR1



Bruno LE BIZEC, Prof. Oniris, Dir. LABERCA, UMR 1329 Oniris/INRAE

### GENERATION OF EXPOSURE DATA

#### Exposure Assessment

Targeted    Suspect screening (SS)    Non-targeted screening (NTS)



### DATA INTERPRETATION

#### Experimental Toxicokinetics & PBTK Modeling

Existing Data       New Data

#### Predictive Toxicology

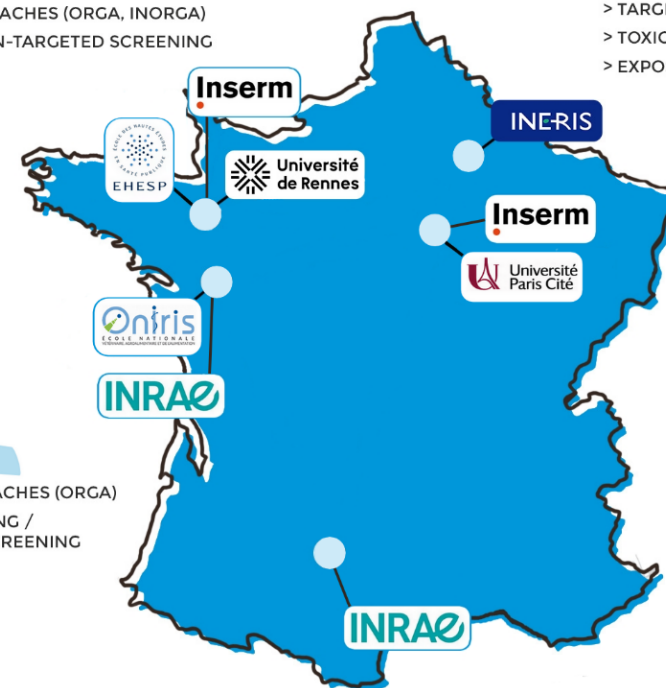
Adverse Outcome Pathway (AOP)       Artificial Intelligence (AI)

#### IRSET / LERES

- > TARGETED APPROACHES (ORGA, INORGA)
- > SUSPECTED / NON-TARGETED SCREENING

#### ANAE AND TEAM - INERIS

- > SUSPECTED / NON-TARGETED SCREENING
- > TARGETED APPROACHES (ORGA, INORGA)
- > TOXICOKINETIC STUDIES
- > EXPOSURE BIOMARKERS INTERPRETATION



#### T3S

- > SYSTEMIC TOXICOLOGY - DATA INTEGRATION (OMICS)
- > SYSTEM BIOLOGY (AOP BUILDING) - LINKS CHEMICAL STRESSORS AND TOXICITY PATHWAY (AOP)

#### LABERCA

- > TARGETED APPROACHES (ORGA)
- > SUSPECT SCREENING / NON-TARGETED SCREENING
- > EFFECT MARKERS

#### TOXALIM

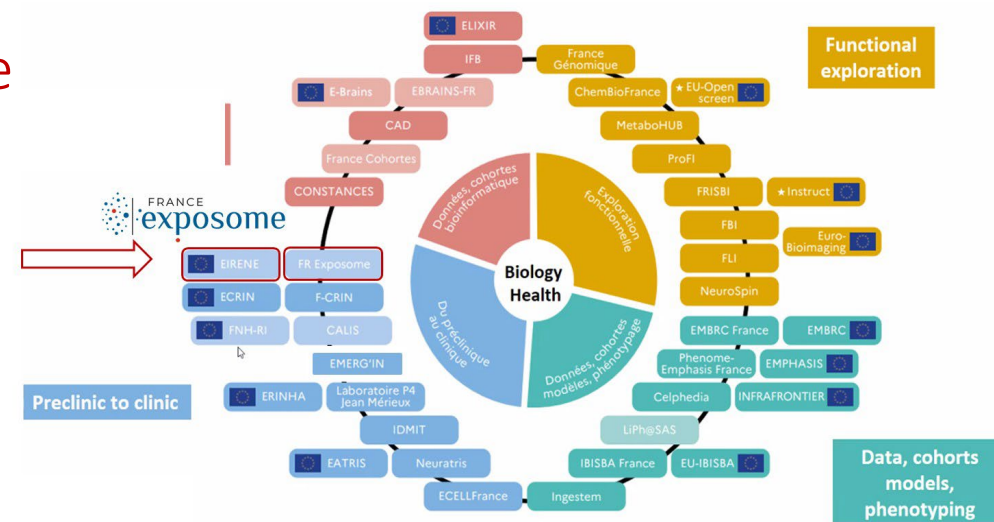
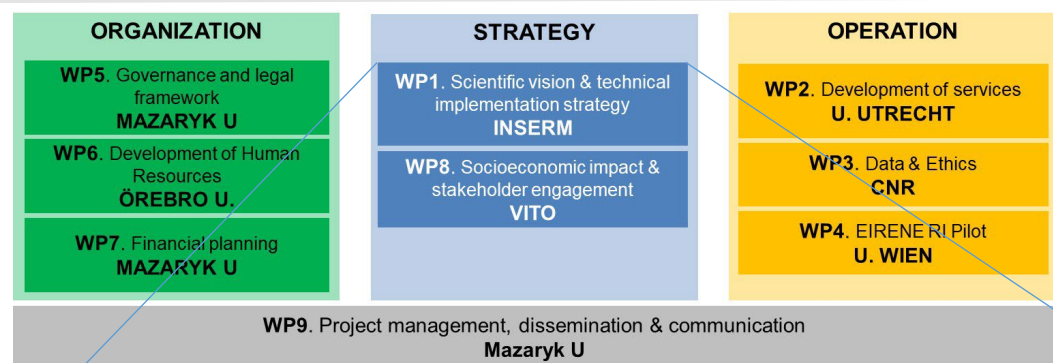
- > TARGETED APPROACHES (ORGA)
- > SUSPECT SCREENING / NON-TARGETED SCREENING
- > METABOLISM STUDIES (EXPO MARKERS)
- > EFFECT MARKERS

# Une INFRASTRUCTURE de RECHERCHE NATIONALE DEDIEE

## *Des alliances au niveau européen ?*

### EIRENE RI - The first EU infrastructure on human exposome

- Coordonné Université Masaryk (République tchèque)
- EIRENE = projet/feuille de route ESFRI 2021



# EIRENE RI

## OBJECTIVE WP1

Développer concept scientifique d'EIRENE, identifier les piliers clés de l'architecture, hubs nationaux et installations centrales.

## Expected results (R1):

- Vision stratégique & programme RI d'EIRENE basés sur l'analyse/interprétation des défis scientifiques et sociétaux + besoins PP





# Une INFRASTRUCTURE de RECHERCHE NATIONALE DEDIEE

*Pourquoi produire des données au niveau national ?*

PFAS concentrations in serum in the population of adults living in France Esteban (2014–2016)

PFCs (µg/L serum)

|                 | n   | %>LOQ        | GM (95%CI)         | P25  | P50         | P75  | P95 (95% CI)          |
|-----------------|-----|--------------|--------------------|------|-------------|------|-----------------------|
| PFBA            | 744 | 1.1          | NC                 | <LOQ | <LOQ        | <LOQ | <LOQ                  |
| PFPA            | 744 | 0.0          | NC                 | <LOQ | <LOQ        | <LOQ | <LOQ                  |
| PFHxA           | 744 | 0.0          | NC                 | <LOQ | <LOQ        | <LOQ | <LOQ                  |
| PFHpA           | 744 | 2.8          | NC                 | <LOQ | <LOQ        | <LOQ | <LOQ                  |
| <b>PFOA</b>     | 2   | <b>100.0</b> | 2.08 (1.97 ; 2.20) | 1.46 | <b>2.12</b> | 3.02 | 5.26 (4.82 ; 5.67)    |
| <b>PFNA</b>     | 4   | <b>99.5</b>  | 0.80 (0.75 ; 0.85) | 0.57 | <b>0.80</b> | 1.10 | 1.91 (1.66 ; 2.07)    |
| 5               | 5   | <b>89.2</b>  | 0.34 (0.05 ; 0.06) | 0.24 | 0.32        | 0.46 | 0.78 (0.74 ; 0.84)    |
| 7               | 7   | <b>99.5</b>  | 0.17 (0.16 ; 0.19) | 0.12 | 0.18        | 0.25 | 0.42 (0.39 ; 0.48)    |
| PFDoA           | 744 | 22.3         | NC                 | <LOQ | <LOQ        | <LOQ | 0.08 (0.08 ; 0.10)    |
| PFBS            | 744 | 0.0          | NC                 | <LOQ | <LOQ        | <LOQ | <LOQ                  |
| <b>PFHxS</b>    | 3   | <b>99.6</b>  | 1.37 (1.27 ; 1.48) | 0.90 | <b>1.48</b> | 2.11 | 3.42 (3.07 ; 3.89)    |
| 6               | 6   | <b>53.4</b>  | 0.18 (0.16 ; 0.19) | <LOQ | 0.19        | 0.28 | 0.48 (0.43 ; 0.54)    |
| <b>PFOS</b>     | 1   | <b>100.0</b> | 4.03 (4.03 ; 4.67) | 2.78 | <b>4.23</b> | 6.62 | 13.54 (11.33 ; 15.59) |
| PFDS            | 744 | 0.0          | NC                 | <LOQ | <LOQ        | <LOQ | <LOQ                  |
| n-Et-PFOSA-AcOH | 744 | 2.2          | NC                 | <LOQ | <LOQ        | <LOQ | <LOQ                  |
| n-Me-PFOSA-ACOH | 744 | 24.6         | NC                 | <LOQ | <LOQ        | <LOQ | 0.13 (0.12 ; 0.18)    |
| PFOSA           | 744 | 0.4          | NC                 | <LOQ | <LOQ        | <LOQ | <LOQ                  |

# Une INFRASTRUCTURE de RECHERCHE NATIONALE DEDIEE

*Possibilité de comparer ces données à l'échelle EU/Internationale ?*



only percentiles >LOD/LOQ are displayed

Northern Europe

## Distribution of PFOA (Perfluorooctanoic acid) et PFOS (Perfluorooctane sulfonic acid) concentration in Blood (µg/L)

| sampling period | country | data collection name | Biomar... | No stratification | N    |
|-----------------|---------|----------------------|-----------|-------------------|------|
| 2000-2008       | NO      | MoBa                 | PFOA      |                   | 4295 |
|                 |         |                      | PFOS      |                   | 4295 |
| 2008-2009       | BE      | FLEHS 2 adults       | PFOA      |                   | 201  |
|                 |         |                      | PFOS      |                   | 201  |
|                 |         | FLEHS 2_Newborn      | PFOA      |                   | 220  |
|                 |         |                      | PFOS      |                   | 220  |
| 2009-2010       | ES      | BIOAMBIENT.ES        | PFOA      |                   | 755  |
|                 |         |                      | PFOS      |                   | 755  |



Western Europe

Southern Europe

# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*De l'interne vers l'externe et vice versa*







# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*Vision et définition de l'Anses ?*

**Totalité des expositions néfastes comme bénéfiques à des agents chimiques, biologiques, et physiques, en interaction avec l'état physiologique, le milieu de vie, le contexte psycho-social, que connaît un organisme vivant de sa conception à la fin de sa vie dans la perspective d'expliquer son état de santé.**



# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*Largeur du spectre de l'exposome chimique investigué dans les EAT françaises ?*

Table 1  
Description of the 6 main chemical mixtures identified in the E3N cohort (N = 73,031).

| Mixture 1                                    | Mixture 2                          | Mixture 3                         | Mixture 4                         | Mixture 5                          | Mixture 6                           |                      |          |                    |          |            |          |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|----------|--------------------|----------|------------|----------|
| Minerals, inorganic contaminants, and furans | BFRs, dioxins, PCBs, and furan     | Mycotoxins, pesticide, and PAHs   | Pesticides (1)                    | Pesticides (2)                     | PFAS, BFRs, PCBs, Se, Hg, and furan |                      |          |                    |          |            |          |
| N = 28<br>Sp = 0.86<br>%Ve = 27.96           | N = 52<br>Sp = 0.74<br>%Ve = 29.75 | N = 25<br>Sp = 0.87<br>%Ve = 5.60 | N = 23<br>Sp = 0.88<br>%Ve = 4.58 | N = 46<br>Sp = 0.77<br>%Ve = 10.07 | N = 21<br>Sp = 0.89<br>%Ve = 3.37   |                      |          |                    |          |            |          |
| Substance                                    | %contrib                           | Substance                         | %contrib                          | Substance                          | %contrib                            | Substance            | %contrib | Substance          | %contrib | Substance  | %contrib |
| Cr   | 5.96 %                             | BDE99                             | 2.72 %                            | DON                                | 10.05 %                             | Iprodione            | 11.14 %  | Azoxystrobin       | 3.75 %   | PFTrDA     | 7.64 %   |
| K  | 5.70 %                             | TCDD_2378                         | 2.67 %                            | Pirimiphos methyl                  | 9.95 %                              | Cyprodinyl           | 10.99 %  | Mepanipyrim        | 3.56 %   | PFUnA      | 7.55 %   |
| Pb   | 5.21 %                             | PCB_126                           | 2.65 %                            | BghiP                              | 9.12 %                              | Lambda Cyhalothrin   | 10.93 %  | Acrinathrin        | 3.52 %   | BB52       | 7.50 %   |
| Fe   | 5.01 %                             | PCB_28                            | 2.62 %                            | OTA                                | 9.11 %                              | Bifenthrin           | 10.22 %  | Thiabendazole      | 3.43 %   | BDE28      | 6.94 %   |
| Cd   | 4.81 %                             | PCB_156                           | 2.59 %                            | HT2                                | 8.68 %                              | Fludioxonyl          | 10.00 %  | Fenhexamid         | 3.30 %   | PFOS       | 6.88 %   |
| Ba   | 4.79 %                             | HCDF_123789                       | 2.53 %                            | CPP                                | 8.42 %                              | Sulfur               | 8.86 %   | Tebuconazole       | 3.20 %   | PCB_123    | 6.41 %   |
| Zn   | 4.53 %                             | PCB_180                           | 2.53 %                            | BjF                                | 5.66 %                              | Cyproconazole        | 8.85 %   | Chlorpyrifos ethyl | 3.05 %   | BB153      | 6.12 %   |
| Mo   | 4.38 %                             | HCDD_123678                       | 2.49 %                            | BbF                                | 5.41 %                              | Procymidone          | 6.58 %   | Myclobutanil       | 3.03 %   | BB101      | 5.74 %   |
| Ni   | 4.22 %                             | PCB_169                           | 2.49 %                            | BkF                                | 5.01 %                              | PFOA                 | 4.07 %   | Phosmet            | 3.03 %   | BDE154     | 5.68 %   |
| HCDF_1234789                                 | 3.92 %                             | BDE153                            | 2.48 %                            | BaP                                | 4.62 %                              | Secoisolariciresinol | 3.34 %   | Kresoxim methyl    | 2.94 %   | Se         | 5.53 %   |
| OCDF   | 3.88 %                             | PCB_189                           | 2.46 %                            | Niv                                | 4.39 %                              | Pyrimethanil         | 3.04 %   | Endosulfan Sulfate | 2.94 %   | PCB_101    | 5.49 %   |
| HCDF_1234678                                 | 3.87 %                             | PCB_118                           | 2.43 %                            | BaA                                | 3.55 %                              | Boscalid             | 2.11 %   | Endosulfan Beta    | 2.94 %   | Hg         | 5.29 %   |
| HCDF_123478                                  | 3.83 %                             | HCDD_1234678                      | 2.41 %                            | acrylamide                         | 3.22 %                              | Daidzeine            | 2.04 %   | Thiophanate methyl | 2.94 %   | TCDF_2378  | 5.16 %   |
| Al   | 3.81 %                             | PCB_114                           | 2.37 %                            | Chlorpropham                       | 2.04 %                              | Metalaxyl            | 1.50 %   | Bupirimate         | 2.94 %   | BDE100     | 5.15 %   |
| FA   | 3.80 %                             | HCDD_123478                       | 2.35 %                            | IP                                 | 1.81 %                              | Genisteine           | 1.40 %   | Triadimenol        | 2.92 %   | BDE47      | 4.85 %   |
| V  | 3.79 %                             | PCB_157                           | 2.33 %                            | FB1                                | 1.70 %                              | Coumestrol           | 1.25 %   | Imazalil           | 2.90 %   | PCDF_23478 | 3.81 %   |
| Na   | 3.72 %                             | PCB_138                           | 2.33 %                            | DbaiP                              | 1.53 %                              | Vinclozolin          | 1.24 %   | Diphenylamine      | 2.90 %   | As         | 2.67 %   |
| Mg   | 3.68 %                             | PCDD_12378                        | 2.33 %                            | Li                                 | 1.50 %                              | Pyriproxyfen         | 0.82 %   | Propargite         | 2.88 %   | DbaiP      | 0.96 %   |
| Sb   | 3.66 %                             | HCDD_123789                       | 2.31 %                            | Se                                 | 1.26 %                              | Chlorothalonil       | 0.77 %   | Carbendazim        | 2.84 %   | PHE        | 0.40 %   |
| HCDF_234678                                  | 3.37 %                             | PCB_81                            | 2.30 %                            | PCDF_23478                         | 0.87 %                              | Li                   | 0.40 %   | Metalaxyl          | 2.73 %   | PFNA       | 0.17 %   |
| Te   | 3.34 %                             | PCB_153                           | 2.26 %                            | PFOA                               | 0.76 %                              | Sr                   | 0.35 %   | Phosalone          | 2.56 %   | Li         | 0.06 %   |
| HCDF_123678                                  | 3.27 %                             | PCB_105                           | 2.24 %                            | Sr                                 | 0.60 %                              | Diethofencarb        | 0.07 %   | Captan             | 2.53 %   |            |          |
| Co   | 3.18 %                             | PCB_167                           | 2.24 %                            | T2                                 | 0.37 %                              | Thiabendazole        | 0.01 %   | Dimethoate         | 2.35 %   |            |          |
| PCDF_23478                                   | 1.66 %                             | PCDF_12378                        | 2.15 %                            | PHE                                | 0.33 %                              |                      |          | Azinphos methyl    | 2.33 %   |            |          |
| PHE  | 1.13 %                             | OCDD                              | 2.12 %                            | BDE47                              | 0.03 %                              |                      |          | Fenbuconazole      | 2.27 %   |            |          |

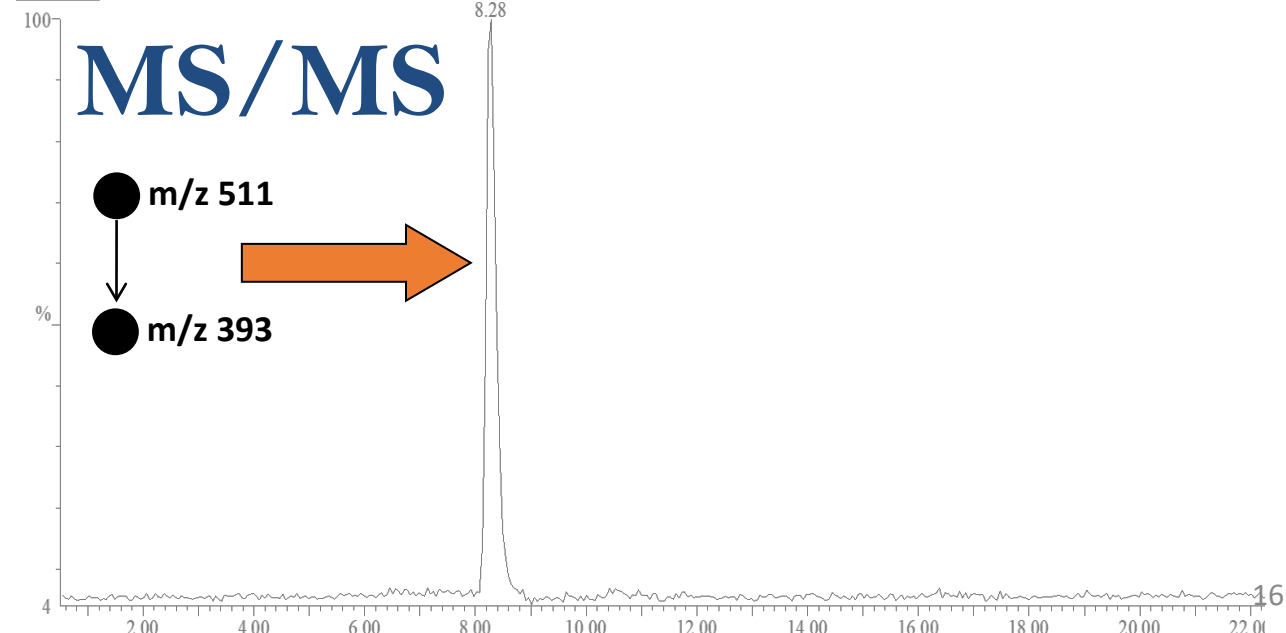
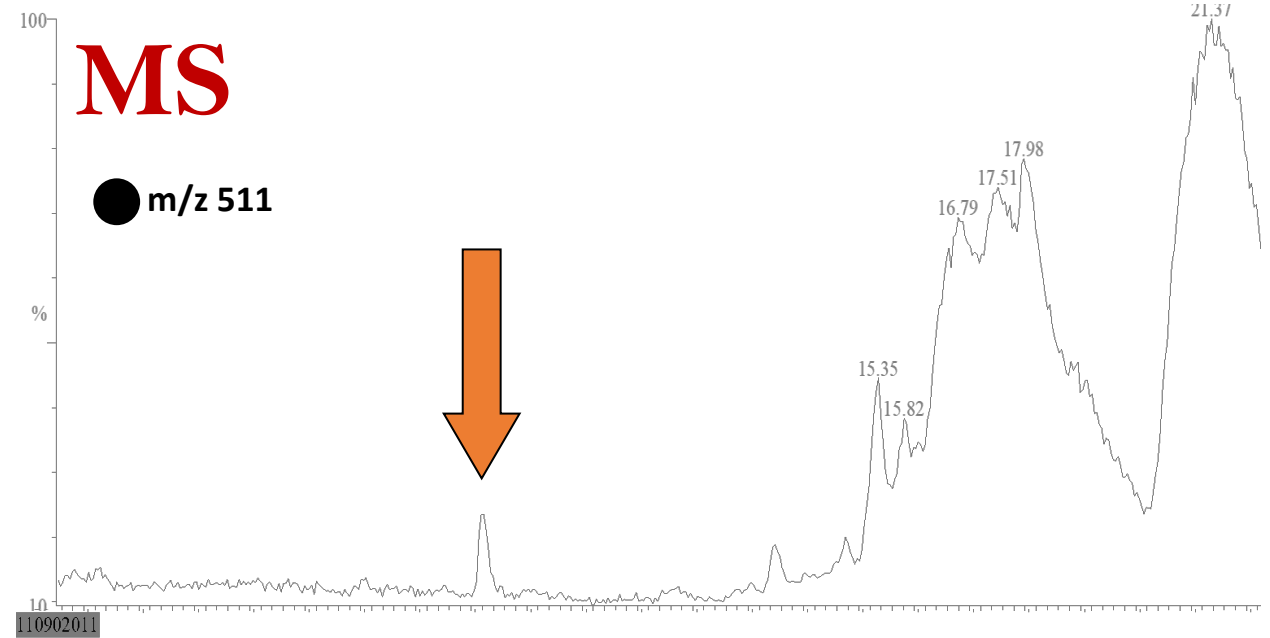
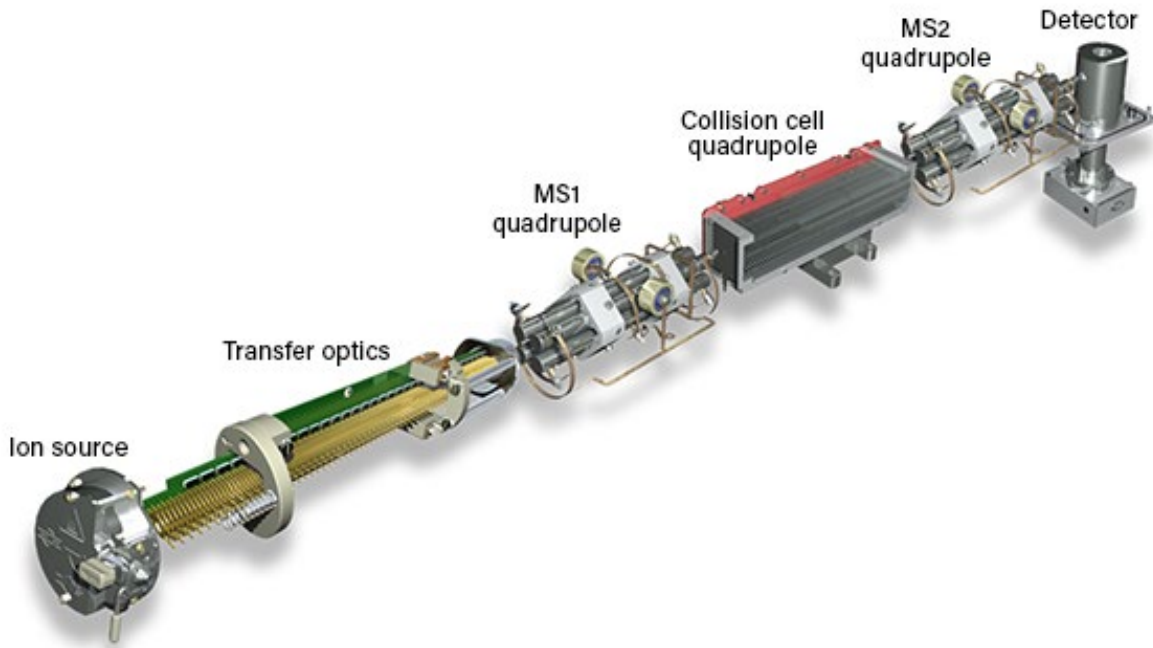
$$E_{i,j} = \frac{\sum_{k=1}^n C_{i,k} \times T_{k,j}}{PC_i}$$

**EAT1** (2001-2005), > 3 ans, INCA 1 (1999), 39 substances  
**EAT2** (2006-2011), > 3 ans, INCA 2 (2009), 445 substances  
**EATi** (2010-2016), < 3 ans, Nutri-Bébé (2005), 670 substances  
**EAT3** (2019-2025), > 3 ans, INCA 3 (2017)



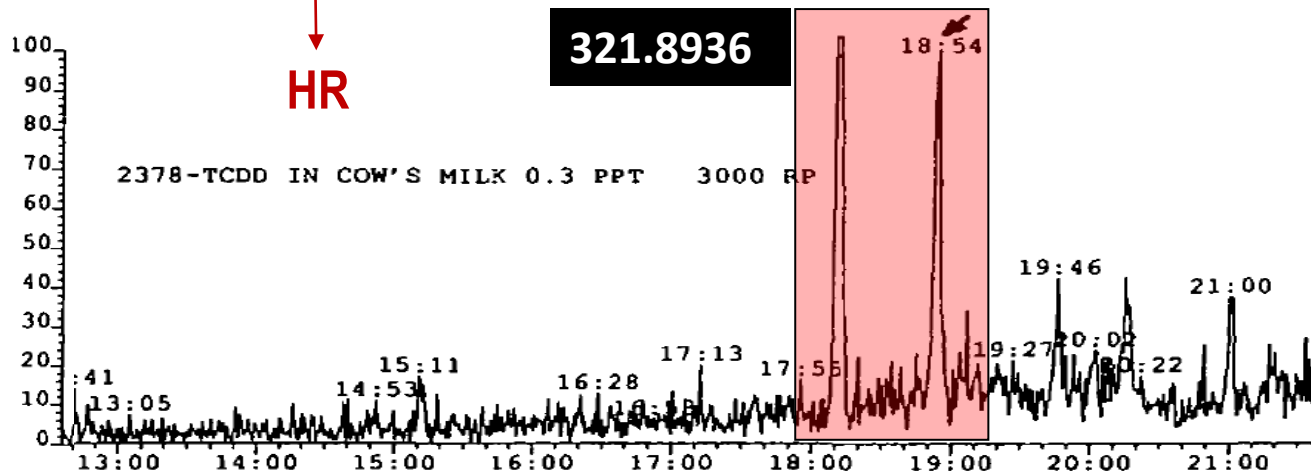
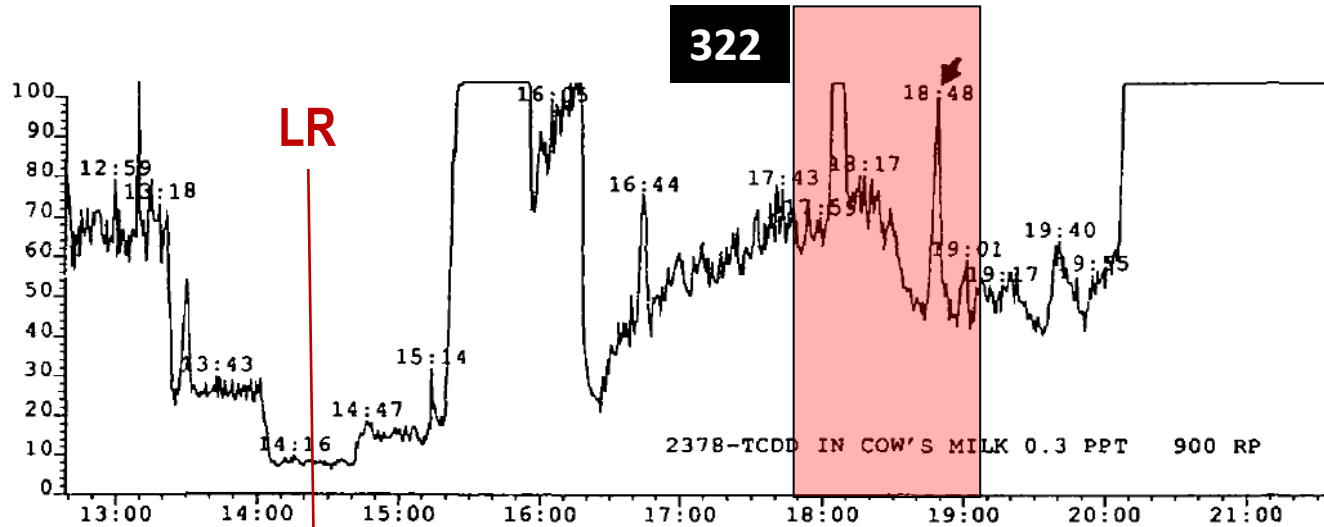
# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*Comment utiliser des approches ciblées pour mesurer des traces de substances chimiques dans des matrices alimentaires complexes ?*

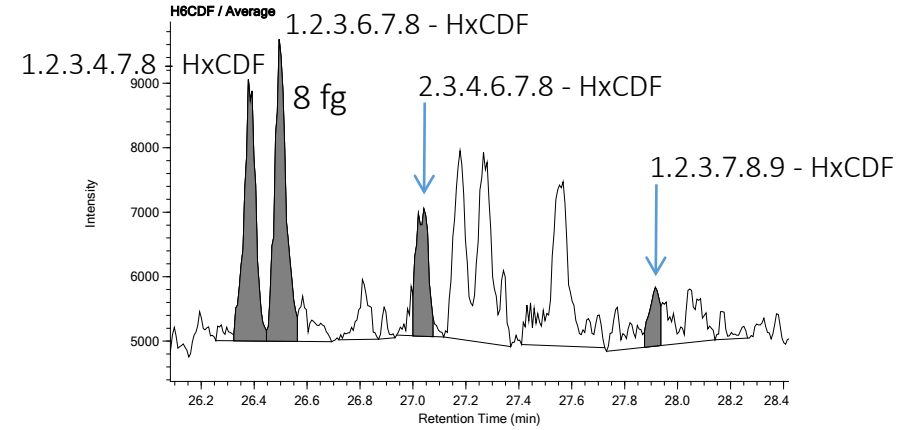


# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

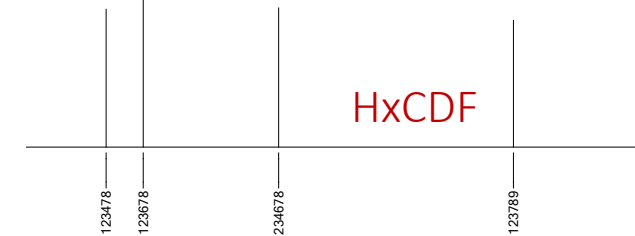
Comment utiliser des approches ciblées pour mesurer des traces de substances chimiques dans des matrices alimentaires complexes ?



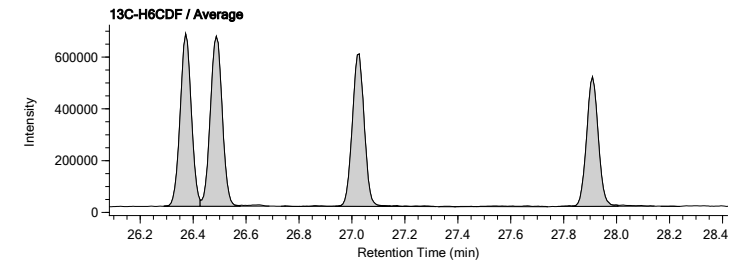
DQ Main View JEOL DioK V4.02 2016/11/22 15:32:33 Page 1  
 DqData: 20160502-800-2-Diox c (EPA-1613, DB-SMS), Injection= 16.447.32 (UNK)  
 Original: 20160502-800-2-diox-PCB002.mfl, InjectionNo= 33, Sample= 16.447.32, Date= <Date>



Calculated Retention Time



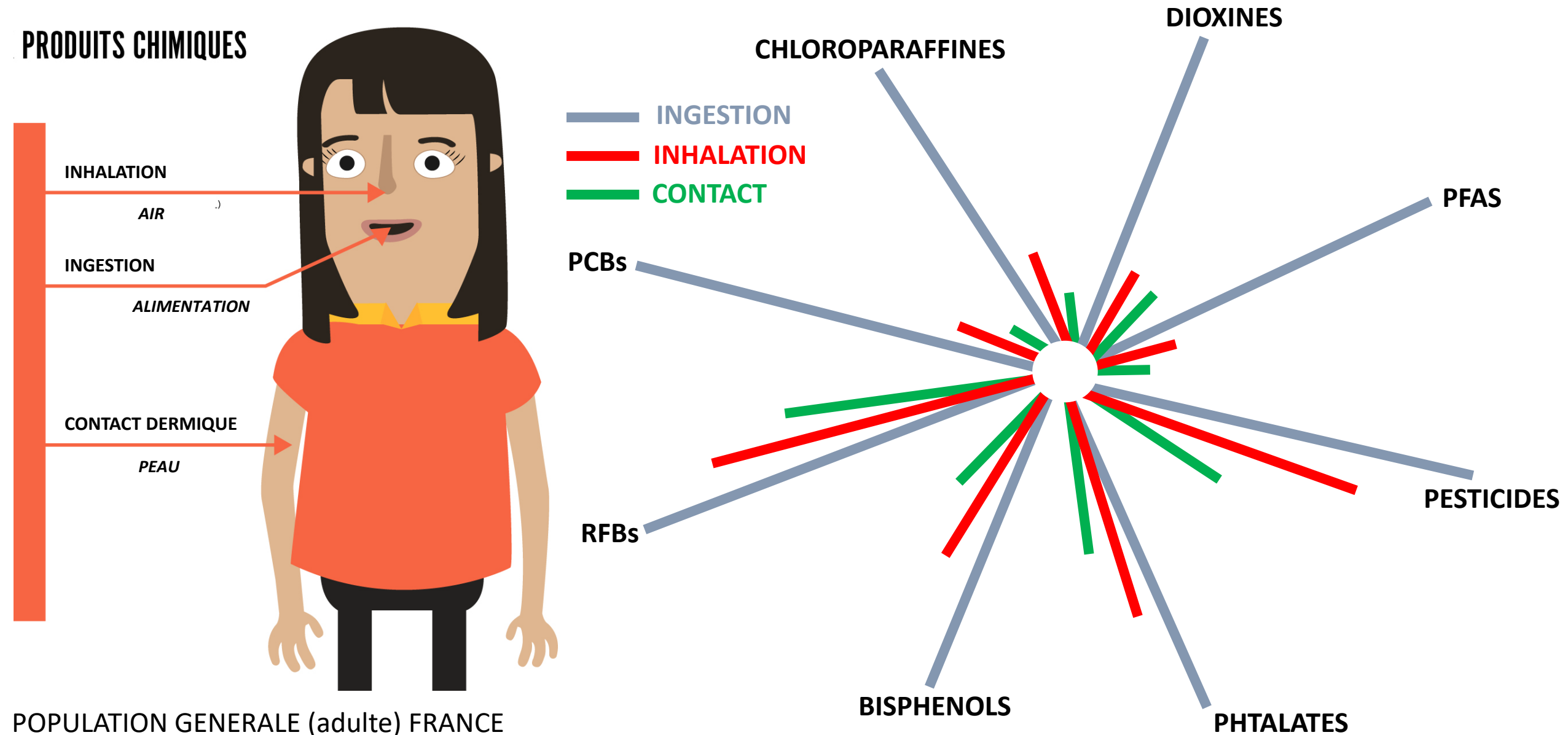
**DILUTION ISOTOPIQUE**



|                     | 1.2.3.4.7.8 - HxCDF | 1.2.3.6.7.8 - HxCDF | 1.2.3.7.8.9 - HxCDF | 2.3.4.6.7.8 - HxCDF |
|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Quant injectée (pg) | 0.007               | 0.008               | 0.011               | 0.008               |
| Conc pg/g de sérum  | 0.021               | 0.022               | 0.006               | 0.012               |

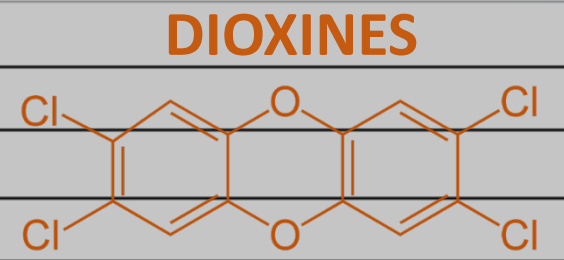
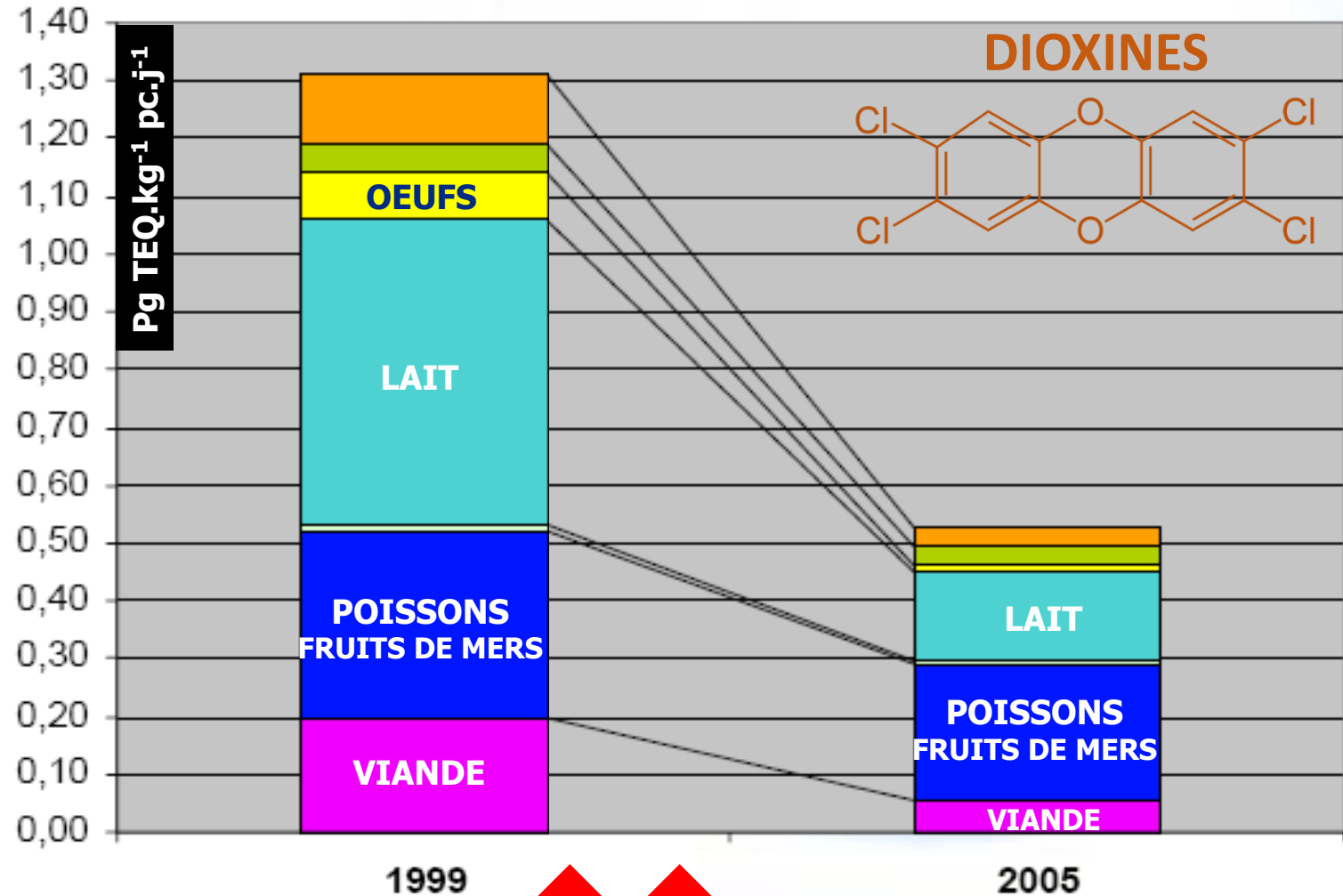
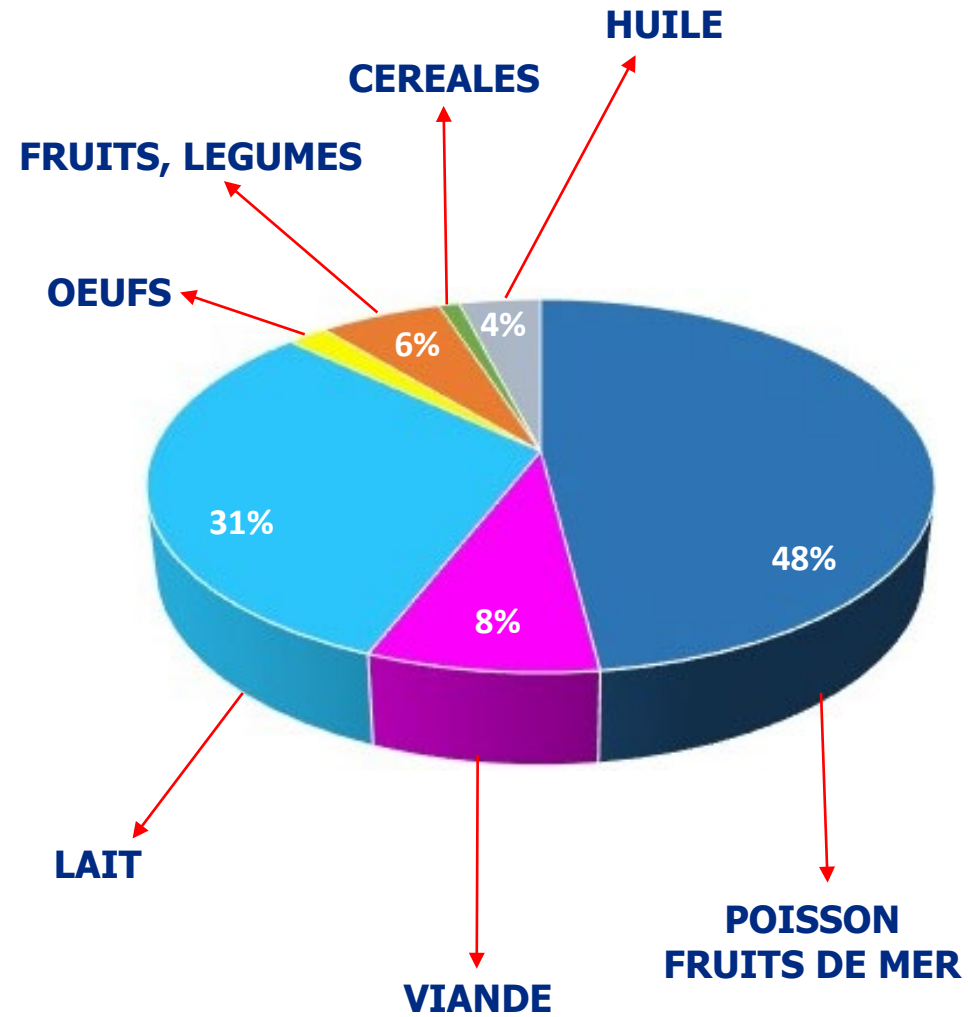
# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*Part relative de l'alimentation dans l'exposition externe totale ?*



# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*Part relative des aliments dans l'exposition aux dioxines et évolution temporelle ?*

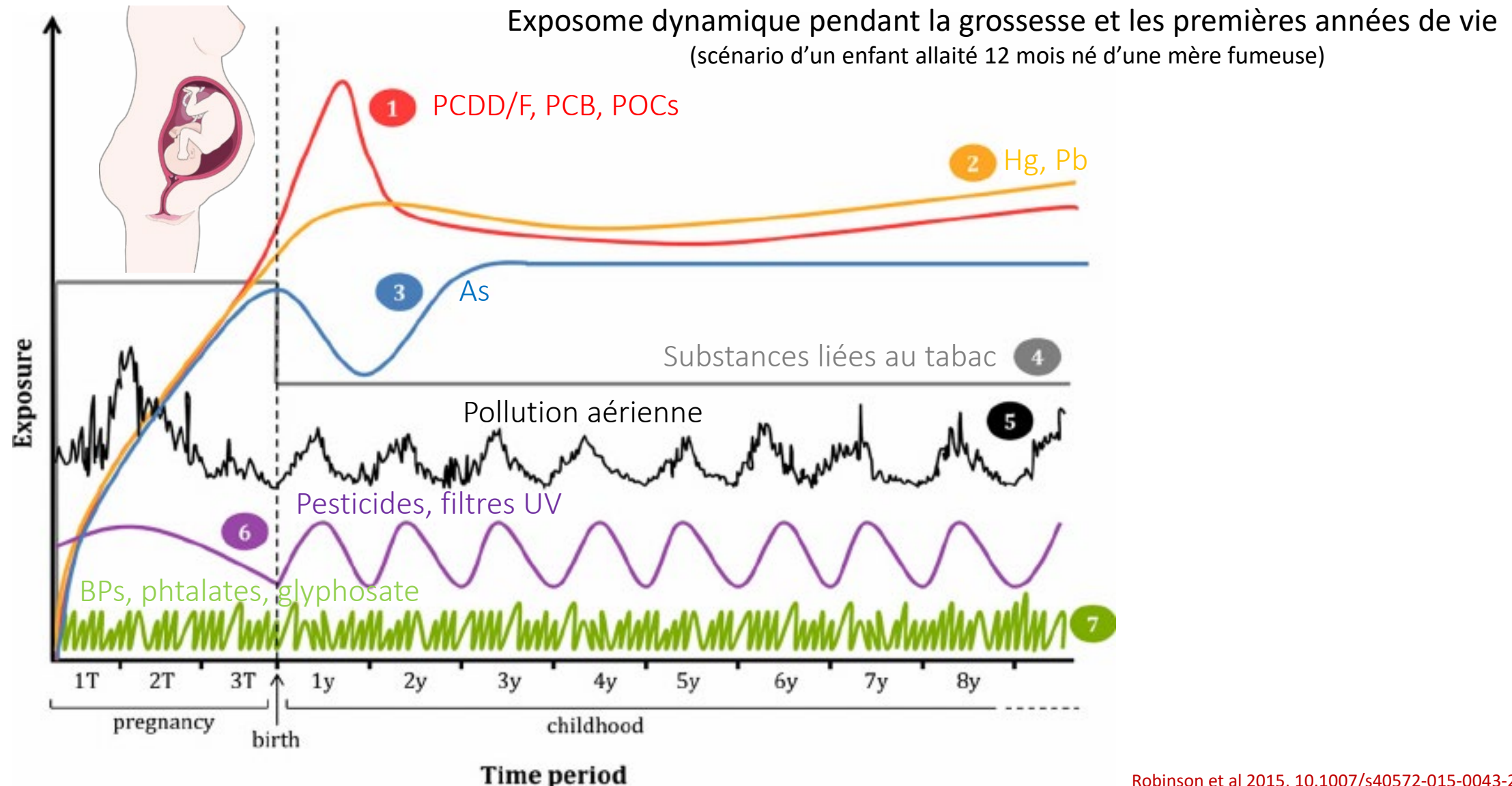


POPULATION GENERALE (adulte) FRANCE

REGULATION WIP  
REGULATION on FEED (2002/32/CE)

# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*L'exposome ou le devoir de la prise en compte d'une exposition dynamique*

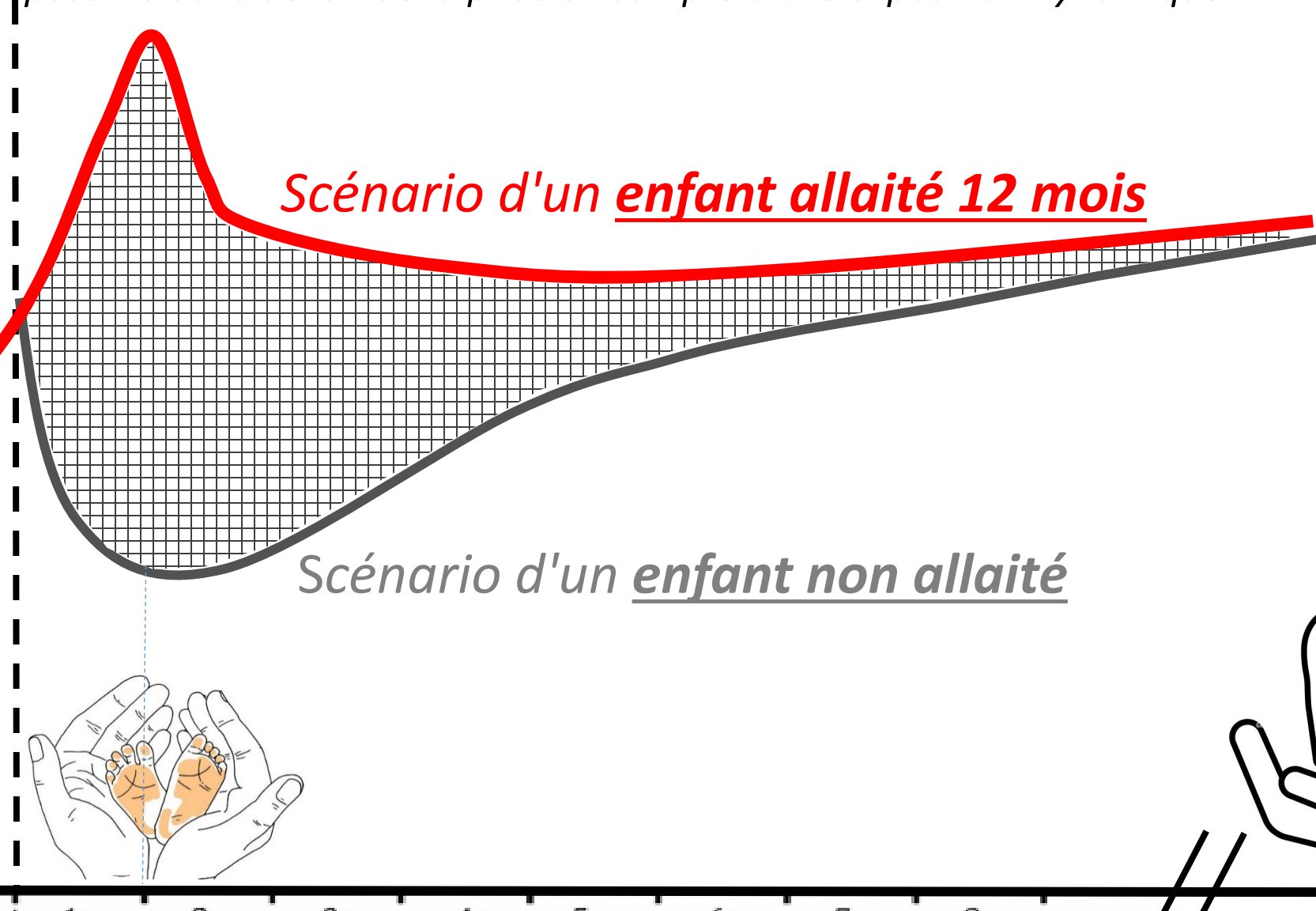


# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*L'exposome ou le devoir de la prise en compte d'une exposition dynamique*

POPs

IMPREGNATION



*Scénario d'un enfant allaité 12 mois*

*Scénario d'un enfant non allaité*

1T 2T 3T 1y 2y 3y 4y 5y 6y 7y 8y

pregnancy

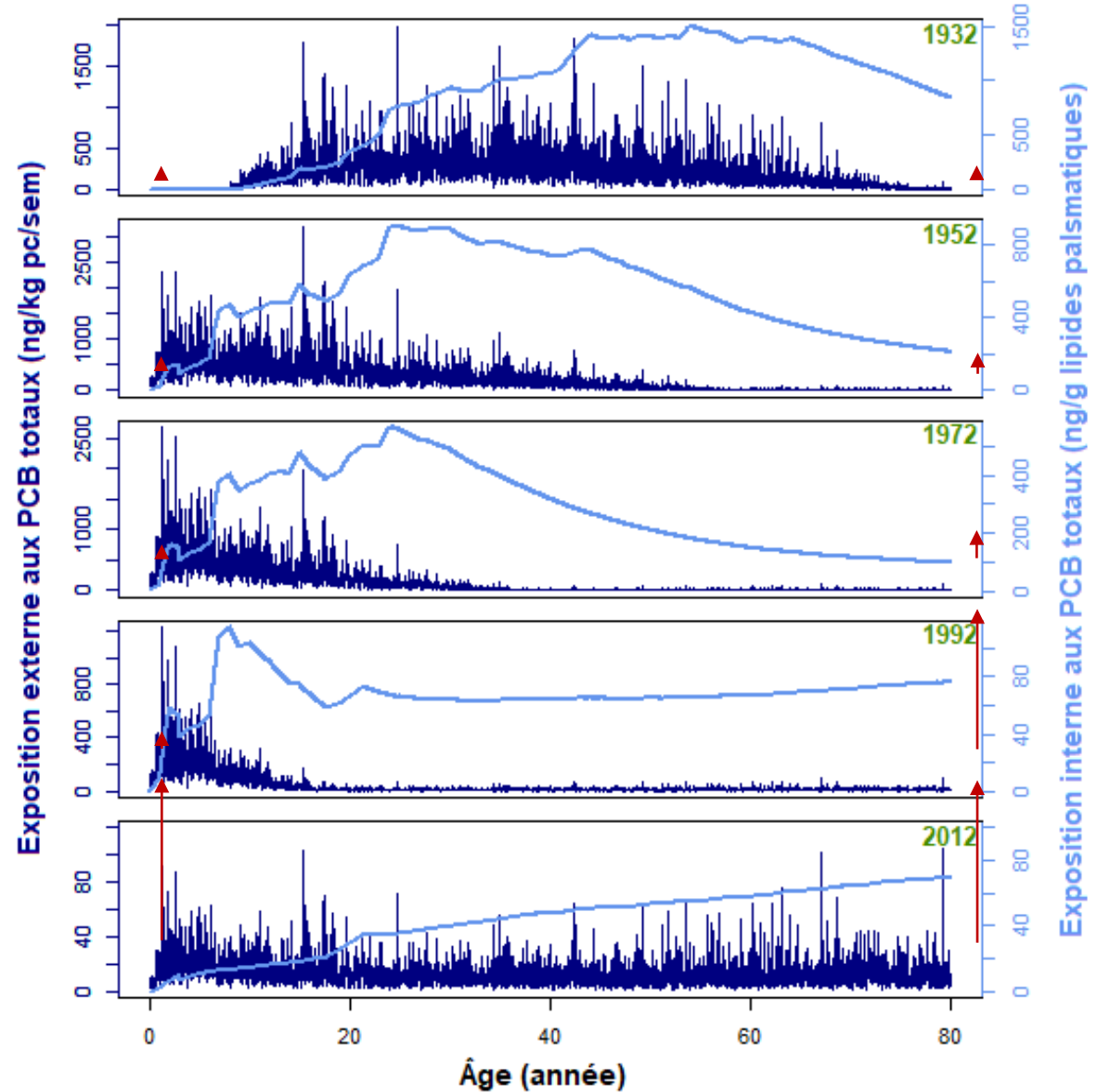
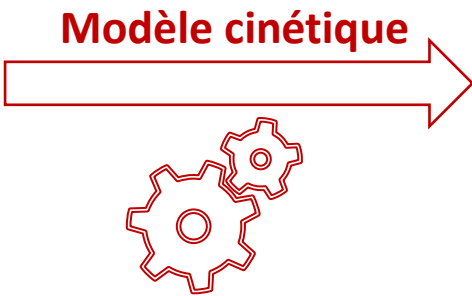
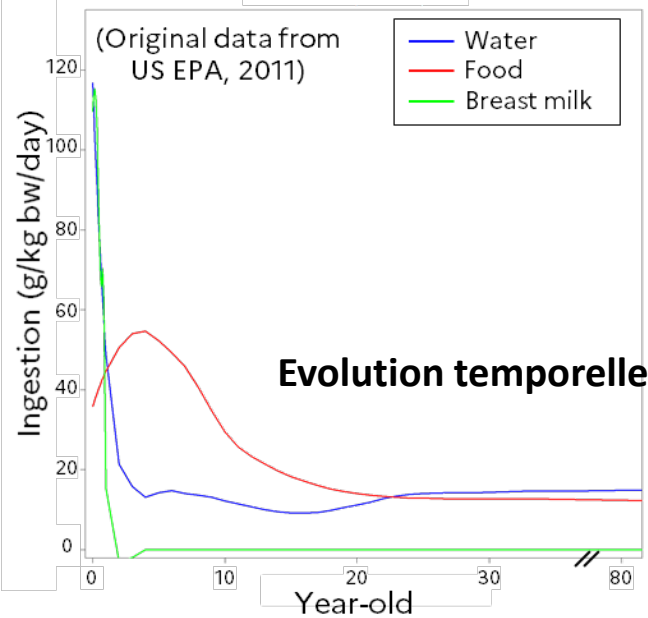
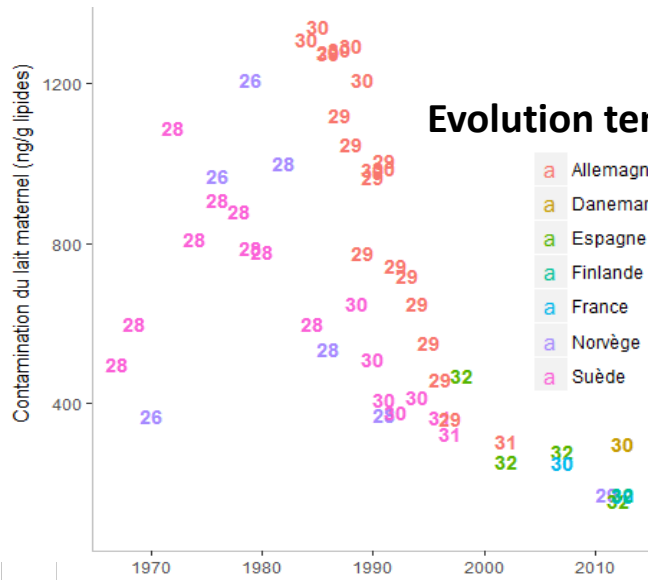
birth

childhood



# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

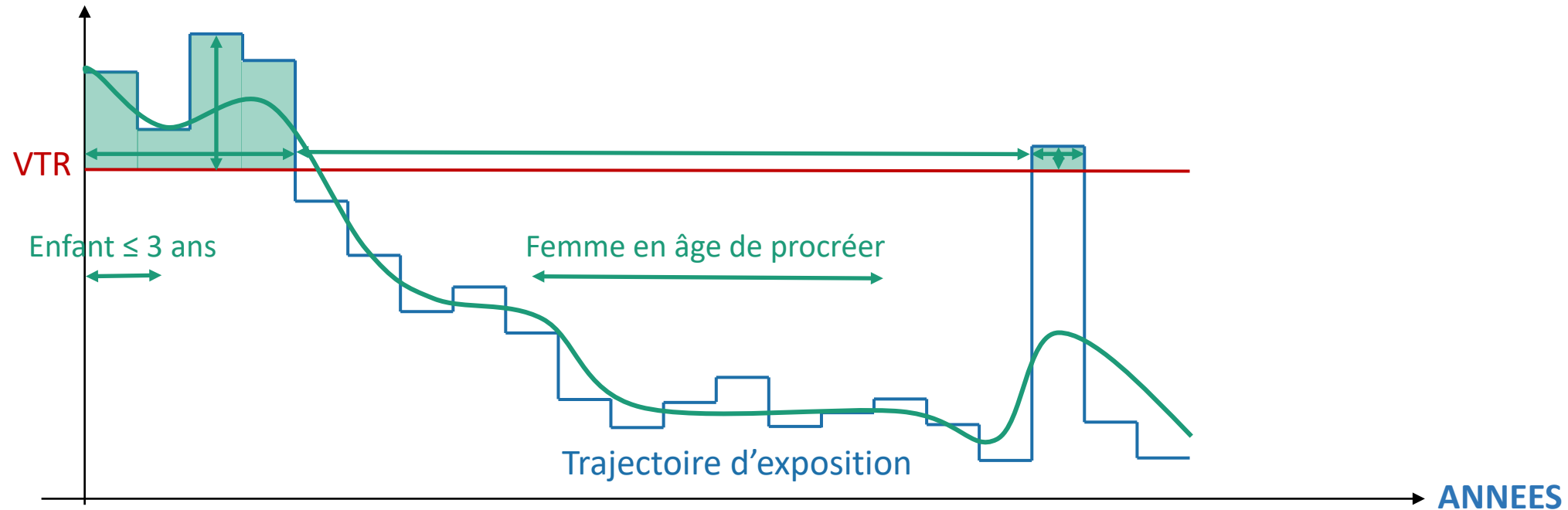
*L'exposome ou le devoir de la prise en compte d'une exposition dynamique*



# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*Interprétation de la trajectoire d'exposition vie entière vis-à-vis des dépassements de VTR ?*

DOSE EXTERNE



- Somme des durées de dépassement VTR vie entière ?
- Âge auquel le dépassement est le plus long ?
- Impact de la durée sous VTR entre deux dépassements ?
- Durée du dépassement à certaines périodes critiques de la vie ?
- Amplitude et durée du dépassement ?

# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*Comment élargir la fenêtre de l'exposome alimentaire ?*

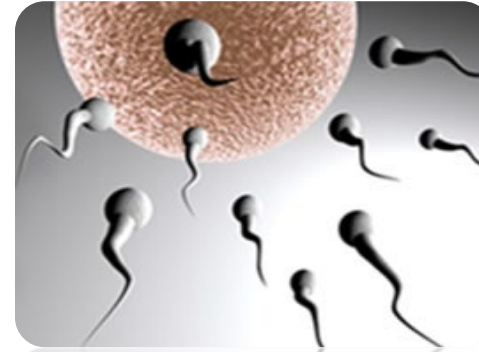
## ENVIRONMENTAL DATA



## ECOTOXICOLOGICAL DATA



## HUMAN CLINICAL DATA



## BIOMONITORING DATA



**DATA FROM AGENCIES**  
(e.g. REACH)

**DATA FROM AGENCIES**  
(e.g. EFSA)

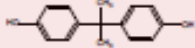
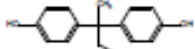
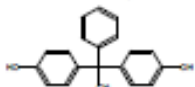






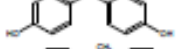
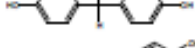
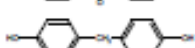
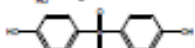
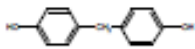
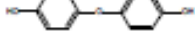
**ARTICLES, PROCEEDINGS,**  
**POSTERS**

**PRESS RELEASES**

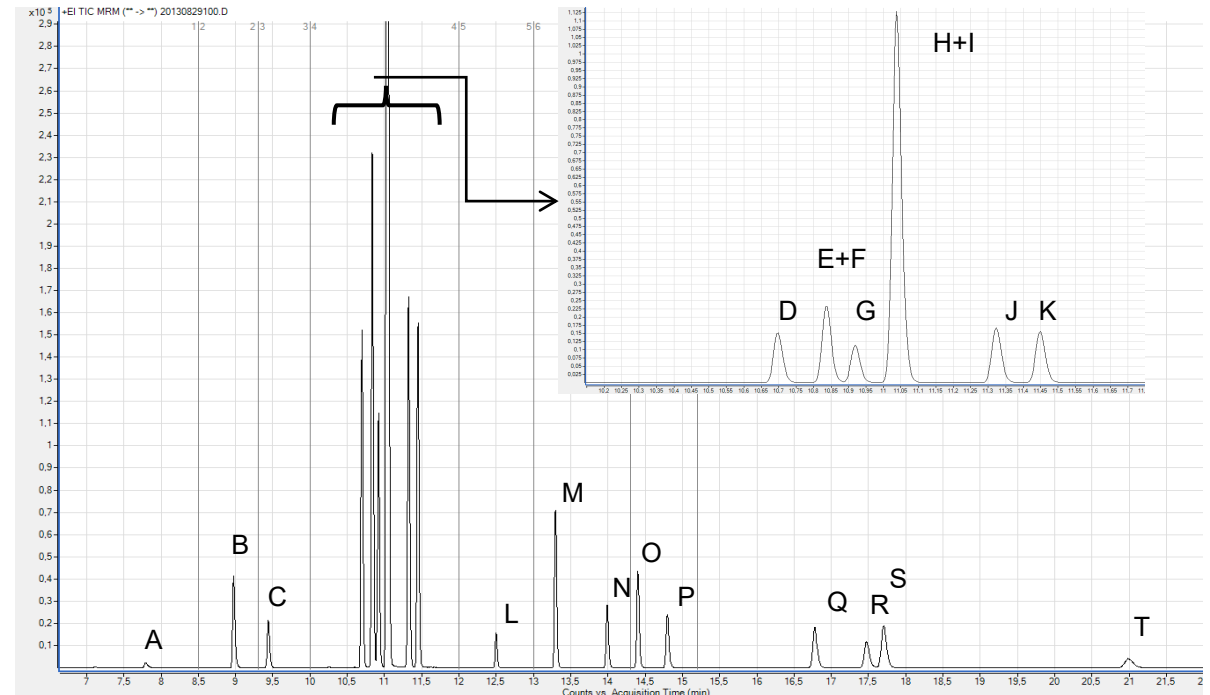


# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*Extension des limites d'une famille de substances chimiques, par exemple du BPA aux BPs...*

| Molécule  | Abbreviation | CAS Number | Structure   | Monoisotopic mass (amu) |
|---|--------------|------------|---|-------------------------|
| <b>Bisphenol A</b><br>2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane                             | BPA          | 80-05-7    |    | 228.2863                |
| <b>Bisphenol B</b><br>2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)butane                              | BPB          | 77-40-7    |    | 242.3188                |
| <b>Bisphenol AP</b><br>1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-ethane                   | BPAP         | 1571-75-1  |    | 290.3629                |
| <b>Bisphenol AF</b><br>2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)hexafluoropropane                  | BPAF         | 1478-61-1  |    | 336.2343                |
| <b>Bisphenol BP</b><br>Bis-(4-hydroxyphenyl)diphenylmethane                       | BPBP         | 1844-01-5  |    | 352.4341                |
| <b>Bisphenol C</b><br>2,2-Bis(3-methyl-4-hydroxyphenyl)propane                    | BPC          | 79-97-0    |    | 256.3458                |
| <b>Bisphenol Cl2</b><br>Bis(4-hydroxyphenyl)-2,2-dichloroethylene                 | BPCl2        | 14868-03-2 |    | 281.1384                |
| <b>Bisphenol E</b><br>1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)ethane                              | BPE          | 2081-08-5  |    | 214.2648                |
| <b>Bisphenol PH</b><br>5,5'-(1-Methylethylidene)-bis[1,1'-(biphenyl)-2-yl]propane | BPPH         | 24038-68-4 |    | 380.4880                |
| <b>Bisphenol 3</b><br>Bis(4-hydroxyphenyl)sulfone                                 | BPS          | 80-09-1    |    | 250.2714                |
| <b>Bisphenol F</b><br>Bis(4-hydroxyphenyl)methane                                 | BPF          | 1333-16-0  |   | 200.2332                |
| <b>DHDPE</b><br>4,4'-Dihydroxydiphenyl ether                                      | DHDPE        | 1965-09-9  |  | 202.2060                |
| <b>Bisphenol FL</b><br>9,9'-Bis(4-hydroxyphenyl)fluorene                          | BPFL         | 3236-71-3  |  | 350.4181                |
| <b>Bisphenol Z</b><br>1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-cyclohexane                        | BPZ          | 843-55-0   |  | 268.3568                |
| <b>Biphenyl-4,4'-diol</b>   | BP4,4'       | 92-88-6    |  | 186.2066                |

| Molécule   | Transition 1 | Collision energy T1 (eV) | Transition 2 | Collision energy T2 (eV) | Retention time (min) |
|--|--------------|--------------------------|--------------|--------------------------|----------------------|
| <sup>13</sup> C <sub>12</sub> -Bisphenol A (Internal Standard) | 369.2>197.2  | 20                       | 384.2>369.2  | 12                       | 11.12                |
| Biphenyl-2,2'-diol (External Standard)                         | 330.2>315.2  | 12                       |              |                          | 7.79                 |
| Bisphenol A  | 357.2>191.2  | 20                       | 372.2>357.2  | 12                       | 11.12                |
| Bisphenol B  | 386.2>357.2  | 10                       | 371.3>221.3  | 12                       | 11.53                |
| Bisphenol AP   | 434.2>419.3  | 10                       | 419.3>341.2  | 20                       | 14.09                |
| Bisphenol AF   | 480.3>411.2  | 15                       | 465.3>315.1  | 12                       | 9.06                 |
| Bisphenol BP   | 496.4>419.2  | 12                       | 419.2>253.2  | 20                       | 17.68                |
| Bisphenol C  | 385.3>205.2  | 20                       | 400.4>385.3  | 12                       | 11.41                |
| Bisphenol C2   | 426.2>261.1  | 25                       | 424.2>409.1  | 15                       | 12.59                |
| Bisphenol E  | 343.2>193.2  | 12                       | 358.3>343.2  | 15                       | 11.05                |
| Bisphenol PH   | 509.4>267.2  | 25                       | 524.4>509.4  | 15                       | 17.92                |
| Bisphenol S  | 394.2>229.2  | 20                       | 394.2>379.2  | 12                       | 14.53                |
| Bisphenol F  | 344.2>179.2  | 15                       | 329.3>179.2  | 12                       | 10.92                |
| DHDPE  | 346.2>181.2  | 15                       | 331.2>181.2  | 10                       | 10.78                |
| Bisphenol FL   | 494.4>329.2  | 25                       | 494.4>313.1  | 25                       | 21.32                |
| Bisphenol Z  | 412.3>369.2  | 12                       | 412.3>203.2  | 25                       | 13.39                |
| Biphenyl-4,4'-diol   | 330.2>315.2  | 12                       | 330.2>299.2  | 25                       | 10.92                |
| Bisphenol M  | 490.4>475.4  | 15                       | 475.4>445.3  | 30                       | 14.83                |
| Bisphenol P  | 490.4>475.4  | 15                       | 475.4>445.3  | 30                       | 16.83                |
| Bis-(hydroxyphenyl)methane                                     | 344.2>329.2  | 10                       | 344.2>241.2  | 12                       | 9.41                 |





# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*Au fil de l'eau agrégation de substances chimiques émergentes ou nouvelles, e.g. RFBs by EFSA*



SCIENTIFIC OPINION

Scientific Opinion on Emerging and Novel Brominated Flame Retardants (BFRs) in Food<sup>1</sup>

EFSA Journal 2012;10(10):2908

## EMERGING

Chemicals, applied as flame retardants, that have been identified in any environmental compartment (air, soil, sediment, water or dust) and/or in wildlife, food or humans.

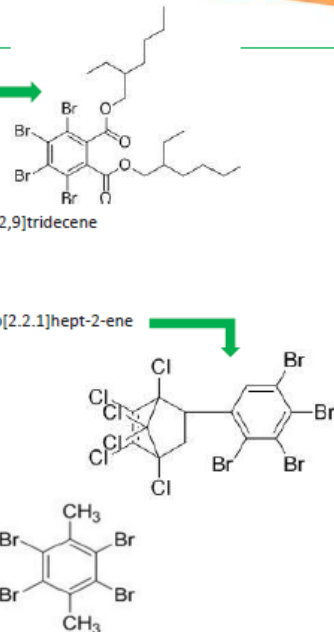
BFRs considered in the opinion



17 emerging BFRs

### Emerging BFRs

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>BEH-TEBP</b>   | Bis(2-ethylhexyl) tetrabromophthalate  |
| <b>BTBPE</b>      | 1,2-Bis(2,4,6-tribromophenoxy)ethane   |
| <b>DBDPE</b>      | Decabromodiphenyl ethane   |
| <b>DBE-DBCH</b>   | 4-(1,2-Dibromoethyl)-1,2-dibromocyclohexane                                    |
| <b>DBHCTD</b>     | 5,6-Dibromo-1,10,11,12,13,13-hexachloro-11-tricyclo[8.2.1.02,9]tridecene       |
| <b>EH-TBB</b>     | 2-Ethylhexyl 2,3,4,5-tetrabromobenzoate  |
| <b>HBB</b>        | 1,2,3,4,5,6-Hexabromobenzene   |
| <b>HCTBPH</b>     | 1,2,3,4,7,7-Hexachloro-5-(2,3,4,5-tetra-bromophenyl)- bicyclo[2.2.1]hept-2-ene |
| <b>OBTMPI</b>     | Octabromotrimethylphenyl indane  |
| <b>PBB-Acr</b>    | Pentabromobenzyl acrylate  |
| <b>PBEB</b>       | Pentabromoethylbenzene   |
| <b>PBT</b>        | Pentabromotoluene  |
| <b>TBNPA</b>      | Tribromoneopentyl alcohol  |
| <b>TDBP-TAZTO</b> | 1,3,5-Tris(2,3-dibromopropyl)-1,3,5-triazine-2,4,6-trione                      |
| <b>TBCO</b>       | 1,2,5,6-Tetrabromocyclooctane  |
| <b>TBX</b>        | 1,2,4,5-Tetrabromo-3,6-dimethylbenzene   |
| <b>TDBPP</b>      | Tris(2,3-dibromopropyl) phosphate  |



## NOVELS

Chemicals for which there is evidence that they are applied as BFRs, and confirmed presence in materials and/or goods in concentrations above 0.1%.

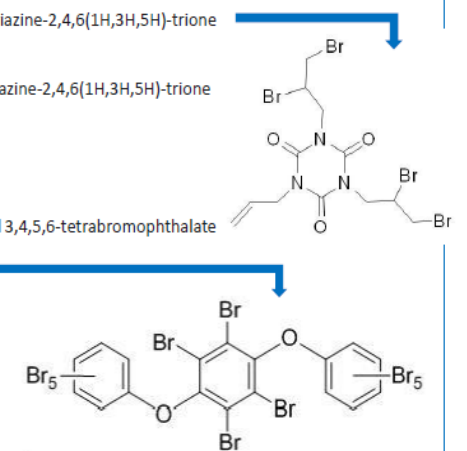
BFRs considered in the opinion



10 Novel BFRs

### Novel BFRs

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>BDBP-TAZTO</b>      | 1,3-Bis(2,3-dibromopropyl)-5-allyl-1,3,5-triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione |
| <b>DBNPG</b>           | Dibromoneopentyl glycol  |
| <b>DBP-TAZTO</b>       | 1-(2,3-Dibromopropyl)-3,5-diallyl-1,3,5-triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione  |
| <b>DBS</b>             | Dibromostyrene   |
| <b>EBTEBPI</b>         | N,N'-Ethylenebis(tetrabromophthalimide)                                  |
| <b>HBCYD</b>           | Hexabromocyclodecane   |
| <b>HEEHP-TEBP</b>      | 2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl 2-hydroxypropyl 3,4,5,6-tetrabromophthalate     |
| <b>4'-PeBPO-BDE208</b> | Tetradecabromo-1,4-diphenoxybenzene                                      |
| <b>TTBNPP</b>          | Tris(tribromoneopentyl) phosphate  |
| <b>TTBP-TAZ</b>        | Tris(2,4,6-tribromophenoxy)-s-triazine                                   |



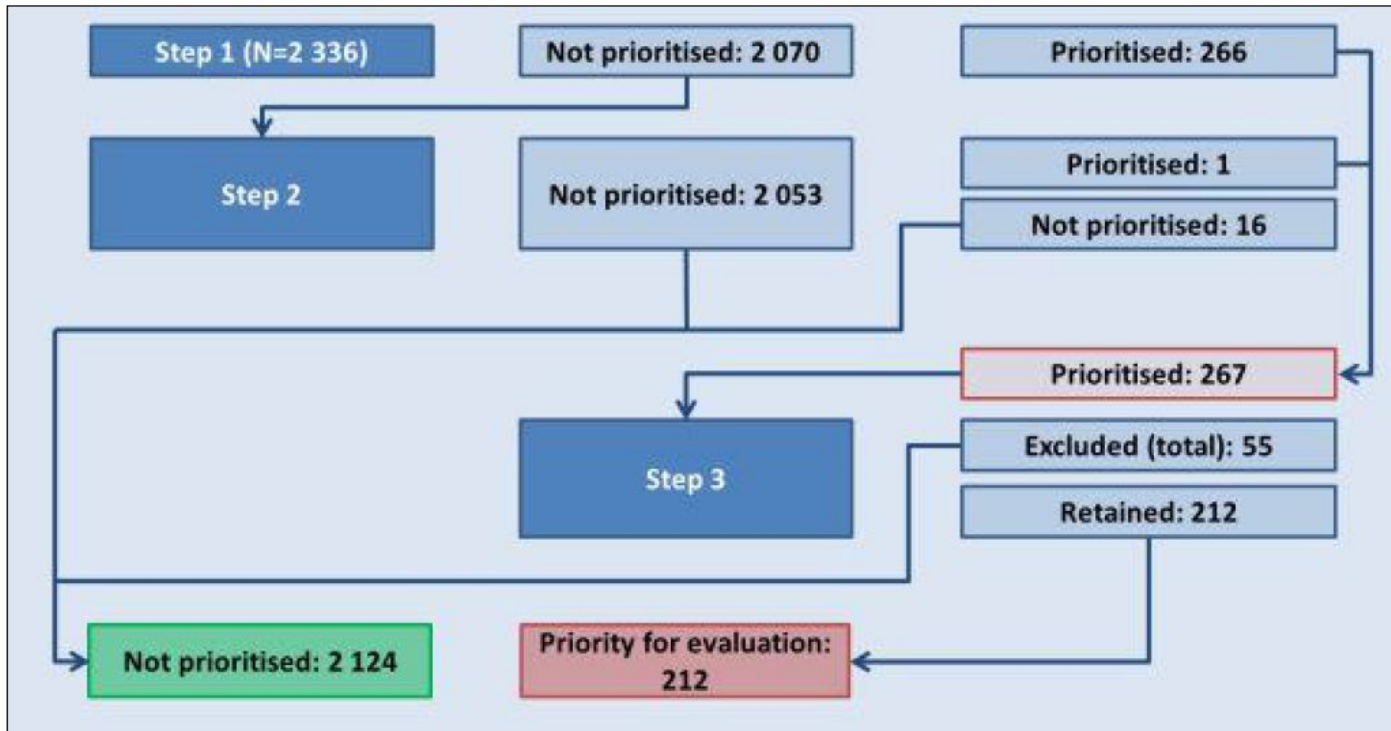
Abbreviations according to Bergman et al. (2012)

# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*Au fil de l'eau agrégation de substances chimiques considérées comme potentiels risques émergents*

## Liste des 212 substances chimiques prioritaires identifiées comme présentant des risques émergents potentiels.

- (a) susceptibles d'être rejetées dans l'environnement et/ou d'être difficilement biodégradables,
- (b) présentant un potentiel de bioaccumulation dans la chaîne alimentaire,
- (c) présentant un risque toxicologique chronique (CMR ou toxicité à doses répétées).



Oltmanns J. et al. Final Report: Applying a tested procedure for the identification of potential emerging chemical risks in the food chain to the substances registered under REACH – REACH 2 External scientific report. OC/EFSA/SCER/2016/01-CT1

**Figure 41:** Prioritisation workflow with number of prioritised substances. See section 3.4.4 for details on steps 1-3.



# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*Quid des dangers chimiques qui ne sont pas encore connus ?*

~ 4 700 chemicals with a use over 100 tonnes per year prioritised in hazard characterisation and evaluation

100,000 chemicals on the market

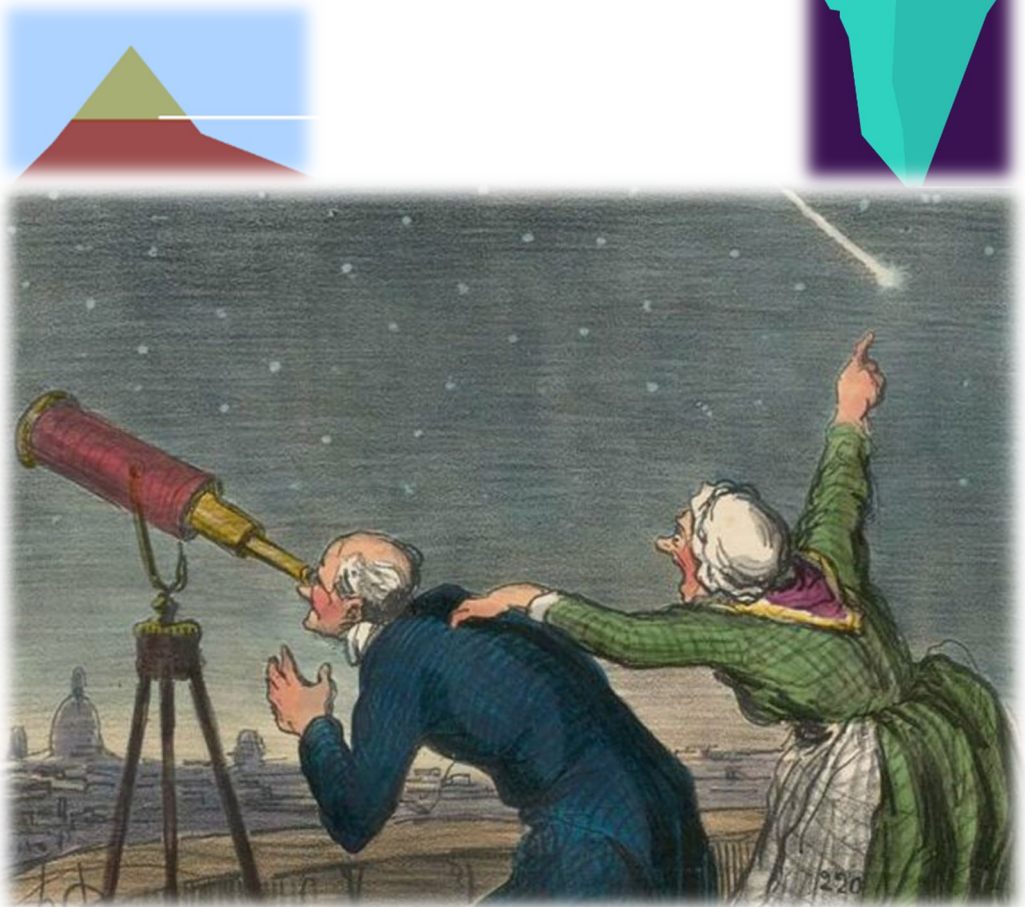
60 % du volume des produits chimiques dans l'UE classés dangereux pour la santé humaine et 35 % dangereux pour l'environnement

500 perfectly characterized chemicals: expo+tox

10,000 chemicals fairly well characterized

20,000 chemicals poorly characterized

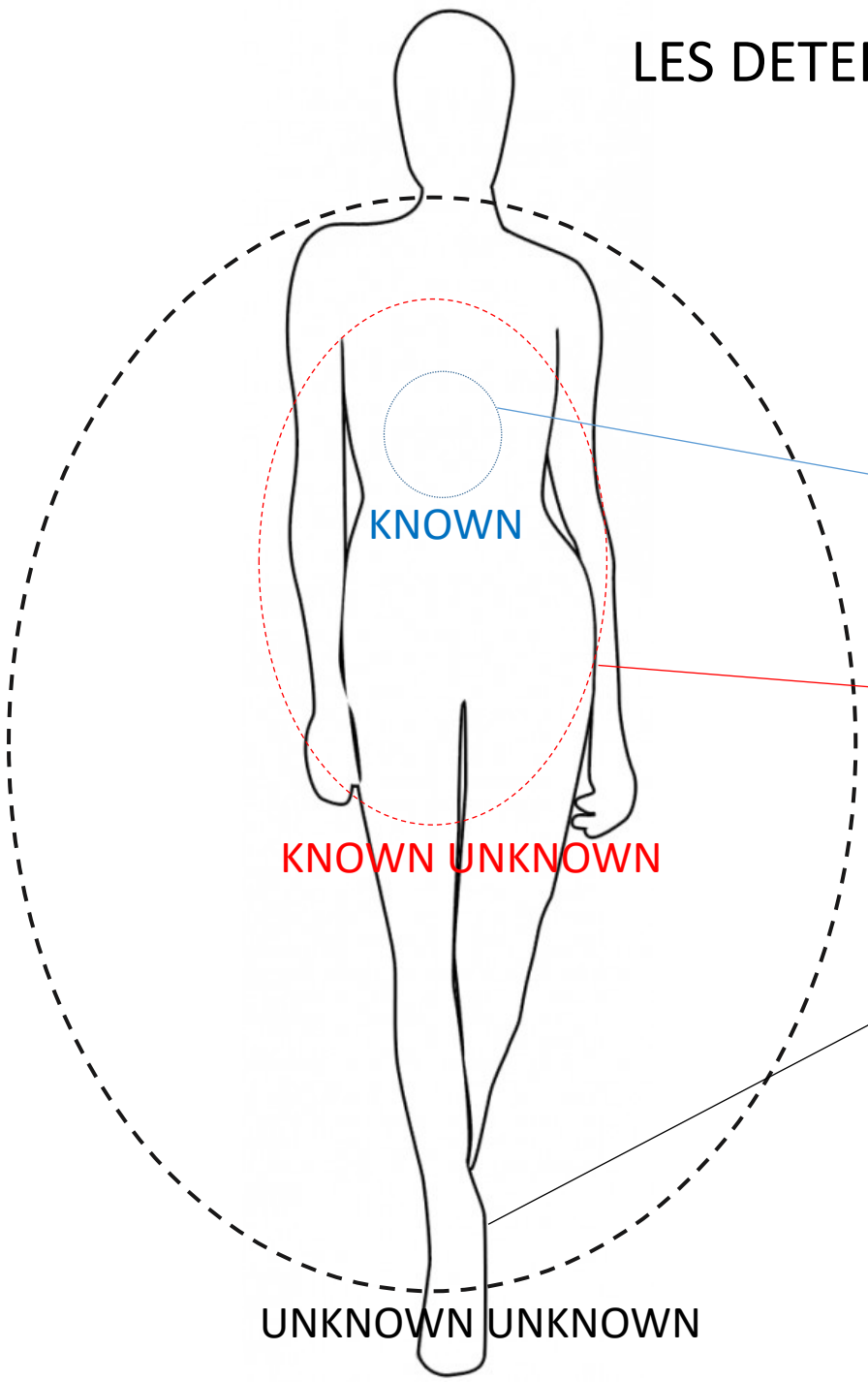
70,000 uncharacterized chemical products



« Monsieur Babinet prévenu par sa portière de la visite de la comète ». Lithographie d'Honoré Daumier (1808-1879) publiée dans *Le Charivari* du 22 septembre 1858 (actualités n° 556).

# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*Quelles stratégies ?*



## APPROCHES CIBLEES

*Méthode ciblée et quantitative bien établie*

## CRIBLAGE SUSPECT

*Structure connue mais pas encore de méthode quantitative établie*

## CRIBLAGE NON CIBLE

*Marqueur d'exposition encore inconnu*

Identification

Quantification

Marker coverage

+++

+++

+/-

++

+/-

++

+/-

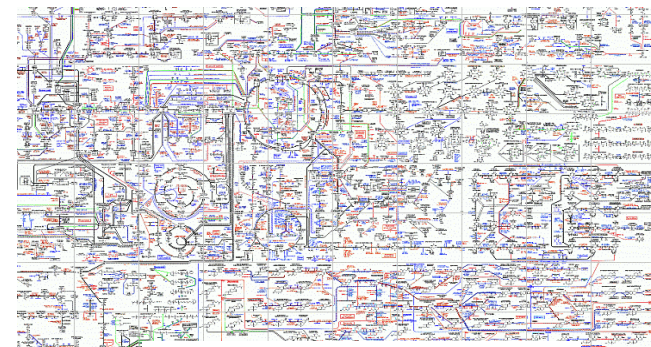
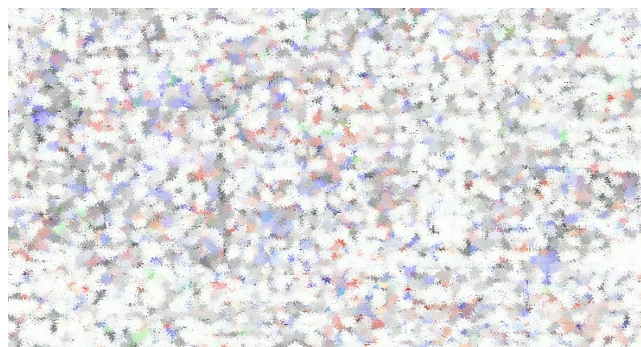
-

+++

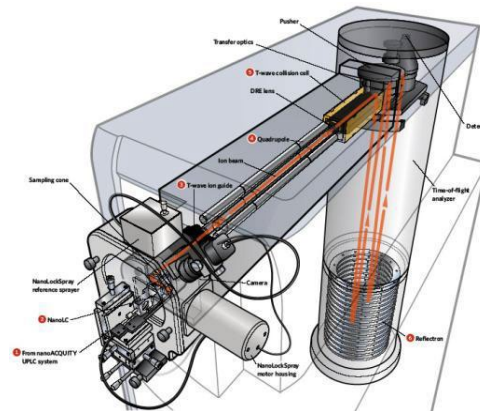
UNKNOWN UNKNOWN

# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

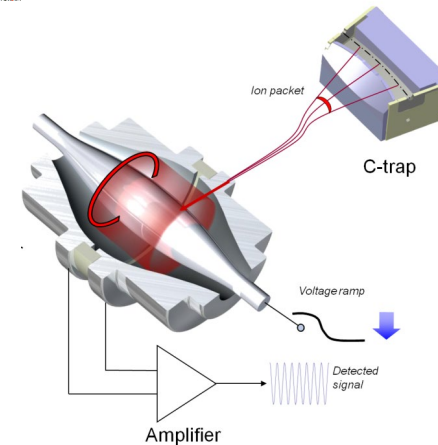
*Technologies de mesure et algorithmes de fouille en constante évolution... Impact sur la recherche d'émergences ?*



**QUADRIPOLE**



**TOF**



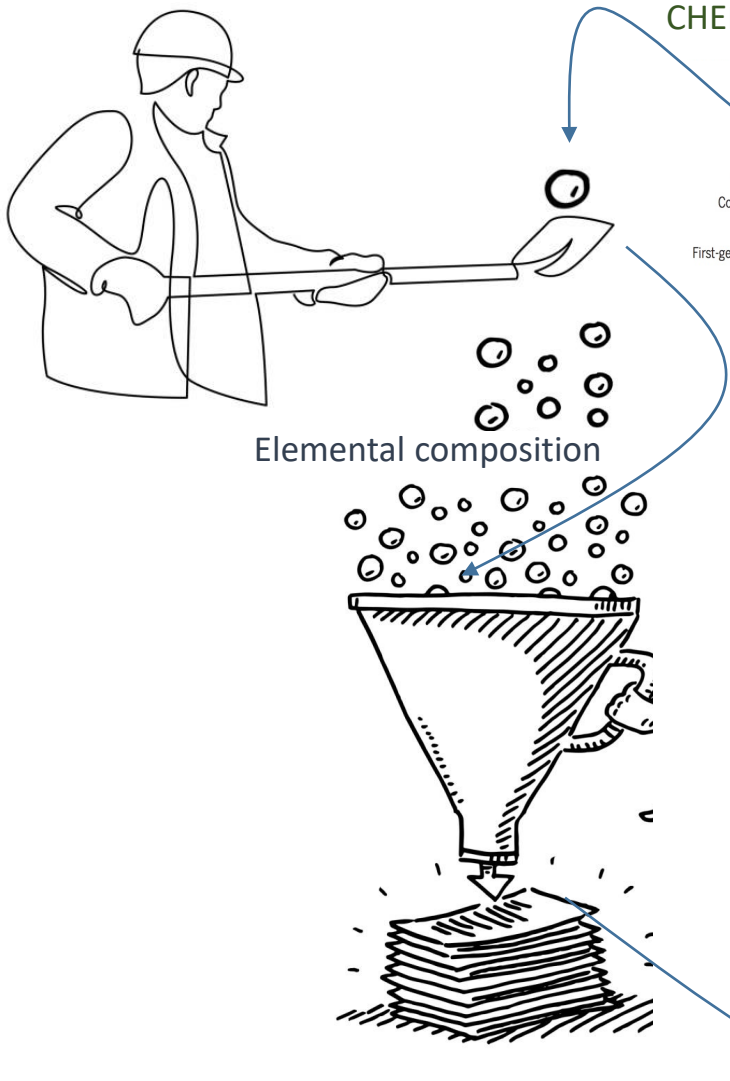
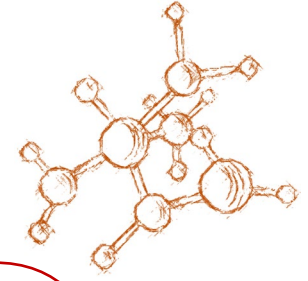
**ORBITRAP**



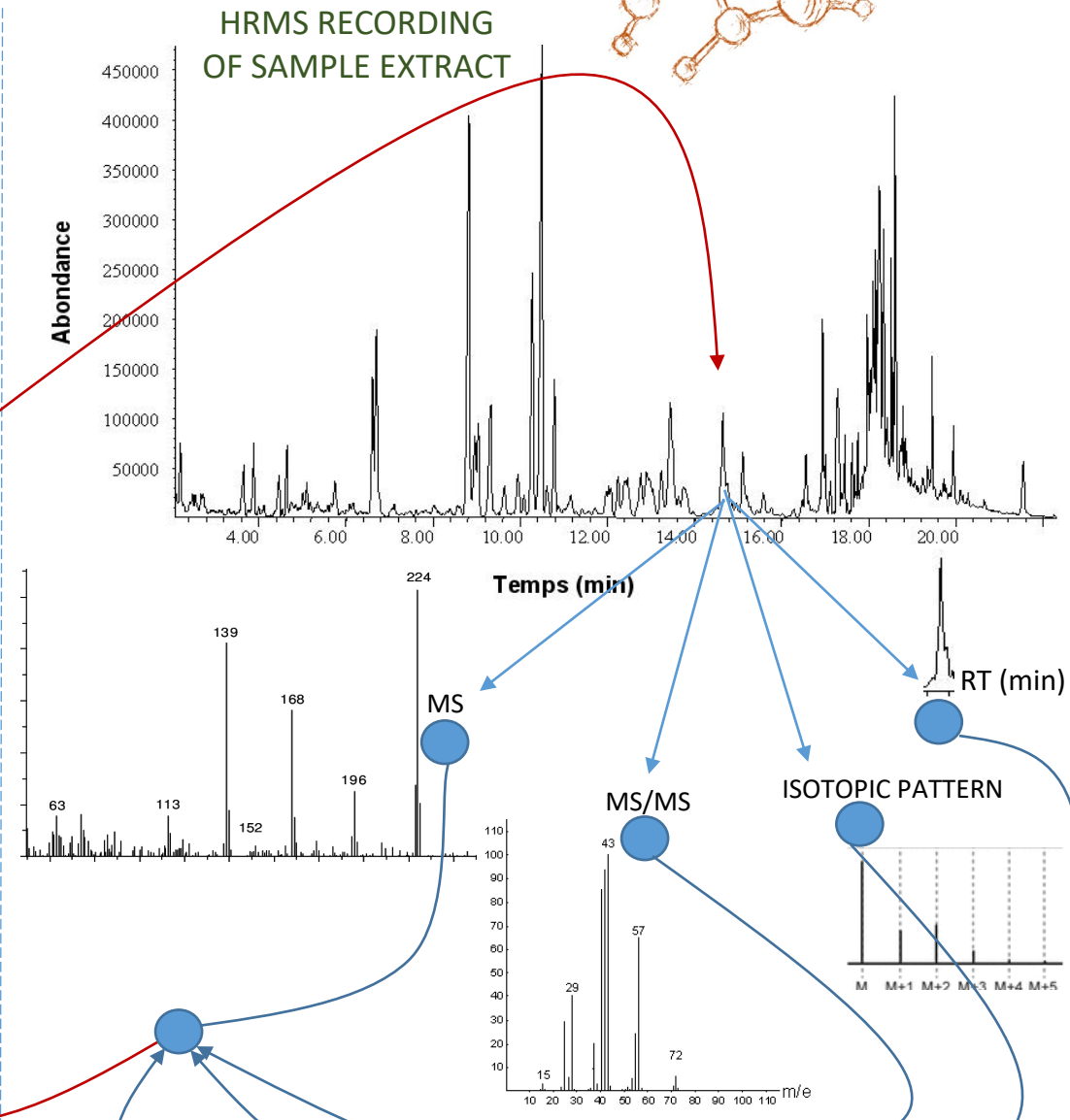
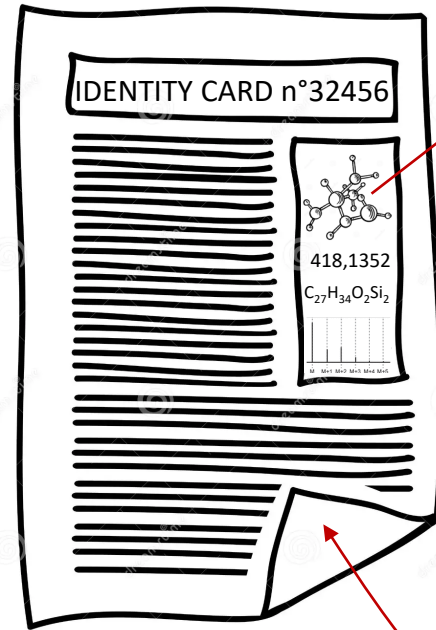
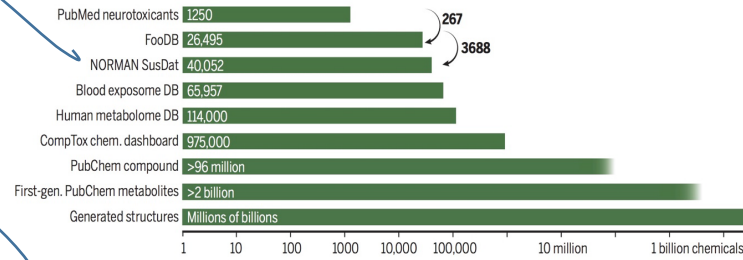


# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

## Principe des approches de suspect screening



### CHEMICAL DATA SOURCES



### MATCHING FACTOR

- Calculation of theoretical accurate masses
- Simulation of isotopic pattern, potential adducts & MS/MS fragments
- Retention Times simulation



# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

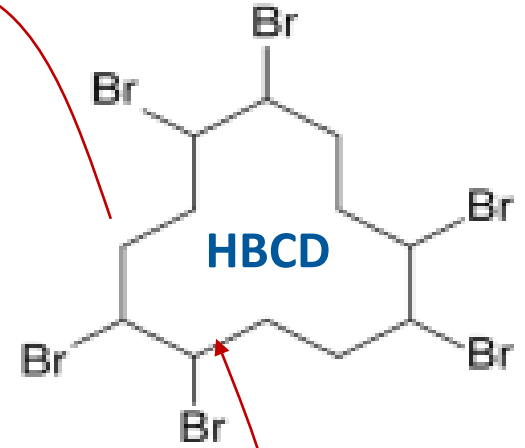
Recherche d'émergences potentielles dans les écosystèmes environnementaux

SENTINELLE

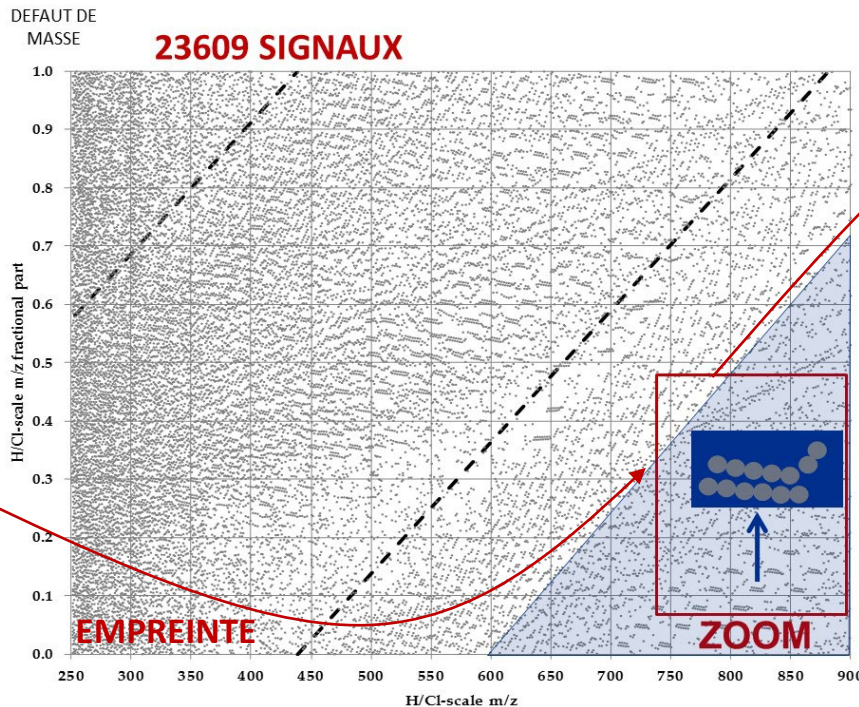
**ENVIRONMENT**  
Capture of potential  
emergences

**FOOD**  
Chemical food safety  
External human  
exposure

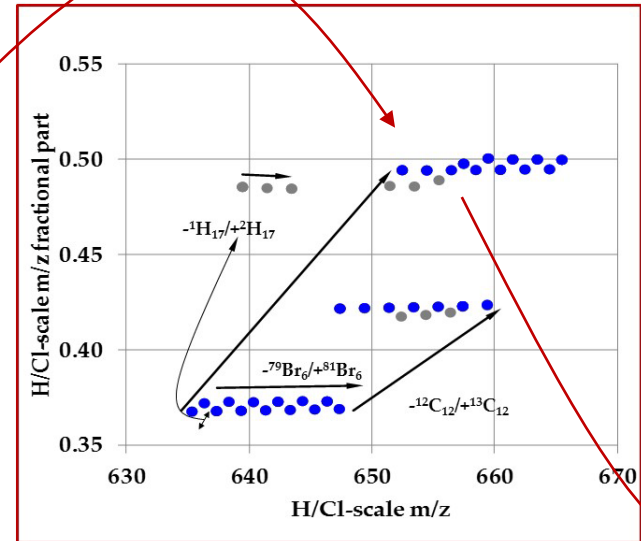
OBJECTIVATION



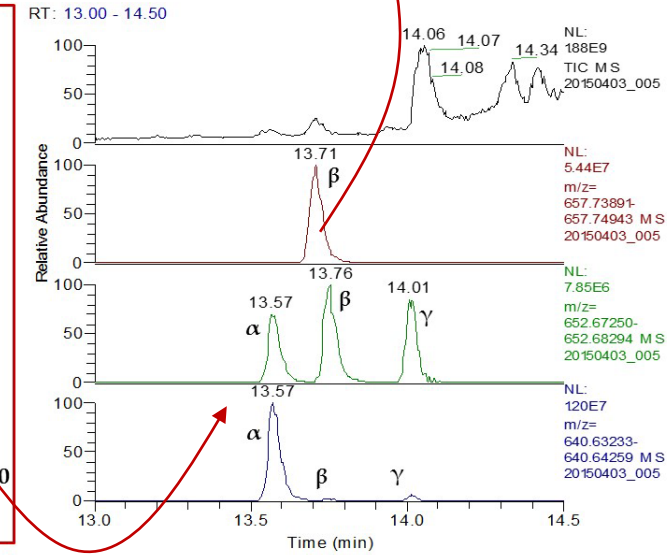
Oeuf de goéland



DECONVOLUTION



IDENTIFICATION



DETECTION

# LES DETERMINANTS ALIMENTAIRES DE L'EXPOSOME

*Nécessité de recourir à une approche inter/transdisciplinaires, quitter les approches en silo*

**ALIMENTATION**

**Continuum**

**ENV-ALIM-SANTE**

**SANTE HUMAINE**

**ENVIRONNEMENT**



ARMAN (1928-2005)

INTERACTIVE TRYPHIQUE VASE, 2005

3 sections of a porcelain vase articulated, Sèvres blue and gold

## Global Objective

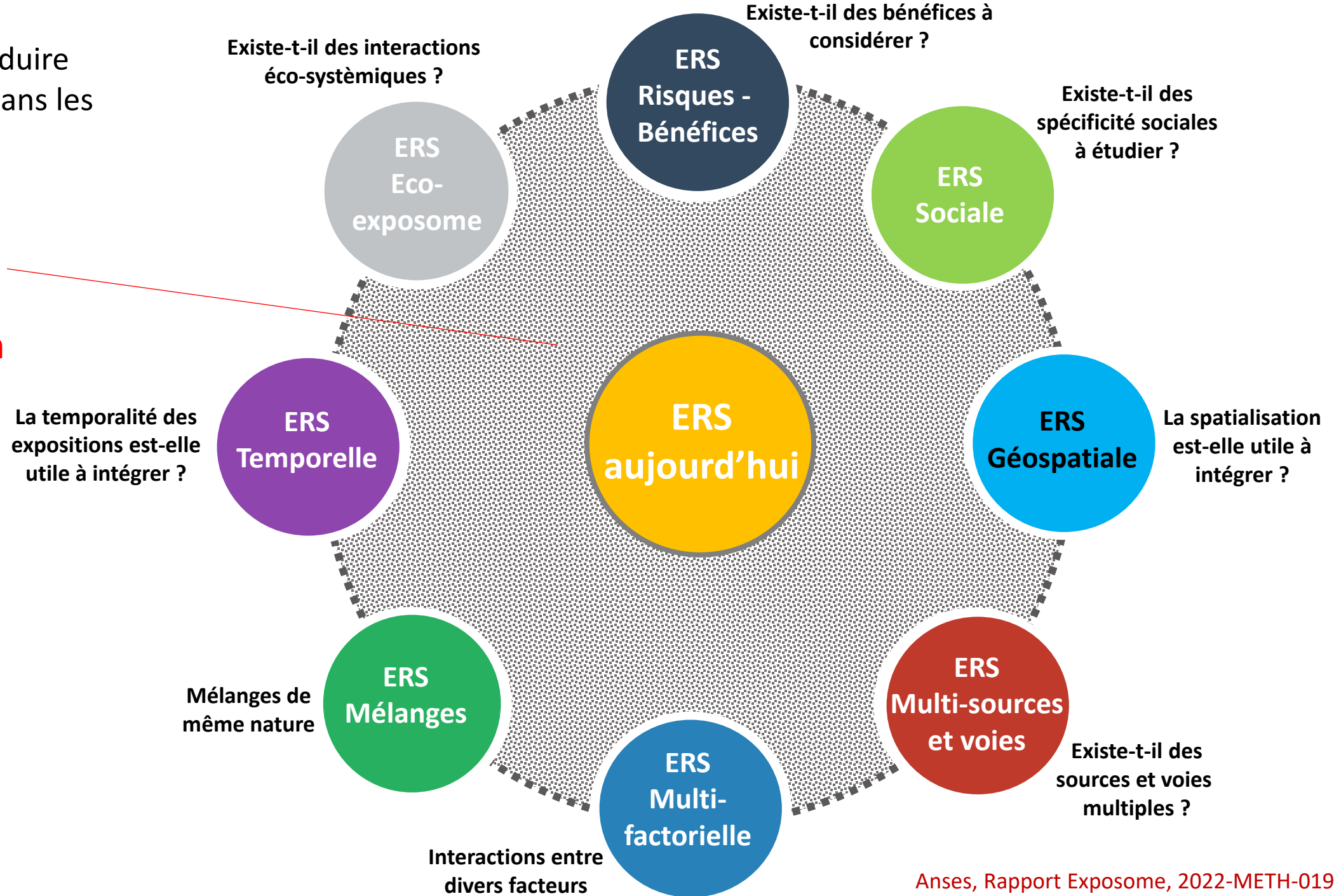
Consolider et renforcer la capacité de R&I de l'UE en matière d'AR chimique afin de protéger la santé humaine et l'environnement et de contribuer à un environnement non toxique et à une économie circulaire.



OBJECTIVE  
 RESEARCH & INNOVATION  
 TOWARDS NEXT GENERATION  
 RISK ASSESSMENT

Composantes de l'exposome à introduire progressivement dans les futures ERS

**ERS**  
**demain**

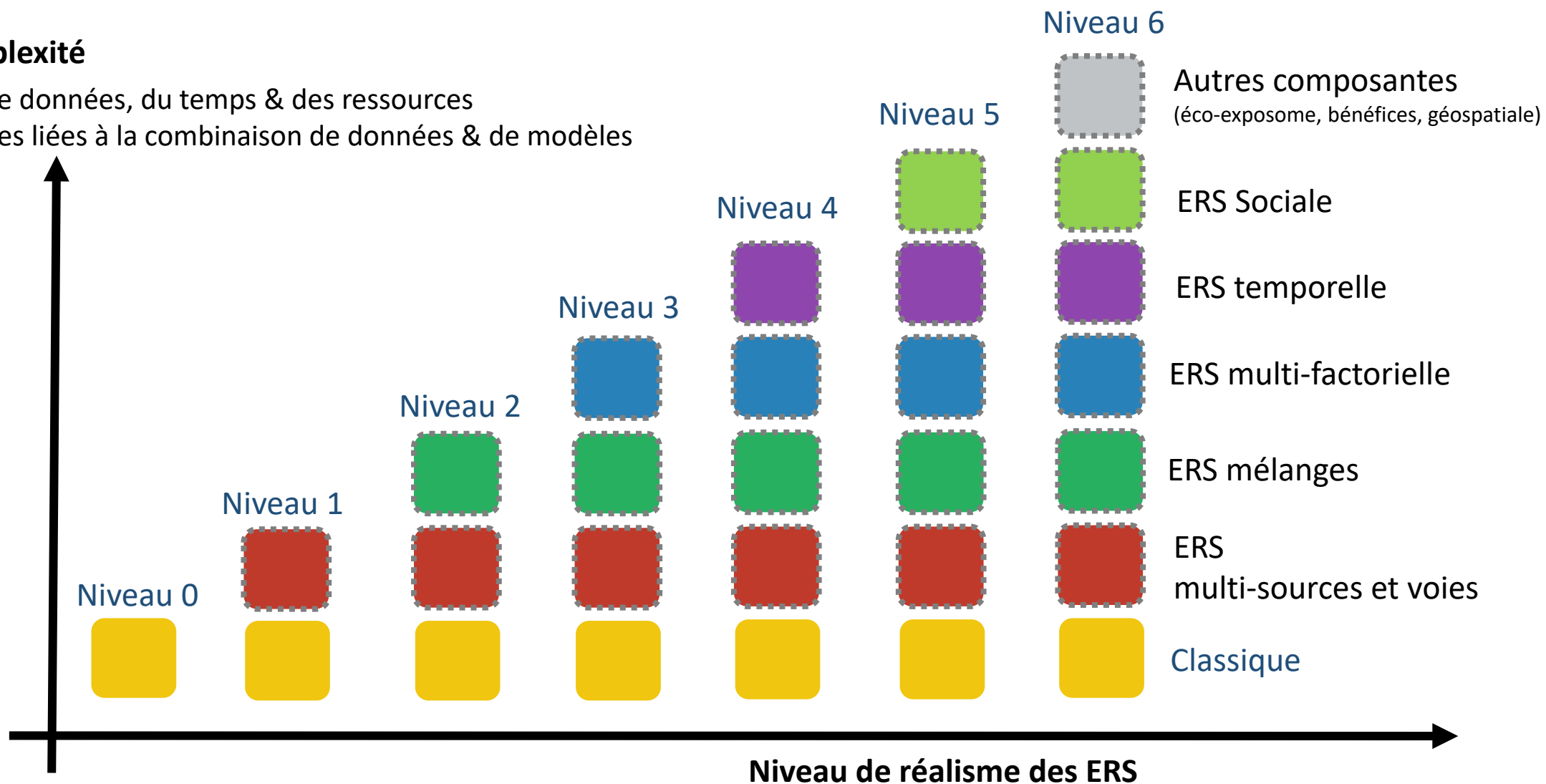




# Approche modulaire pour une ERS Exposome

## Niveau de complexité

- ↗ nombre de données, du temps & des ressources
- ↗ incertitudes liées à la combinaison de données & de modèles



## Niveau de réalisme des ERS

- Réduction des incertitudes autour de l'exposition réelle
- Augmentation de la connaissance de l'exposition totale
- Prise en compte du contexte global
- Médecine individualisée et prévention de précision

**SYSTÈME D'ALERTE PRÉCOCE**

**ANALYSE DE L'HORIZON**

LA CONNAISSANCE DE L'EXPOSITION EST AMÉLIORÉE PAR STRATÉGIES DE R&D type SS/NTS.

PRÈS DE 1 000 SUBSTANCES CHIMIQUES SONT ASSEZ BIEN CONNUES DANS L'EXPOSOME CHIMIQUE ALIMENTAIRE

LES MODÈLES TK PEUVENT ÊTRE UTILISÉS POUR DÉTERMINER LA NATURE DES SOURCES

LA RÉALITÉ DE L'EXPOSITION PEUT D'ABORD ÊTRE RÉVÉLÉE EN EXPLORANT LA COMPOSANTE INTERNE DE L'EXPOSITION HUMAINE.

MERCI POUR VOTRE ECOUTE



# EXPOSOME & ALIMENTATION

## *Définition et enjeux*

EXPOSITION & POLLUTION – NICE – 27.05.2024



**Bruno LE BIZEC, PROF**