



# Perspectives de l'utilisation des « omiques » en évaluation des risques sanitaires

Nathalie Bonvallot, EHESP, IRSET  
5 octobre 2017

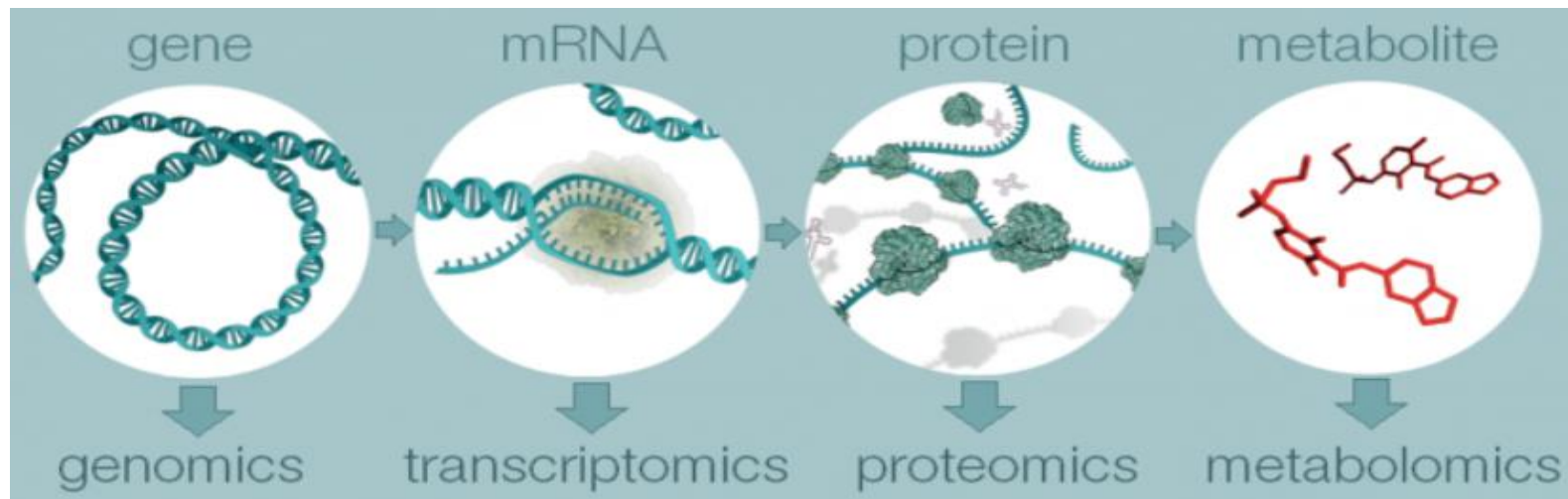


2<sup>e</sup> CONGRES ADELFI - SFSE

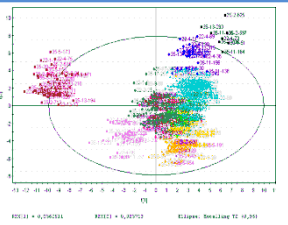
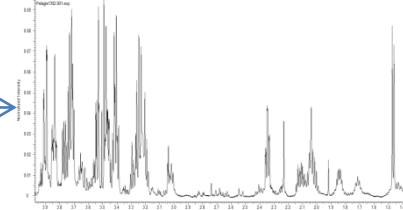
Sciences et acteurs en santé :  
articuler connaissances et pratiques<sup>1</sup>

# Définition des omiques

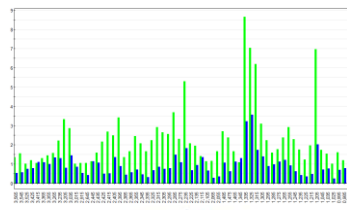
- omiques – *omics* / *ome* : « *big* », « *large scale* »  
→ appréhender la complexité du vivant dans son ensemble : caractérisation des molécules biologiques traduisant les structures, fonctions et dynamiques fondamentales de l'organisme vivant



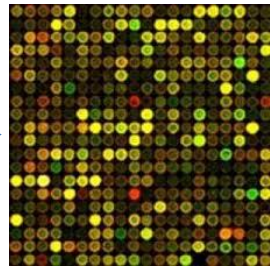
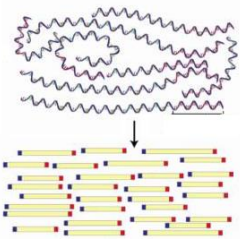
# Le principe des omiques



Analyses multivariées

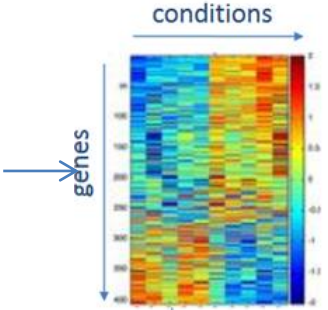


Plus ou moins complexe en fonction des approches

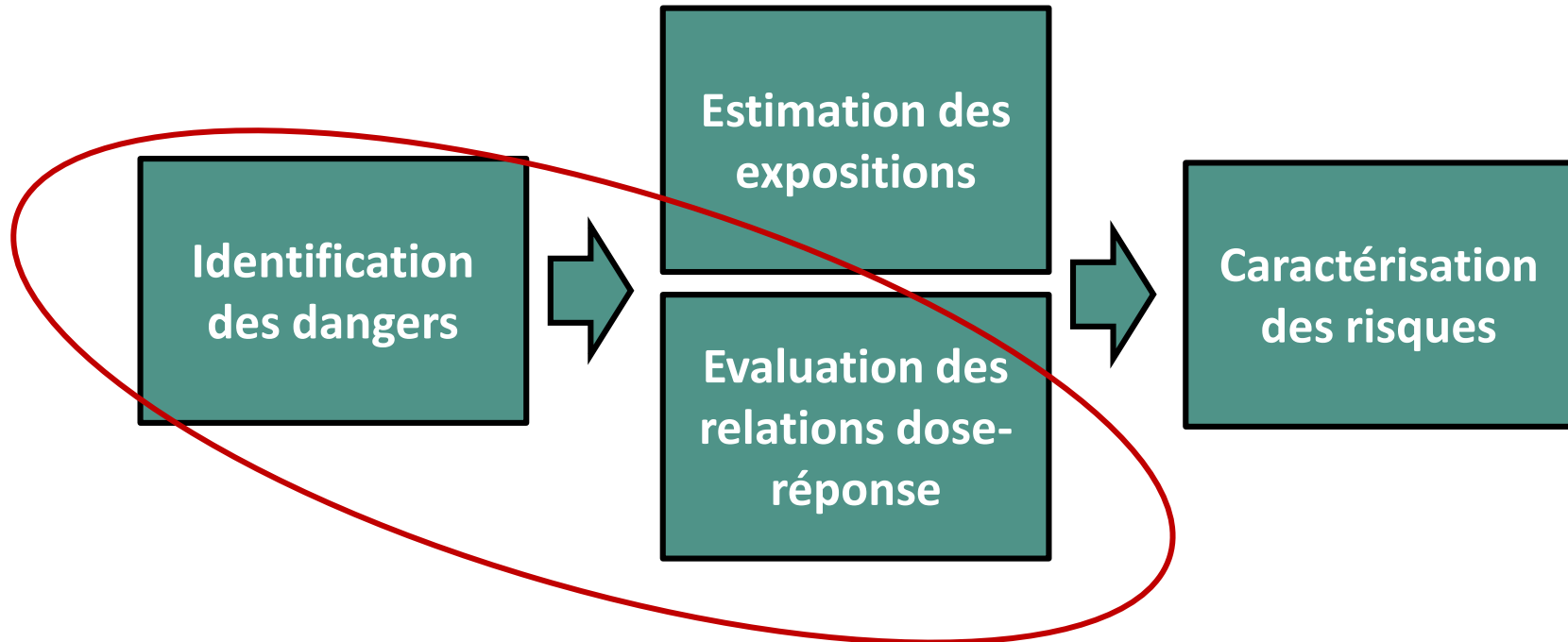


Gene	Cond 1	Cond 2	Cond 3	Cond 4	Cond 5	Cond 6	Cond 7	Cond 8	Cond 9	Cond 10
Gene 1	0.5	1.2	0.8	1.5	0.9	1.1	0.7	1.3	1.0	0.6
Gene 2	1.1	0.9	1.4	0.6	1.2	0.8	1.5	0.7	1.1	0.9
Gene 3	0.8	1.3	0.7	1.1	1.0	0.6	1.4	0.9	1.2	0.8
Gene 4	1.2	0.8	1.1	0.9	1.3	1.0	0.7	1.2	0.9	1.1
Gene 5	0.9	1.1	1.0	1.2	0.8	1.3	0.9	1.1	1.0	0.8
Gene 6	1.0	1.2	0.9	1.1	1.3	0.8	1.0	1.2	0.9	1.1
Gene 7	0.7	1.1	1.2	0.8	1.0	1.1	0.9	1.3	1.0	0.8
Gene 8	1.1	0.9	1.3	1.0	0.8	1.2	1.1	0.9	1.0	1.2
Gene 9	0.8	1.2	1.0	1.1	1.3	0.9	1.0	1.1	1.2	0.9
Gene 10	1.2	1.0	1.1	1.2	0.9	1.1	1.3	1.0	1.1	1.2

Phasage, calibration, Numérisation, Standardisation, filtrage...



Consultation de banque de données, retour aux spectres...



Evaluation des risques liés aux expositions à des mélanges : quelles substances considérer ou comment regrouper les substances en fonction de leurs effets ?

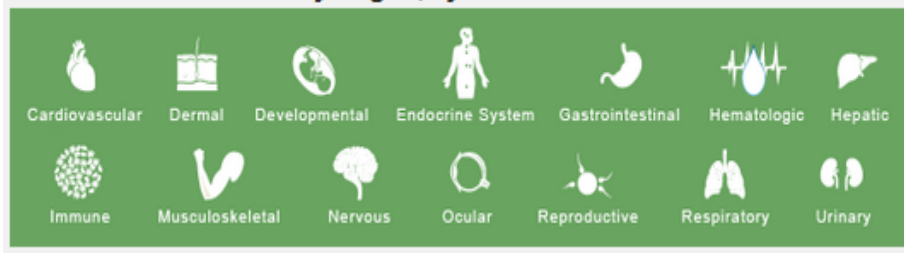
- US EPA



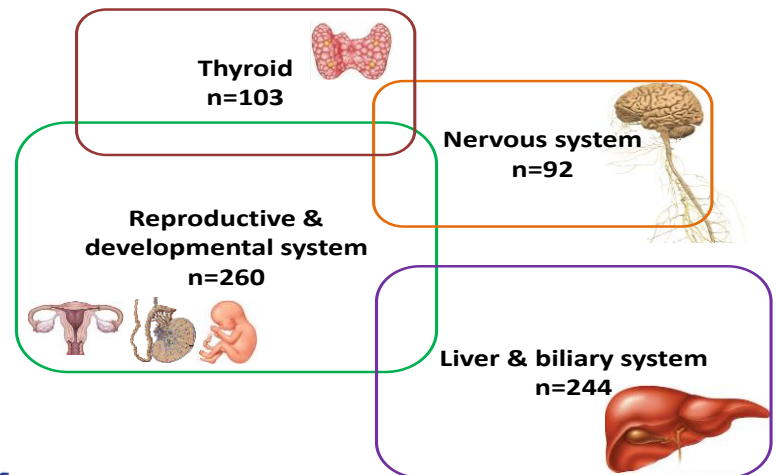
## IRIS Assessments

From the IRIS Assessments page, search for information on final IRIS assessments and assessments under development.

### Browse Assessments by Organ/System



- EFSA

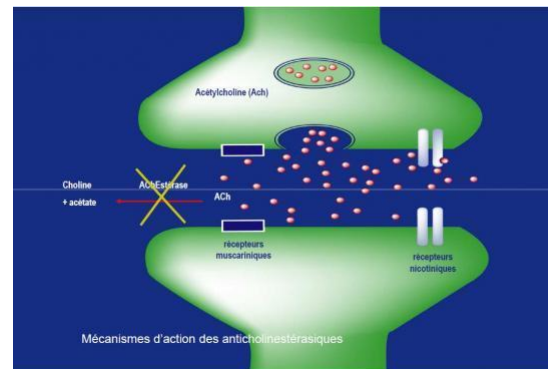
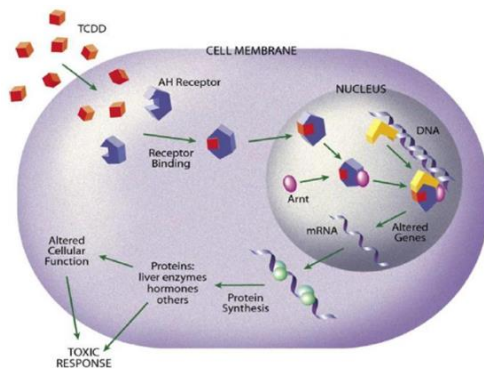


EFSA Journal 2013;11(7):3293

EDCEH 2016. Environmental Health: Innovative, Integrative tools & Methods for Exposure Assessment

# Evaluation des risques « mélanges » : aujourd'hui

- En pratique : dioxines et PCB-dioxin like (n=29), HAP (n=19) et organophosphorés (n=33)
  - Structurellement similaires
  - Mécanismes connus (liaison AhR, AChE)



Pyréthroïdes

Phtalates

PBDE

Carbamates

PFOS

*Fournier et al. Construction de valeurs toxicologiques de référence adaptées à la prise en compte des mélanges en évaluation des risques sanitaires : méthodes existantes et applications récentes. Environnement, risques et santé. 2014. 13(3):203*

- Approche intéressante et utile aux décideurs
- **Mais** seulement quelques groupes de substances considérées et toujours selon une approche « par famille chimique »
- Quid d'une exposition concomitante à plusieurs familles chimiques?





Evaluation des risques liés aux expositions à des mélanges : quelles substances considérer ou comment regrouper les substances en fonction de leurs effets ?

**Hypothèse de Steiner (2004) : « des substances ayant des signatures toxicogénomiques proches auront une toxicité proche »**

*Steiner et al. Discriminating Different Classes of Toxicants by Transcript Profiling. EHP. 2004;112: 1237*

Classification des substances

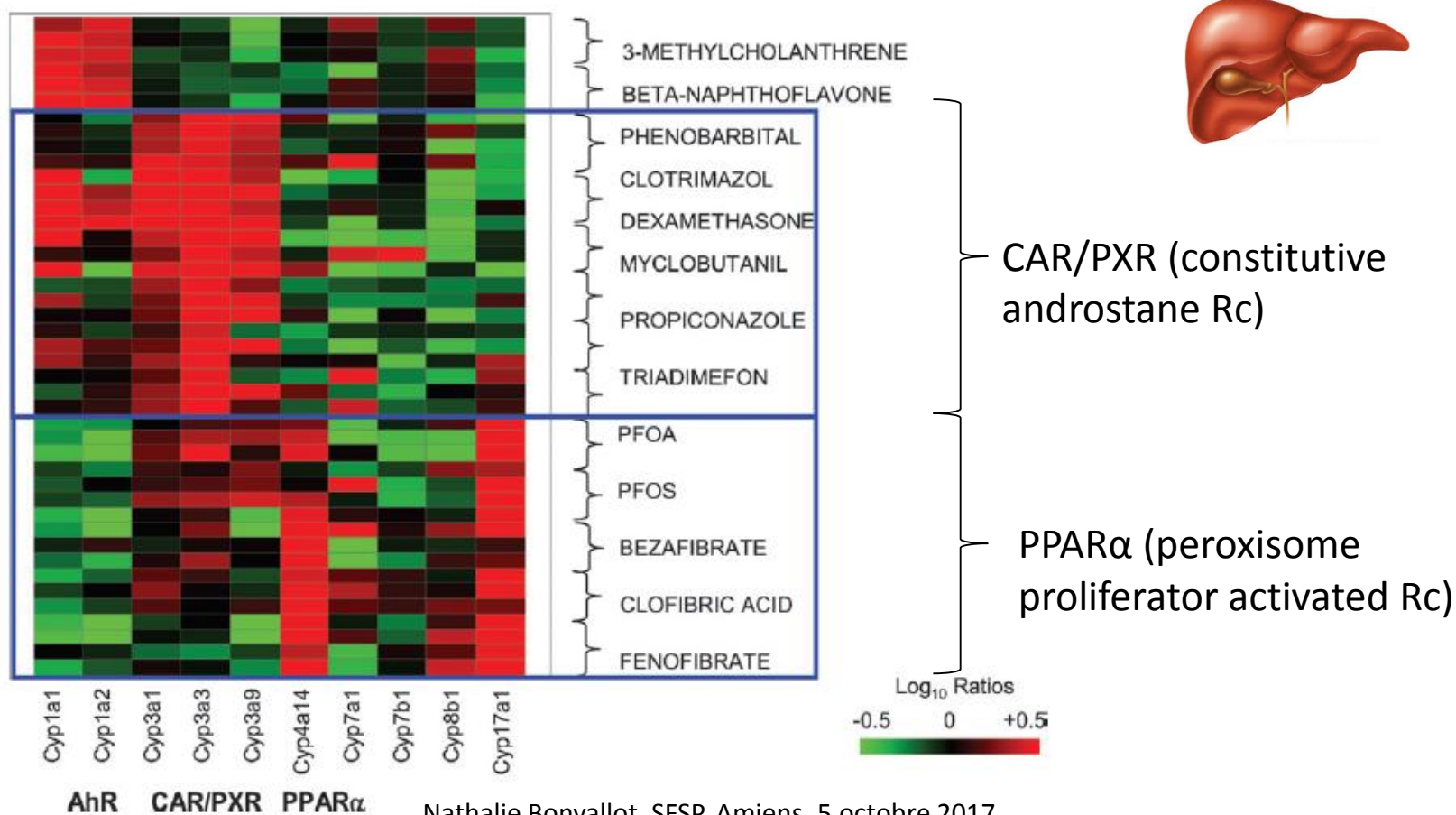
- par l'expression génique (transcriptomique)
- par la protéomique
- par la métabolomique



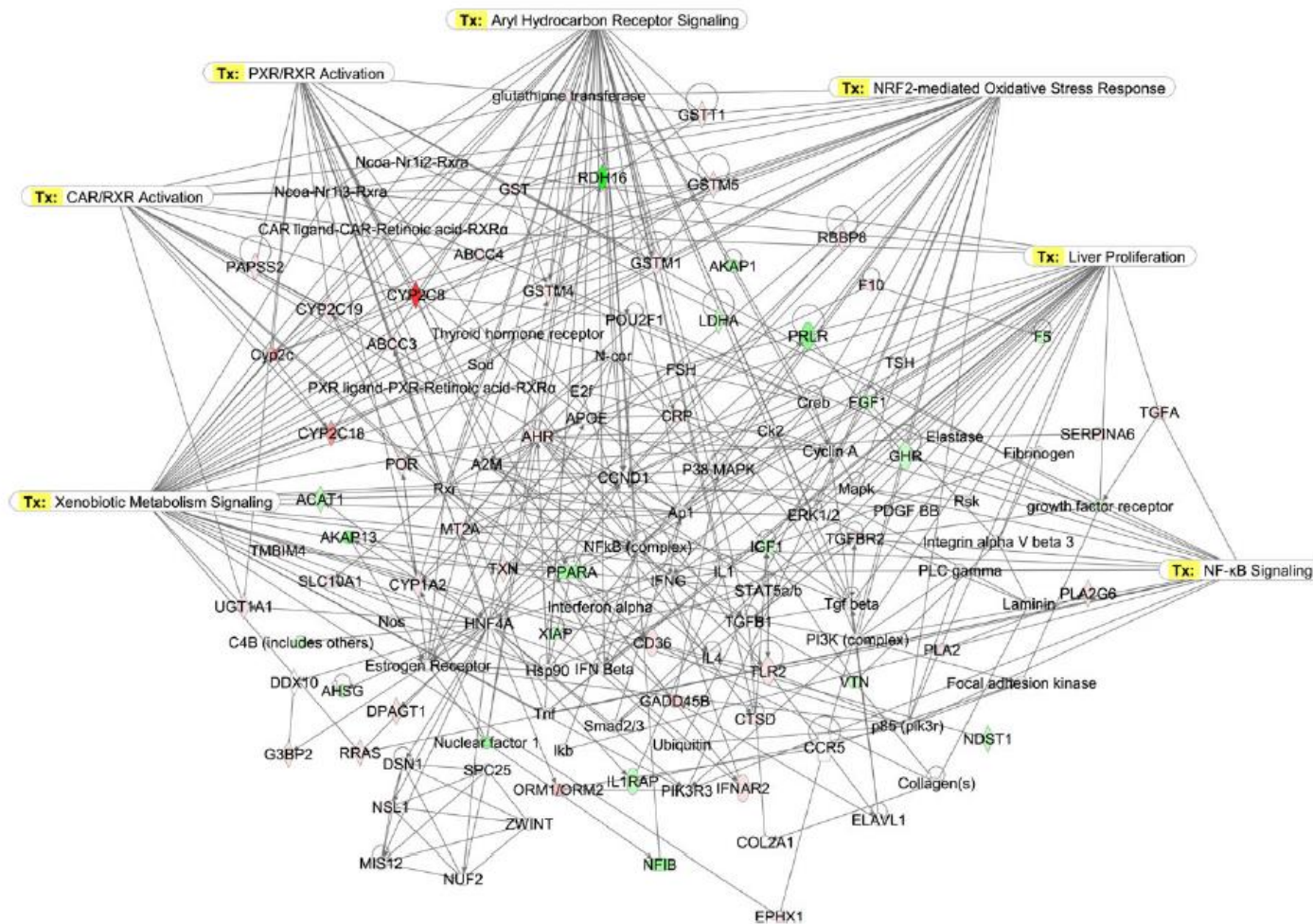
# Classification des substances par l'expression génique

Martin MT et al. *Toxicogenomic Study of Triazole Fungicides and Perfluoroalkyl Acids in Rat Livers Predicts Toxicity and Categorizes Chemicals Based on Mechanisms of Toxicity*. *Tox Sciences*. 2007;97(2): 595.

3 triazolés (fongicides) et 2 perfluorés (agents de surface)



# Classification des substances par l'expression génique



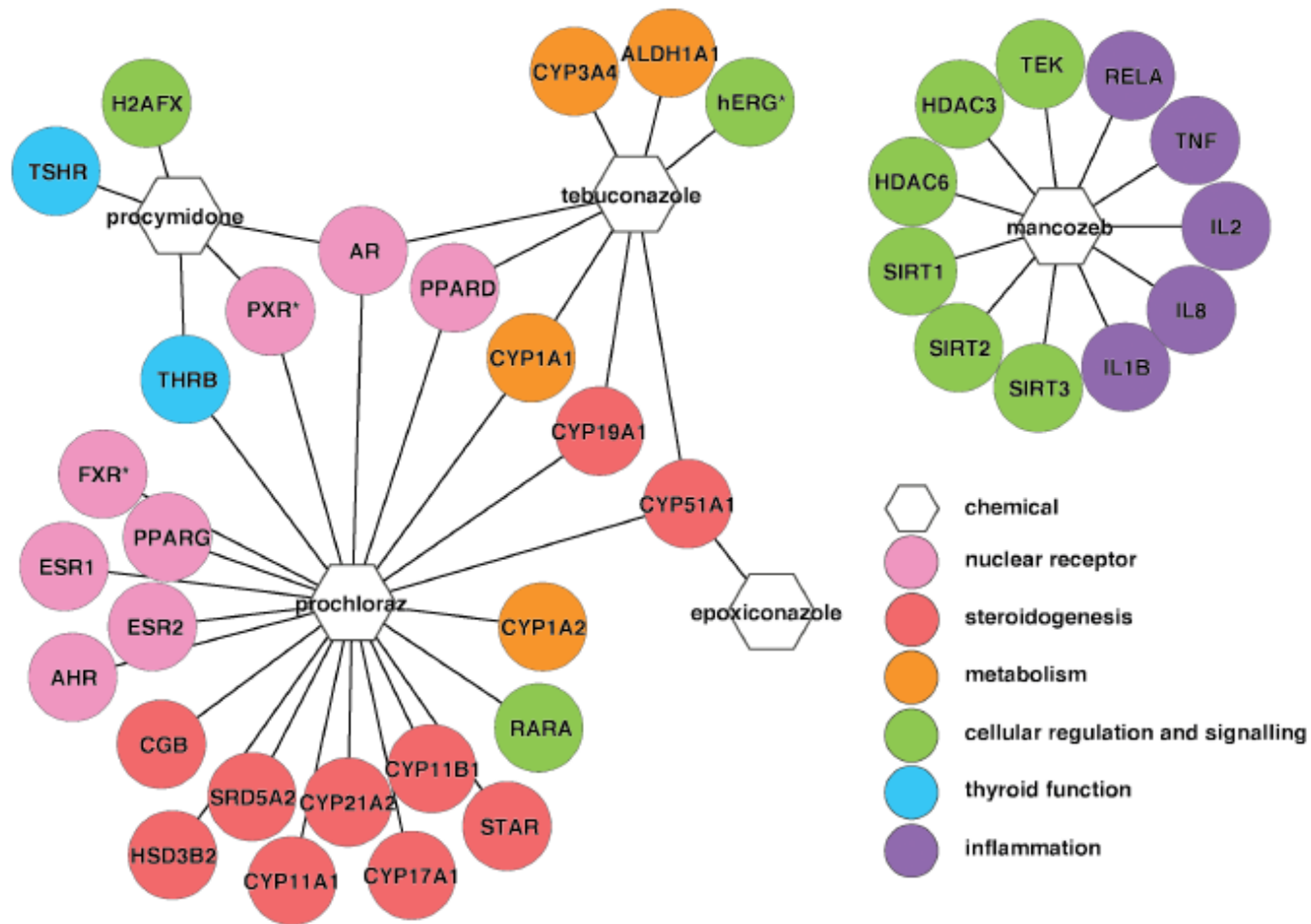
**FIG. 5.** Top significant networks from 80 cancer genes common to all tumorigenic conazoles merged into one figure. Using Tox List annotation labels in IPA, 80 probe sets from the 330 common probe sets were mapped as participating in hepatocellular tumorigenesis/cancer process: xenobiotic metabolism, liver proliferation, nuclear receptors activation, NF- $\kappa$ B signaling, and NRF2-mediated oxidative stress to reveal the inherent functionality of this subset.

*Hester et al. The hepatocarcinogenic conazoles induce a common set of toxicological and transcriptional responses. Tox Sciences. 2012;127(1): 54*

# Classification des substances par la protéomique

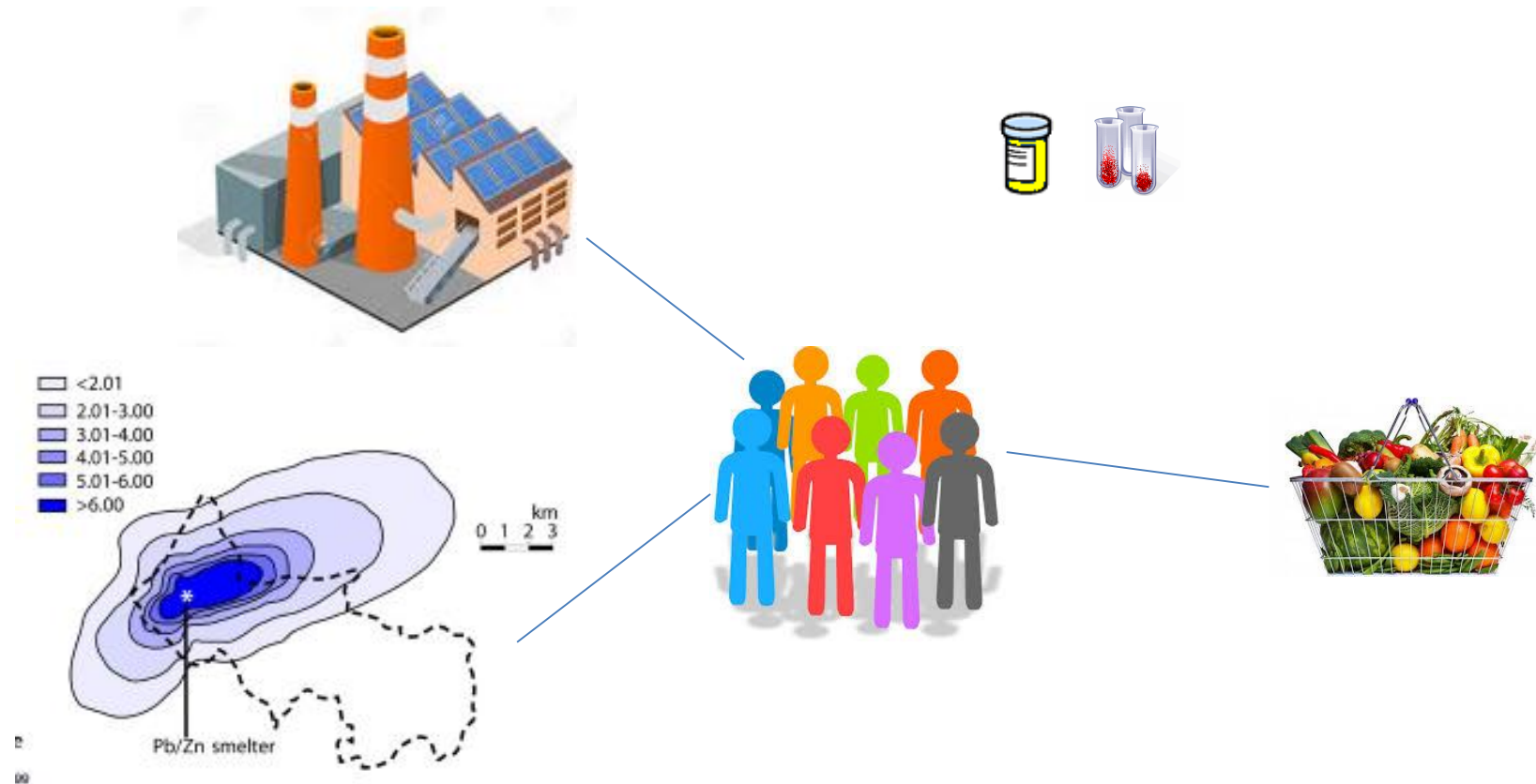
Kongsbak K et al. A computational approach to mechanistic and predictive toxicology of pesticides. *ALTEX Alternatives to Animal Experimentation*. 2014;31(1):11-22

5 pesticides :  
procymidone,  
mancozeb,  
prochloraz,  
tebuconazole,  
epoxiconazole

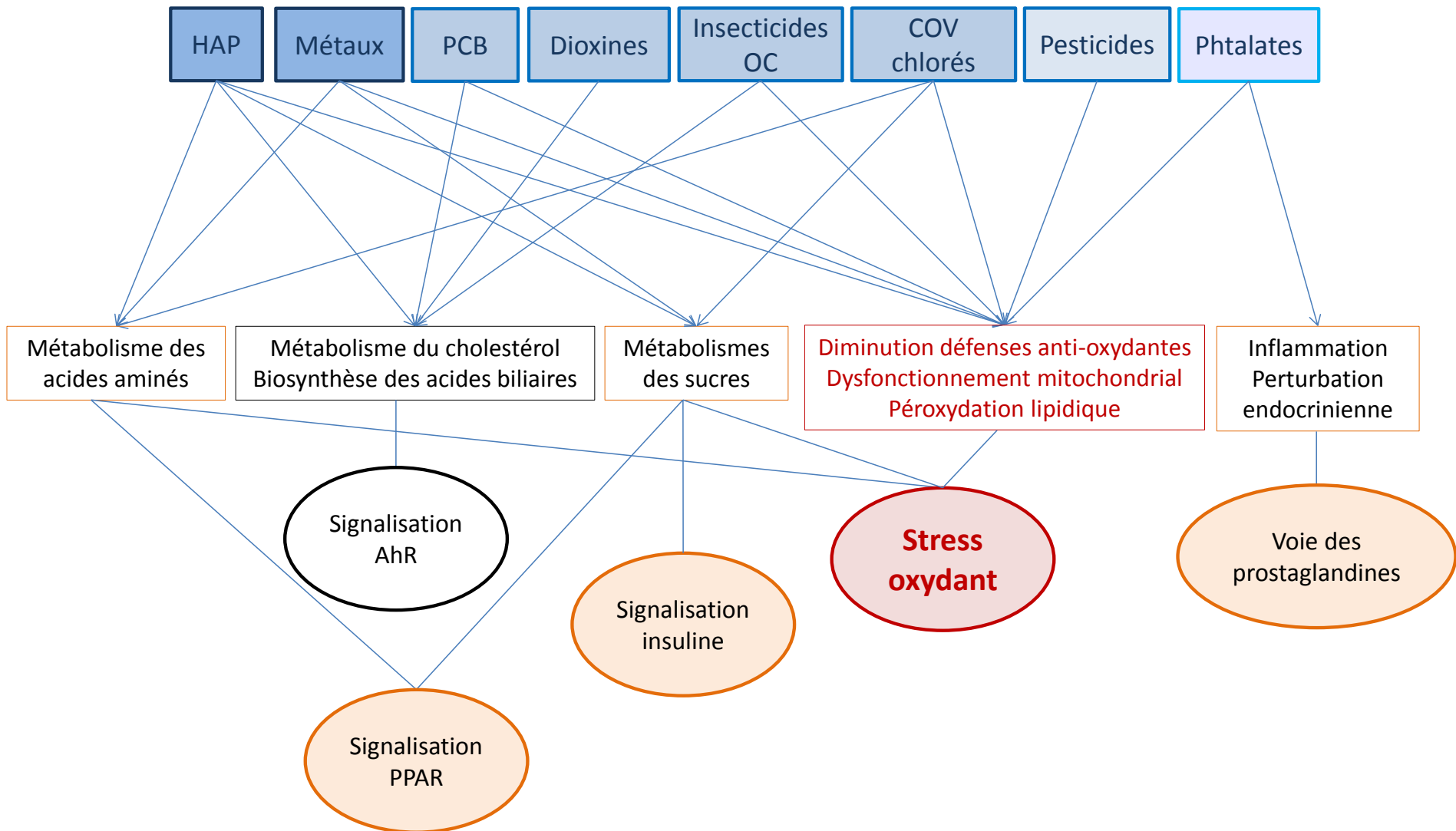


# Classification des substances par la métabolomique

Revue de la littérature : populations humaines exposées HAP, métaux, POP organochlorés, COV, pesticides, phtalates



# Classification des substances par la métabolomique





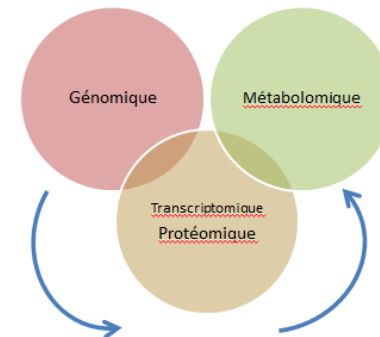
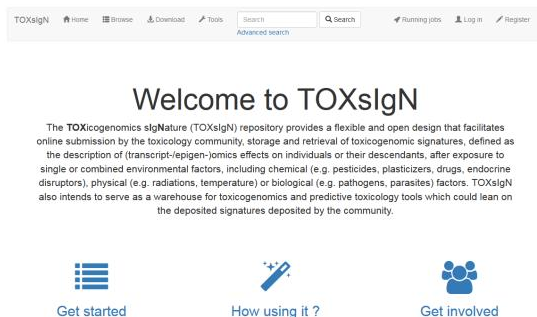
- Importance d'avoir une approche intégrative pour « décloisonner » les groupes de substances prises en compte dans l'évaluation des risques des mélanges
- Confirmation de l'hypothèse de Steiner (2004) pour la reprotoxicité - perturbation endocrinienne (Darde et al.)

*Steiner et al. 2004. Discriminating different classes of toxicants by transcript profiling. EHP;112(12): 1236.*

*Darde T et al. ChemPSy: identification, classification and prioritization of novel endocrine disruptors by integrating massive toxicogenomics datasets. Rencontres scientifiques de l'Anses – Anniversaire du Programme national de recherche environnement santé travail (PNREST). 14/11/2016*

## Nécessité d'intégrer l'ensemble de ces signatures biologiques

- une base de données publiquement disponible réalisée par des chercheurs de l'IRSET "[TOXsIgN](#)"
- Une volonté d'élargir à toutes les signatures omiques



*Darde T et al. TOXsIgN: a public repository for toxicogenomics signatures at the IRSET. Rencontres scientifiques de l'Anses – Anniversaire du Programme national de recherche environnement santé travail (PNREST). 14/11/2016*



## La traduction en termes de santé publique pour l'évaluation des risques passe par l'identification d'indicateurs toxicologiques basés sur ces signatures biologiques. C'est l'une des autres perspectives majeures du 21<sup>ème</sup> siècle



The sensitivity of metabolomics versus classical regulatory toxicology from a NOAEL perspective  
B. van Ravenzwaay<sup>a,\*</sup>, G.A. Montoya<sup>a</sup>, E. Fabian<sup>a</sup>, M. Herold<sup>b</sup>, G. Krennrich<sup>a</sup>, R. Looser<sup>b</sup>, W. Mellert<sup>a</sup>, E. Peter<sup>b</sup>, V. Strauss<sup>a</sup>, T. Walk<sup>b</sup>, H. Kamp<sup>a</sup>

TOXICOLOGICAL SCIENCES 98(1), 240-248 (2007)  
doi:10.1093/toxsci/kfm092  
Advance Access publication April 21, 2007

### A Method to Integrate Benchmark Dose Estimates with Genomic Data to Assess the Functional Effects of Chemical Exposure

Russell S. Thomas,<sup>a,1</sup> Bruce C. Allen,<sup>†</sup> Andy Nong,<sup>\*</sup> Longlong Yang,<sup>\*</sup> Edilberto Bermudez,<sup>\*</sup> Harvey J. Clewell III,<sup>\*</sup> and Melvin E. Andersen<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>The Hammer Institutes for Health Sciences, Division of Computational Biology, Research Triangle Park, North Carolina 27709-2137;  
<sup>1</sup>Bruce Allen Consulting, 101 Corbin Hill Circle, Chapel Hill, North Carolina 27514

TOXICOLOGICAL SCIENCES 120(1), 194-205 (2011)  
doi:10.1093/toxsci/kfq355  
Advance Access publication November 22, 2010

### Application of Transcriptional Benchmark Dose Values in Quantitative Cancer and Noncancer Risk Assessment

Russell S. Thomas,<sup>a,1</sup> Harvey J. Clewell, III,<sup>\*</sup> Bruce C. Allen,<sup>†</sup> Scott C. Wesselkamper,<sup>‡</sup> Nina Ching Y. Wang,<sup>‡</sup> Jason C. Lambert,<sup>‡</sup> Janet K. Hess-Wilson,<sup>‡</sup> Q. Jay Zhao,<sup>‡</sup> and Melvin E. Andersen<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>The Hammer Institutes for Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina 27709; <sup>†</sup>Bruce Allen Consulting, Chapel Hill, North Carolina 27514; and <sup>‡</sup>National Center for Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio 45268

TOXICOLOGICAL SCIENCES 125(2), 544-557 (2012)  
doi:10.1093/toxsci/kr315  
Advance Access publication November 22, 2011



The challenge of the application of 'omics technologies in chemicals risk assessment: Background and outlook

Ursula G. Sauer<sup>a</sup>, Lize Deferme<sup>b</sup>, Laura Gribaldo<sup>c</sup>, Jörg Hackermüller<sup>d</sup>, Tewes Tralau<sup>e</sup>, Ben van Ravenzwaay<sup>f</sup>, Carole Yauk<sup>g</sup>, Alan Poole<sup>h</sup>, Weida Tong<sup>i</sup>, Timothy W. Gant<sup>j,\*</sup>



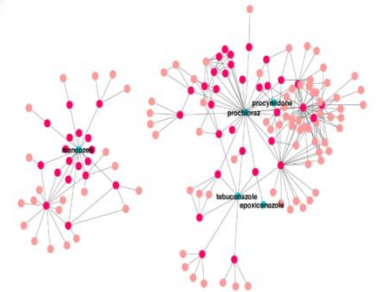
Use of genomic data in risk assessment case study: II. Evaluation of the dibutyl phthalate toxicogenomic data set<sup>†\*</sup>

Susan Y. Euling<sup>a,\*</sup>, Lori D. White<sup>b,1</sup>, Andrea S. Kim<sup>a,2</sup>, Banalata Sen<sup>b,1</sup>, Vickie S. Wilson<sup>c</sup>, Channa Keshava<sup>a</sup>, Nagalakshmi Keshava<sup>a</sup>, Susan Hester<sup>c</sup>, Meric A. Ovacik<sup>d</sup>, Marianthi G. Ierapetritou<sup>d</sup>, Ioannis P. Androulakis<sup>d</sup>, Kevin W. Gaido<sup>e</sup>

### Genomic Biomarkers of Phthalate-Induced Male Reproductive Developmental Toxicity: A Targeted RT-PCR Array Approach for Defining Relative Potency

Bethany R. Hannas,<sup>\*</sup> Christy S. Lambright,<sup>\*</sup> Johnathan Furr,<sup>\*</sup> Nicola Evans,<sup>\*</sup> Paul M. D. Foster,<sup>†</sup> Earl L. Gray,<sup>‡,1</sup> and Vickie S. Wilson<sup>\*</sup>

# Merci de votre attention !



Et un merci tout particulier à Frédéric Chalmel et Thomas Darde, IRSET, Rennes