

(SRCAE) et les schémas régionaux d'aménagement, de développement durable et d'égalité des territoires (SRADDET). Mais une vision globale des actions visant la santé dans ces différents plans reste à construire.

Ainsi, les deux dernières décennies ont vu l'installation très progressive de démarches d'adaptation et d'atténuation, portant principalement sur les activités socio-économiques et les écosystèmes, mais prenant peu en compte la santé. Cependant, les moyens alloués à ces plans et leurs échéances interrogent sur la définition d'actions pragmatiques et opérationnelles au regard des réalités qu'impose dès à présent le climat. Il serait par ailleurs pertinent de travailler à une meilleure complémentarité des plans d'adaptation et d'atténuation, et de cadrer la prise en compte des risques de maladaptation, *i. e.* les actions susceptibles d'aggraver les effets du changement climatique.

Renforcer l'intersectorialité pour mieux coordonner les politiques climatiques et de santé publique

La gravité des impacts du changement climatique sur la santé fait désormais l'objet d'un consensus scientifique [52]. L'accord de Paris a marqué un tournant, en 2015, en reconnaissant la nécessité de prendre en compte le droit à la santé dans les politiques climatiques. En 2021, les Nations unies ont reconnu « *le droit à un environnement sain* » pour « *assurer une transition juste vers un monde écologiquement sain et socialement équitable* ». L'action climatique est une action fondamentale de santé publique, et la santé publique a un rôle à jouer dans la construction de politiques d'adaptation et d'atténuation efficaces et équitables.

Tout domaine d'activité du secteur du bâti, de l'aménagement, de l'équipement (construction, rénovation, conception, recherche et développement...) devrait être invité à interroger ses projets et les impacts qu'ils sont susceptibles d'induire sur la santé, afin de promouvoir des

environnements sains et protecteurs des perturbations du climat. Les territoires urbanisés, qui rassemblent la majorité de la population, ont une vulnérabilité accrue face au changement climatique [52], et sont des lieux privilégiés pour développer des actions concertées climat-biodiversité-santé. Pour cela, il faut rendre possible la mise en pratique des nouveaux paradigmes que sont « une seule santé » ou « santé planétaire » en développant, à toutes les échelles de décisions, et en particulier au niveau local, des espaces de rencontres et de discussions intersectorielles. Des outils comme l'évaluation quantitative des impacts sur la santé peuvent être utiles pour accompagner les parties prenantes dans la compréhension des enjeux sanitaires sur leurs territoires. L'outil AirQ+, développé par l'Organisation mondiale de la santé, permet par exemple d'estimer les bénéfices attendus de l'amélioration de la qualité de l'air. Un champ important de recherche interdisciplinaire, nécessairement construite avec les parties prenantes, s'ouvre également pour accompagner, observer et capitaliser sur les différentes initiatives en cours.

Les principaux leviers pour mettre en œuvre des politiques d'adaptation efficaces, tous secteurs confondus, sont l'intersectorialité, la prise en compte des évolutions climatiques dès la conception des politiques, le développement d'outils pour mieux évaluer les impacts et bénéfices sanitaires des interventions, et la mise en œuvre de transformations structurelles pour développer des environnements favorables à la santé et au climat.

L'Institute for Climate Economics, fondé en juillet 2015 par la Caisse des dépôts et l'Agence française de développement, a estimé à 2,5 millions d'euros par an l'investissement nécessaire à un programme national pour anticiper et prévenir les effets du changement climatique sur la santé [20]. À titre de comparaison, le seul coût des impacts sanitaires des vagues de chaleur en France entre 2015 et 2019 était estimé à 25,5 milliards d'euros. ■

L'histoire de l'exposome depuis la proposition de Wild

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-santé. Des apports venant de la chimie analytique, de la toxicologie, de la biologie systémique, de 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.

Cette revue courte retrace les jalons les plus importants dans la maturation de ce concept.

Même si beaucoup diront qu'ils étudiaient depuis bien longtemps l'exposome sans le savoir, il est malgré tout clair que ce concept est né lors de la publication de l'article fondateur de Chris Wild et que sa paternité ne prête pas à contestation [69]. Chris Wild était à l'époque directeur du Centre international de recherche sur le cancer (Circ) à Lyon. En bon épidémiologiste, il s'intéressait aux déterminants du cancer et il avait constaté qu'en ce qui concerne le rôle du génome, les

Robert Barouki
Xavier Coumoul
Université Paris Cité,
Inserm, UMR-S 1124,
Service de biochimie
métabolomique
et protéomique,
hôpital Necker
enfants malades,
Paris

choses étaient bien avancées et assez cadrées, alors que pour les autres déterminants connus ou suspectés – le régime alimentaire, les infections, les polluants, les stress divers et variés –, les connaissances étaient disparates et ne permettaient pas une vision cohérente et productive. Il a donc 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 [69].

Ainsi, un nouveau concept était né en cette année 2005. Dans la douleur, certes, puisqu'il se dit que Chris Wild a essuyé plusieurs refus des journaux sollicités avant son acceptation dans un journal spécialisé. Les toutes premières années suivant cette publication s'étaient d'ailleurs passées dans une certaine indifférence avant que des chercheurs et des ingénieurs, en réflexion sur des appels d'offres en mal de renouvellement, ne découvrent les vertus de cet enfant prodige. C'est ainsi que de nouveaux appels d'offres ont été publiés, notamment en Europe et aux États-Unis d'Amérique aux alentours de 2010. Aussi et parallèlement, des contributions de plusieurs auteurs sont venues préciser le concept ou le réorienter partiellement selon leur propre vision. Ce sont ces différentes contributions que nous allons passer en revue parce qu'elles permettent de mieux appréhender l'exposome et de mieux envisager ses applications.

La vision épidémiologique

La vision épidémiologique 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. G. Buck-Louis, avec une vision épidémiologique complémentaire, a souligné l'importance des facteurs régissant les expositions dans des communautés, notamment leurs modes de vie [9]. Chris Wild a, quant à lui, précisé les différents niveaux d'exposition, comprenant les contextes social et psychologique, les sources d'expositions externes aux facteurs chimiques, physiques et biologiques, et l'exposome interne. En réalité les épidémiologistes avaient anticipé cette notion d'exposome puisque de nombreuses études populationnelles exploraient déjà de nombreuses expositions, les facteurs de risques et les biais possibles. Les premiers programmes financés par la Commission européenne ont démarré en 2011-2012 et étaient principalement coordonnés par des épidémiologistes : Helix (M. Vrijheid), Exposomics (P. Vineis) et Heals (I. Annesi). Ce dernier programme comprenait aussi des toxicologues et des modélisateurs. Quelques années plus tard, en 2020, cette diversification des disciplines s'est confirmée avec le cluster des neuf programmes européens H2020 sur l'exposome humain¹.

1. EHEN, <https://www.humanexposome.eu/>

La vision analytique

Les expositions aux substances chimiques ont été traditionnellement parmi les plus étudiées dans le champ environnement-santé. Il était donc tout à fait naturel que des chimistes analytiques s'approprient le concept d'exposome pour tenter d'être le plus exhaustifs 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. Rappaport et Smith se sont ainsi concentrés sur l'exposome chimique interne composé de xénobiotiques et de leurs métabolites propres, de métabolites endogènes, de métabolites microbiens et de leurs dérivés, et de composés alimentaires qui subissent eux aussi des transformations au sein des organismes [3-55].

Gary Miller et Steven Jones ont aussi beaucoup œuvré dans ce domaine grâce notamment à la plateforme Hercules, à Atlanta, et ont proposé des approches fondées sur la spectrométrie de masse et la chromatographie pour qu'à partir du même échantillon, on puisse analyser les substances exogènes (l'exposition) et les métabolites endogènes (la réponse à l'exposition ou en tout cas une partie de celle-ci). Cette vision a conduit à des développements technologiques importants et à des efforts d'harmonisation internationaux. Sur le plan technologique, il faut aussi signaler les développements en cours concernant les capteurs et les détecteurs, qui permettent une évaluation des expositions externes principales (par exemple, la pollution de l'air), de plus en plus simplifiées, même si l'aspect quantitatif reste à consolider.

La vision 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 [41, 45]. Il s'agit bien d'un point de vue toxicologique, complété par une analyse que nous avons menée avec quelques collègues sur les multiples résonances entre l'exposome et la toxicologie (interaction entre différents facteurs de stress, effets des mélanges, mécanismes d'action et AOP, etc.) [5].

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 exposome 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 [51]. 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 [66]. En allant encore plus loin dans la modélisation, Denis Sarigiannis et des collègues ont présenté l'exposome sous l'angle de grands modèles numériques d'exposition aux multiples facteurs environnementaux [60].

La vision 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 [11, 21], mais d'autres définitions de l'éco-exposome, focalisées sur les espèces vivantes dans les écosystèmes, ont aussi été proposées [61]. Cette vision est importante puisqu'elle tend à rapprocher le concept d'exposome du concept « *one-health* » ou « une seule santé », qui a été très promu récemment par la pandémie de Covid-19, dont l'émergence dans les populations humaines fait suite, sans doute, à une transmission à partir des animaux [17]. 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.

Par ailleurs, il est surprenant de constater que les communautés scientifiques qui s'intéressent à la crise climatique et à la biodiversité, et celles qui s'intéressent à l'exposome, sont assez distinctes. Or, ce que ces changements globaux vont apporter, ce sont principalement des modifications des expositions (chaleur, pollution, maladies à vecteurs, pollens, zoonoses, etc.). Il est donc important que la vision de l'exposome ou de l'éco-exposome des années à venir englobe ces changements globaux et les intègre avec les facteurs actuellement étudiés par les chercheurs du champ environnement-santé. On entre ainsi dans une vision planétaire du champ environnement-santé telle qu'elle a été définie dans la déclaration d'Helsinki [26].

La vision 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. Dans une analyse récente, dont le mérite revient principalement à Paolo Vineis, nous avons proposé que l'exposome était le cadre propice à traduire les expositions d'origines sociale ou psychologique en termes biologiques, notamment grâce au cadre formel des Adverse Outcome Pathways ou AOP [68]. Dans cette analyse, la trajectoire de vie d'un individu et le capital psychosocial qu'elle lui confère constituent un déterminant majeur de ses expositions environnementales et de leurs impacts. Dans une référence implicite au capital social culturel de Bourdieu (Bourdieu P, « The forms of

figure 1

Les différentes étapes qui ont marqué l'histoire de l'exposome



Note : les dates indiquées correspondent au début de chaque étape, d'autres développements dans cette même catégorie ayant eu lieu ultérieurement. Dans certains cas, la date correspond à un article princeps, qui constitue un jalon particulier.

Source : les auteurs.

capital », in [57]), on tente ici d'intégrer les expositions psychosociales et les autres expositions (physiques, chimiques, biologiques) constituant l'exposome global. Cette vision était déjà partiellement incluse dans le programme européen Lifepath, coordonné par Paolo Vineis.

Né en 2005, l'exposome approche tranquillement de sa majorité. Il a connu une petite enfance très calme, puis une prépuberté et une puberté animées par une recherche de sens, d'identité et de méthode (figure 1). Rien d'anormal somme toute. Beaucoup d'entre nous considèrent à présent qu'il est mûr pour porter une nouvelle ambition du champ environnement-santé, une ambition sans doute équivalente à celle qu'a connue il n'y a pas si longtemps le monde du génome. ■