

Élodie Giroux

L'EXPOSOME : VERS UNE SCIENCE INTÉ- GRATIVE DES EXPOSITIONS ?



Élodie Giroux

L'EXPOSOME : VERS UNE SCIENCE INTÉGRATIVE DES EXPOSITIONS ?

Sommaire



- 1 – Introduction
- 2 - Contexte et promesses de l'exposome
- 3 - Le poids de l'exposomique
- 4 - Qu'en est-il des perspectives les plus intégratives ?
- 5 - Conclusion

L'exposome réfère à un domaine émergent de recherche qui a pour visée de développer une science intégrée de l'ensemble des expositions auxquelles est soumis un individu tout au long de sa vie et qui influencent sa santé. Deux principales orientations se font jour. L'une se concentre sur l'étude de l'exposome interne qui permettrait d'identifier l'essentiel des expositions impactant la santé en mesurant avec précision les effets au niveau de l'environnement biochimique du corps. L'autre entend intégrer les expositions sociales et écologiques en plus des expositions biologiques et internes, ou autrement dit, faire davantage de place à l'étude de l'exposome externe et ainsi développer un modèle holiste de la santé environnementale. À partir de l'examen de la littérature scientifique, de l'analyse de la première génération d'études exposomiques (2010-2020) et d'entretiens menés auprès d'épidémiologistes engagés dans ces recherches, cet article propose un état des lieux des promesses et réalisations de ce domaine émergent quant à l'intégration des expositions, tout en ayant l'ambition d'apporter un regard critique sur ces dernières. Après avoir présenté l'exposome et ses diverses interprétations, nous examinons quel type d'intégration est en jeu dans chacune de ces deux orientations et nous en questionnerons l'intérêt et la pertinence. Notre analyse se concentre plus particulièrement sur la seconde orientation : quels gages cette tendance la plus holiste donne-t-elle en vue d'un renouvellement de nos manières d'intégrer les facteurs environnementaux et génétiques, sociaux et biologiques, dans notre approche des expositions et de l'explication des maladies ?

The exposome refers to an emergent research field, the aim of which is to develop an integrated science of the totality of exposures to which an individual is subjected over the course of their life and which influence their health. There are two principal research orientations. One concentrates on the study of the internal exposome, which makes it possible to identify the main exposures impacting on health by precisely measuring them at the level of the biochemical environment of the body. The other aims to integrate social and ecological exposures with biological and internal exposures and thus to develop a holistic model of environmental health. Taking as its point of departure the examination of the scientific literature, the analysis of the first generation of exposomic studies (2010-2020), and interviews conducted with epidemiologists engaged in this research, this article offers a review of the promises and realizations of this emerging field as regards the integration of exposures, while also seeking to offer a critical perspective on this topic. After having presented the exposome and its diverse conceptions, I consider which type of integration is in play in each of these two orientations, while also considering their interest and pertinence. The analysis concentrates above all on the second orientation: what does this highly holistic approach have to offer as regards the renewed integration of environmental and genetic factors, but also social and biological factors, in our understanding of exposures and our explanation of disease?

Mots-clefs : exposome, exposomique, épidémiologie moléculaire, épidémiologie sociale, incorporation, sociomarqueur, holisme, réductionnisme, exposition, environnement, intégration, biomarqueur, pluralisme, étiologie, causalité, déterminants sociaux.

1. Introduction

L'exposome, défini par Christopher Wild (2005, p. 1848) comme ce qui « embrasse l'ensemble des expositions environnementales tout au long de la vie (en incluant les facteurs de style de vie) depuis la période prénatale »¹, tente de s'imposer dans la recherche en santé-environnement comme une nouvelle approche fédératrice. Dans un contexte post-génomique et comme la « médecine de précision »², l'exposome bénéficie d'une forme d'économie des promesses (Joly, 2010) et d'effets d'appels avec notamment de nombreux financements européens. En France, la notion figure dans le troisième Plan National Santé Environnement (2015-2019) et dans l'article 1^{er} de la loi n° 2016-41 de modernisation de notre système de santé³.

L'approche véhiculée par ce concept est séduisante à plusieurs titres pour celui ou celle qui défend l'importance d'adopter une vision globale et plurifactorielle de la causalité des maladies. Ces défenseurs critiquent souvent dans le même temps les limites d'un modèle biomédical jugé *réductionniste*, car trop centré sur l'étude d'un petit nombre de facteurs de nature biologique, individuelle et même génétique (Krieger, 1994; McMichael, 1999). Historiquement, la prise en compte de l'environnement est associée à une conception considérée plus *holiste* de la maladie et de la santé et à des interventions de prévention relevant plutôt de la santé publique que de la clinique. La « science de l'exposome » (Vineis, 2018), vision globale et *intégrative* des expositions, promet une meilleure explication des maladies chroniques avec pour objectif d'améliorer la prévention aussi bien en santé publique (Wild, 2005 ; 2012 ; Juarez et al., 2014) que dans le cadre de la médecine personnalisée (Rappaport et Smith, 2010 ; Rappaport,

1 - Toutes les traductions de citations dans cet article sont les nôtres.

2 - La médecine de précision s'inscrit dans le prolongement de la médecine dite « personnalisée » qui vise à adapter la prévention et le traitement aux caractéristiques individuelles des patients. Elle entend intégrer les informations issues de données massives dans cet objectif (Collins and Varmus, 2015 ; National Research Council, 2011).

3 - Code de santé publique (article L1411-1) « La politique de santé comprend : 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 (...) ».

2011). À première vue donc, l'exposome – présenté comme le « complément du génome » (Wild, 2005) – semble pallier les limites d'une approche trop limitée aux dimensions biologiques, et même génétiques ou moléculaires, des maladies. L'affirmation de la visée intégrative et interdisciplinaire de ce domaine émergent est très prégnante chez tous ses promoteurs.

Or l'examen de différentes approches et études qui lui sont associées révèle que cela n'est pas si évident. Les définitions de l'exposome sont elles-mêmes fluctuantes et laissent place à un concept très plastique, propice à différentes interprétations par les multiples disciplines en santé-environnement. Surtout, la notion « d'intégration » recouvre diverses acceptions et différents degrés d'intensité. Au-delà d'un usage purement rhétorique, il n'est pas simple de démêler ce que l'exposome entend intégrer (données ou variables d'exposition ? exposition et/ou effet sur la santé ? méthodes ? explications ? disciplines ?) et de repérer le type et l'intensité de l'intégration envisagée (forte ou faible).

Aussi observe-t-on dans la littérature une tension entre deux polarités interprétatives, l'une plus réductionniste et l'autre plus holiste, qu'on peut envisager comme deux orientations des recherches dans ce domaine (Senier et al., 2017). D'une part, l'exposome apparaît comme un prolongement de la médecine génomique ou médecine de précision. L'objectif central est, par analogie avec le séquençage du génome, de rendre les mesures des expositions plus précises grâce à l'identification de biomarqueurs au niveau de l'environnement biochimique interne du corps ; ce qui semble conduire à une forme d'« internalisation » de l'environnement et à sa « molécularisation ». Et d'autre part, l'exposome est envisagé comme l'opportunité d'adopter une perspective multidimensionnelle sur les expositions et de fédérer ainsi différentes disciplines coopérant peu jusque-là : l'épidémiologie moléculaire et la toxicologie mais aussi l'épidémiologie sociale, la géographie, la sociologie environnementale, etc. Certains vont jusqu'à défendre que l'exposome est l'occasion de développer « un modèle holiste de la santé environnementale » (Senier et al., 2017, p. 2). Il serait l'occasion d'intégrer davantage les expositions sociales et biologiques et de mieux expliquer l'interaction de ces diverses expositions dans l'effet pathologique (Vineis, 2018, p. 360).

Comme pour beaucoup de promesses et d'innovations dans les sciences, l'ambiguïté ici celle du concept d'exposome et de la visée d'intégration qui lui est associée - contribue à les nourrir. Et elle est sans doute irréductible à ce stade précoce où il est difficile, par manque de recul, de dire quelle sera la fécondité de ces recherches et leurs applications effectives. L'objectif de cet article ne saurait être de prédire si les promesses les plus holistes seront remplies ni de statuer si elles sont utopiques ou purement instrumentales, au service d'une logique génomique et biomédicale réductionniste. L'objectif n'est pas non plus de proposer une définition claire et uni-

voque du concept d'exposome. Une certaine plasticité de ce concept est sans doute nécessaire au développement de ce domaine⁴. Plus modestement, cet article propose, à partir de l'examen de la littérature, de l'analyse de quelques études en cours ou passées et d'entretiens menés auprès d'épidémiologistes engagés dans ces recherches, d'analyser la pluralité des orientations et agendas de recherche et d'en expliciter les présupposés. Ce faisant, il s'agit de réaliser un état des lieux des promesses et réalisations en termes d'intégration des expositions, tout en ayant l'ambition d'apporter un regard critique et interrogatif. C'est l'occasion d'une contribution plus générale à la réflexion sur l'intégration en philosophie des sciences (voir par exemple: Plutynski, 2013 ; Longino, 2013 ; Brigandt, 2010 ; Mitchell, 2002), sa nature et sa pertinence, entre pluralisme et unification.

Nous commençons par extraire un noyau commun aux usages du concept d'« exposome », malgré la diversité des approches et, après avoir contextualisé son apparition, nous identifions quelles sont les véritables innovations parmi celles revendiquées. Puis, à partir d'un examen de quelques-unes des études les plus importantes menées au titre de l'exposome, nous analysons les deux grandes polarités évoquées de cette recherche avec la quête prioritaire, d'un côté d'une plus grande précision dans les mesures au niveau biologique et, de l'autre côté, de l'intégration de facteurs sociaux. C'est à cette question du projet d'intégration des expositions biologiques et sociales que la troisième et plus grande section de cet article est consacrée. L'objectif est alors de considérer si et de quelle façon cette orientation de la recherche sur l'exposome renouvelle les manières dont l'épidémiologie intègre le biologique et le social dans son étude de l'étiologie des maladies. Nous nous demanderons aussi si une visée d'intégration forte est la plus pertinente pour le développement d'interventions préventives en santé.

2. Contexte et promesses de l'exposome

2.1 Limites des approches classiques en épidémiologie et en toxicologie

Dans un contexte où les maladies chroniques sont devenues dominantes par leur fréquence et leur poids dans la morbi-mortalité et où les espoirs d'une meilleure caractérisation de leur étiologie à travers les progrès de la génomique ont été déçus, les sciences de la santé donnent une importance nouvelle à l'environnement. L'un des principaux promoteurs de l'exposome, Stephen Rappaport, souligne que les facteurs environnementaux expliqueraient 90% des risques de maladie chronique (2011, p. 6). On retrouve cette affirmation chez de nombreux défenseurs de l'exposome, même si la quantification précise de cette part fait débat (Saracci and Vineis, 2007)⁵. Il reste qu'un consensus s'est aujourd'hui établi sur le fait que la part génétique de l'étiologie est relativement faible

4 - Michel Morange a bien mis en évidence à propos du concept de gène que son caractère flou et insaisissable n'est pas en soi un problème. Il reste possible d'élaborer des définitions locales et contextuelles. Surtout, il souligne que cette plasticité des concepts scientifiques est en réalité nécessaire au travail scientifique. « Préciser les concepts scientifiques, ce serait les rigidifier, empêcher cette réorganisation permanente des connaissances qui est le moteur du progrès scientifique. Parce qu'un concept est flou, il est riche de potentialités explicatives » (Morange, 1998, p. 39). Je remercie Pierre-Olivier Méthot d'avoir attiré mon attention sur ce point et cette référence.

5 - L'évaluation précise de la part de l'environnement dans l'étiologie des maladies est particulièrement complexe et chacun avance ses chiffres (voir Slama, 2017).

pour la plupart des maladies chroniques et que la compréhension même de cette étiologie requiert l'étude des interactions complexes entre les gènes et l'environnement. Mais, la mesure des facteurs environnementaux et l'évaluation de leur impact sur la santé sont particulièrement complexes et difficiles à mener. L'épidémiologie et la toxicologie sont les deux principales disciplines qui, durant le XX^e siècle, ont permis d'étudier et de mesurer l'impact sanitaire de ces facteurs. Mais elles trouvent leurs limites dans leurs méthodologies respectives, en particulier quand il s'agit d'appréhender des expositions à des doses faibles et des toxicités sur le long terme, types d'exposition pourtant en cause dans un grand nombre des maladies chroniques prévalentes aujourd'hui.

Le développement de l'épidémiologie causale depuis le milieu du XX^e siècle, a permis d'identifier des facteurs de risque *majeurs* pour les maladies cardiovasculaires et les cancers, c'est-à-dire des facteurs pour lesquels un risque relatif⁶ élevé a pu être mesuré. Ces facteurs sont néanmoins essentiellement des facteurs comportementaux ou physiologiques mesurés au niveau de l'individu plus que des facteurs environnementaux au sens strict⁷ (Giroux, 2013). La mesure précise de l'exposition des individus à des facteurs environnementaux, comme la pollution de l'air, est de fait plus complexe et l'évaluation de leur impact sur la santé des individus, souvent indirecte. En effet, l'épidémiologie causale repose sur une approche observationnelle et des études de comparaison de populations ; or l'inférence causale à partir de l'identification d'associations statistiques pose de redoutables difficultés. Se pose notamment le problème des biais d'autant plus difficiles à traquer quand les associations statistiques sont faibles. Les populations étudiées doivent être constituées d'un grand nombre d'individus. Par suite, les épidémiologistes se sont intéressés à certaines expositions professionnelles à de fortes doses, dans un contexte où il est possible de disposer de cohortes de grande taille. Or un facteur environnemental, pris isolément, en dehors de certaines situations d'accidents (usine chimique par exemple)⁸ ou dans le cas de maladies bien particulières (cancer de la plèvre lié à l'amiante, saturnisme lié au plomb, silicose, etc.), ne joue qu'un rôle partiel dans l'étiologie de maladies multifactorielles. Et il s'agit souvent d'expositions à des doses faibles et des toxicités sur le long terme. Par exemple, dans le cas des perturbateurs endocriniens, une exposition *in utero* serait responsable d'effets à l'âge adulte (Kortenkamp et al., 2011). Et des risques peu spécifiques sont beaucoup plus difficiles à appréhender mais sont néanmoins importants pour la santé publique, quand un grand nombre d'individus sont exposés. Mais surtout, le type de preuve statistique apporté par les études comparatives

de l'épidémiologie des facteurs de risque, aussi baptisée par ses critiques « épidémiologie boîte noire » (Vandenbroucke, 1988), serait insuffisant pour l'inférence causale. Des philosophes, explicitant la conception de chercheurs en médecine et en épidémiologie, ont défendu que l'identification de mécanismes reliant l'exposition et son effet est nécessaire pour qu'une inférence causale soit possible (Russo and Williamson, 2007). L'inférence causale en médecine reposerait sur un pluralisme des preuves imposant qu'on dispose à *la fois* de la preuve de la présence d'un mécanisme *et* d'un facteur de différence⁹.

De son côté, la toxicologie ou science des poisons repose sur la méthode expérimentale et des modèles animaux pour analyser l'interaction entre un agent toxique et une cible. Elle s'intéresse à l'effet sur la santé de l'organisme de contaminants environnementaux et permet d'éplucher étape par étape et organe par organe les mécanismes de cet effet à différentes échelles, de la molécule à l'organisme (Slama, 2017, p. 77). Elle permet d'identifier certains mécanismes *expliquant* l'association statistique observée en épidémiologie. Mais il s'agit alors de résultats qu'il est difficile d'extrapoler à l'humain dans des conditions réelles d'exposition. Par ailleurs, l'idée dominante et longtemps structurante de la toxicologie est que « la dose fait le poison ». Or, comme précédemment souligné, les expositions environnementales impliquées aujourd'hui dans la santé des populations sont souvent faibles mais peuvent néanmoins avoir un impact sanitaire important sur le long terme. De plus, la toxicologie, comme l'épidémiologie, se limite à une approche exposition par exposition et « ciblée » sur un ensemble de substances connues pour être biologiquement actives (Rappaport, 2011) ; ce qui ne permet pas de prendre en compte l'effet cumulatif et dynamique sur le long terme. Et cela conduit à négliger de nombreuses substances potentiellement nocives¹⁰.

2.2 Diverses définitions de l'exposome

Avant de préciser comment l'exposome entend répondre aux difficultés de l'identification et de la mesure des expositions et de leurs effets, arrêtons-nous un peu sur sa définition, qui est loin d'être univoque. Le terme « exposome » est introduit en 2005 par l'épidémiologiste moléculaire Christopher Wild dans un éditorial de la revue *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* (dont il est co-éditeur en chef) qui s'intitule : « Complementing the Genome with an 'exposome' : the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology ». L'exposome est alors défini comme ce qui « embrasse l'ensemble des expo-

6 - Le « risque relatif » mesure ce que l'on appelle la « force de l'association » entre le facteur étudié et son effet présumé. Cette force constitue un élément de preuve en faveur du rôle causal du facteur étudié. Il est calculé à partir du rapport des incidences, c'est à dire le nombre de nouveaux cas de malades, dans deux groupes d'individus : l'un exposé au risque, l'autre non exposé.

7 - La question de l'inclusion des facteurs comportementaux dans la catégorie des facteurs environnementaux fait débat. Le mode de vie fait parfois partie de ce qu'on désigne par « environnement » et parfois en est distingué comme étant une catégorie à part entière, distincte de celle d'environnement (c'est le cas de la catégorisation proposée par l'OMS).

8 - Mais même dans le cas d'accident, cela reste très complexe. L'exemple récent de l'explosion l'usine chimique de Lubrizol à Rouen (26 septembre 2019) témoigne de la grande difficulté à laquelle les experts sont confrontés pour évaluer la toxicité des émanations et les risques sanitaires associés.

9 - Précisons toutefois que la défense de ce pluralisme des preuves n'implique pas d'adhérer à la critique de l'épidémiologie dite « boîte noire » ni de considérer qu'elle n'entretient pas de lien avec, ou même ne produit, des preuves de type mécanistique. Il convient de distinguer la méthode et la preuve. Par ailleurs, cette thèse fait l'objet de débats ; elle est loin d'être parfaitement consensuelle parmi les philosophes de la médecine et de l'épidémiologie (voir par exemple Broadbent, 2013). Nous y reviendrons en 4.4.

10 - Sur la question plus générale de la vulnérabilité « scientifique » des sciences de l'environnement qui font d'elles des sciences particulièrement « exposées » aux conflits de valeurs politiques et économiques, (voir Shostak, 2013).

sitions environnementales tout au long de la vie (en incluant les facteurs de style de vie) depuis la période prénatale ». Une grande importance est accordée à la dynamique des expositions dont les effets peuvent être cumulatifs sur le long terme et l'impact majoré pendant les fenêtres critiques de la vie fœtale et du développement. Par ailleurs, l'objectif est de développer des outils de mesure de l'exposition qui soient aussi précis que ceux utilisés pour caractériser le génome. Notons ici dès l'origine une tension entre une visée *globale* totalisante (« compléter ») et une méthodologie visant une forme de *précision* analogue à celle de la génomique. L'objectif est d'intégrer le génome et l'exposome dans l'étude de l'étiologie des maladies.

Puis, en 2010, la notion est reprise et précisée dans la revue *Science* par Stephen Rappaport, chimiste, et Martyn Smith, toxicologue, qui centrent la définition sur les expositions internes (Rappaport and Smith, 2010). Ces expositions sont les composants chimiques biologiquement actifs dans l'organisme, comme tous ceux qui sont produits par l'inflammation, le stress oxydatif, la peroxydation lipidique, les infections, la flore intestinale et d'autres processus naturels, indépendamment de leur source externe. De façon assez contre-intuitive par rapport à l'usage courant des notions d'environnement et d'exposition en épidémiologie, conçus comme externes au corps de l'individu, l'exposition la plus pertinente est explicitement considérée ici comme étant « l'environnement chimique interne du corps » (Rappaport, 2011, p. 6). Cette acception de l'exposome s'apparente fortement au concept de « milieu intérieur » tel que développé par Claude Bernard (1865/1984)¹¹.

En 2012, Wild, dans l'article intitulé « The exposome : from concept to utility » (2012), s'adressant alors à un lectorat d'épidémiologistes généralistes (*International Journal of epidemiology*) propose une catégorisation intégrant cette notion d'environnement interne mais qui maintient l'importance accordée aux expositions externes, elles-mêmes divisées en externe « général » et en externe « spécifique ». Ces trois principaux domaines de l'exposome constituent la triade à laquelle la plupart des publications sur l'exposome se réfèrent :

- **exposome interne** (« métabolisme, hormones endogènes, morphologie du corps, activité physique, flore microbienne, inflammation, vieillissement, etc. ») ;
- **exposome externe spécifique** (« radiations, agents infectieux, contaminants chimiques et polluants, régime, facteurs de styles de vie (par exemple, tabac, alcool), profession, interventions médicales, etc. ») ;
- **exposome externe général** (« capital social, formation, statut financier, stress psychologique, environnement rural-urbain, climat, etc. »).

Si ce découpage entend dépasser les catégorisations antérieures qui distinguaient l'environnement physique, naturel

L'EXPOSOME : VERS UNE SCIENCE INTÉGRATIVE DES EXPOSITIONS ?

et social, sans inclure l'environnement interne de l'organisme, sa pertinence comme son fondement ne sont guère discutés dans la littérature. La notion d'« environnement » tend à disparaître dans le langage des promoteurs de l'exposome au profit de celle d'exposition. La notion d'environnement est notamment jugée trop restrictive car trop associée dans les esprits à celle de « pollution » (Rappaport et al., 2014, p. 769).

En 2014, Gary Miller, toxicologue, pharmacologue et auteur du premier ouvrage dédié à l'exposome (Miller, 2014) et Dean Jones, biochimiste, proposent une définition qui repose sur une conception élargie à la fois de l'exposome interne et de l'exposome externe, dans un autre article, moins souvent cité : « The nature of nurture : refining the definition of exposome » (Miller and Jones, 2014) publié dans *Toxicological Sciences*. Cette définition repose sur trois ajouts par rapport à la définition de Wild. Il s'agit d'intégrer :

- le **comportement**, dans un sens plus large que le style de vie ;
- les **processus endogènes** dont les composants chimiques ne sont qu'une partie et qui ont l'avantage de donner des preuves de l'effet, bien après l'exposition ;
- la **réponse biologique** aux expositions.

L'idée est de prendre en compte que l'effet de l'exposition peut être considérablement modifié par les processus endogènes de l'organisme. Ainsi, ce qui importe n'est pas tant l'exposition externe en tant que telle mais la manière dont l'organisme de l'individu y réagit. Ces auteurs font place aux *altérations épigénétiques* dans l'exposome interne, considérant qu'elles sont aussi importantes que les *altérations chimiques*. L'exposome est présenté comme « la science intégrée de l'acquis », permettant d'en donner « un index biologique » qui vient compléter la science de l'inné. Ils redéfinissent alors l'exposome comme « la mesure cumulative de l'influence environnementale et des réponses biologiques associées, tout au long de la vie, qui inclut les expositions de l'environnement, du régime alimentaire, du comportement et des processus endogènes » (2014, p. 2). L'exposome interne a de nouveau ici une place prépondérante et l'environnement n'est qu'une exposition parmi d'autres.

Ainsi, les définitions semblent varier en fonction de l'origine disciplinaire du définisseur et/ou du lectorat visé : l'épidémiologiste Wild a ce souci d'une acception intégrative large et globale de l'exposome, couvrant l'ensemble des déterminants et facteurs auxquels l'épidémiologiste a l'habitude de s'intéresser, alors que les chimistes et toxicologues, Rappaport, Smith et Miller, centrent leurs définitions sur l'exposome interne, ce qui est assez naturel s'ils restent dans leur logique disciplinaire.

11 - Voir en particulier la partie II, le chapitre 1, §VII.

2.3 Un noyau commun

En dépit de cette diversité dans les définitions de l'exposome, deux principales dimensions lui sont toujours associées qui peuvent être considérées comme constituant la « marque » de l'exposome. Premièrement, il s'agit d'étudier plusieurs expositions à la fois et de rompre avec l'approche ciblée agent par agent. En effet, « (d)e manière très spécifique, la recherche sur l'exposome embrasse toutes les expositions (ou en tout cas un aussi grand nombre que possible) plutôt que de se focaliser sur une exposition particulière ou une classe de composés chimiques environnementaux » (Buck et al., 2017). Deuxièmement, il s'agit d'étudier les expositions en tenant compte de leur caractère cumulatif dans le temps. L'importance d'un suivi longitudinal dans le cadre d'enquêtes prospectives de cohorte est soulignée afin de prendre en compte cette nature cumulative, tout au long de la vie, des différents facteurs environnementaux, ainsi que le délai de latence précédant la survenue de nombreuses pathologies chroniques. Une telle approche permet des découvertes sur l'impact sanitaire tardif d'expositions survenues tôt dans la vie. Des études comme HELIX (Vrijheid et al., 2014) dont nous reparlerons portent une attention renforcée sur des fenêtres critiques de la vie humaine et, en particulier, des périodes de plus grande vulnérabilité aux expositions durant le développement, comme la vie intra-utérine ou l'adolescence.

Ces deux dimensions, que l'on peut caractériser réciproquement de *synchronique* et *diachronique* (ou *biographique*), entendent apporter des solutions aux difficultés et limites de l'étude des expositions environnementales précédemment mentionnées. À ces deux dimensions s'ajoute l'amélioration de la caractérisation et de la compréhension du mécanisme pathologique, promise par l'identification de biomarqueurs et par le recours aux technologiques « omiques ». Les biomarqueurs, qu'ils soient d'effet (indice d'une pathologie spécifique), d'exposition ou de susceptibilité, garantiraient une objectivation plus précise des expositions et donneraient une meilleure connaissance de la chaîne causale reliant l'exposition et la maladie. En traquant l'exposition au niveau moléculaire, on comprendrait mieux *comment* elle influence le développement d'une pathologie (Vineis, Illari, and Russo, 2017 ; Vineis, 2018 ; Rappaport, 2018 ; Illari and Russo, 2016). Cette approche permettrait d'ouvrir la « boîte noire » de l'épidémiologie des facteurs de risque. C'est l'approche dite « *meet-in-the-middle* » que reprend Wild (Wild, 2012 ; Wild, Scalbert, and Herceg, 2013) et qui avait été décrite dans le cadre de l'épidémiologie moléculaire par Vineis et Perera (2007), puis appliquée à des recherches du domaine de la métabolomique par Chadeau-Hyam et ses collaborateurs, dont Paolo Vineis, autre promoteur important de l'exposome (Chadeau-Hyam et al., 2011)¹². Cette approche s'intéresse au lien entre exposition, mécanisme et maladie en identifiant des biomarqueurs intermédiaires entre l'exposition et la maladie, renforçant ainsi la plausibilité biologique de l'association. Mais, ces trois principales dimensions de l'exposome

sont-elles nouvelles pour l'épidémiologie ?

2.4 Ce qui est vraiment nouveau

La place faite au biomarqueur et les espoirs soulevés par une meilleure précision de la mesure au niveau moléculaire étaient déjà au centre de l'épidémiologie moléculaire développée dès les années 1980 (Schulte and Perera, 1998). De fait, la notion d'exposome a été introduite par un épidémiologiste moléculaire (Wild) et s'inscrit dans ce sillage. Cette sous-discipline de l'épidémiologie avait déjà eu pour objectif de pallier certaines limites évoquées plus haut et de la rapprocher des méthodes de laboratoire (Canali, 2019). La possibilité de mesurer l'exposition au niveau moléculaire avait suscité l'espoir de dépasser les limites de l'extrapolation des modèles animaux à l'homme et de permettre à l'épidémiologie de faire des associations à partir de mesures plus précises de l'exposition (Shostak, 2010).

De même, la deuxième dimension *diachronique* qui concerne la prise en compte des expositions tout au long de la vie avait pénétré l'épidémiologie dès les années 1990 avec le développement d'une épidémiologie du cours de la vie ou « *life course epidemiology* » (Kuh and Ben-Shlomo, 1997) à partir du modèle « *life course* » qui vient de la sociologie. Le contexte était alors celui de travaux ayant conduit à révéler l'impact de certains facteurs au stade utérin de la vie sur la santé de l'adulte. Ce fut notamment le cas à partir de la démonstration d'une relation inverse entre le poids de naissance et le niveau de pression artérielle à l'âge adulte, interprétée comme un indicateur du fait que l'environnement, qui détermine ce poids lors de la période intra-utérine, a une influence sur le risque cardiovasculaire à l'âge adulte (Barker et al., 1989). Ces travaux ont conduit au concept de l'origine fœtale des maladies (*DOHaD : developmental origins of health and disease*).

Par suite, ce qu'il y aurait de novateur dans l'exposome concernerait principalement la première dimension : l'insistance sur l'intégration entendue ici comme la prise en compte simultanée de plusieurs expositions et avec une acception très large de l'exposition. L'enjeu de l'interdisciplinarité et le rôle des méthodes bio-statistiques et de la bio-informatique dans le contexte de l'usage des technologies « omiques » pour mesurer, caractériser et modéliser de multiples expositions sont soulignés comme déterminants (Wild, 2005 ; 2012). La focalisation sur l'exposome interne apparaît centrale et facilitante dans ce contexte. Se pose aussi le défi de l'intégration de données de sources (par exemple : questionnaires, échantillons sanguins, etc.) et de niveaux (moléculaire, organique, populationnel, etc.) différents. C'est en étant associée aux *données massives* que l'approche exposome se démarque sans doute de l'épidémiologie moléculaire. En effet, l'exposome s'inscrit aussi dans ce contexte de la facilitation du recueil de données massives et de leur traitement bio-informatique. L'idée est que ces nouvelles capacités technologiques de recueil et de traitement des données en masse permettront

12 - Grâce à la métabolomique, un même biomarqueur a été par exemple associé à une exposition (information sur le régime) et à un cancer (colon et sein) : voir Chadeau-Hyam (2011).

de développer une approche dite « agnostique », au sens où elle ne reposerait pas sur des hypothèses préalables comme dans l'épidémiologie classique. Cette approche aurait un intérêt heuristique (Rappaport, 2011). Ainsi, avec l'exposome, non seulement on ne s'en tiendrait plus à l'étude de quelques substances référencées prises isolément, mais on se doterait de moyens pour découvrir de nouvelles expositions nocives.

En bref, cette section a mis en évidence que l'originalité de l'exposome réside dans l'importance accordée à la notion d'exposition interne et le remplacement de la notion d'environnement par une acception large de l'exposition. Cette importance de l'exposome interne est associée à la promotion de la recherche de biomarqueurs « omiques », plus précis car plus spécifiques et plus sensibles (Wild, 2009, p. 119), dans le contexte de grandes études épidémiologiques de cohorte. Au-delà de ce noyau commun, on observe dans la littérature deux polarités dans l'interprétation de l'exposome et de sa dimension *intégrative*. D'un côté, on considère qu'il consiste essentiellement dans l'étude des *expositions internes* qui semblent jouer un rôle d'interface entre l'externe et l'interne et qui améliorent le niveau de résolution des mesures et l'explication des mécanismes reliant l'exposition à la maladie. De l'autre, on insiste sur la *dimension globale et largement intégrative* d'une multiplicité d'expositions dont la source, le type et le niveau varient. Les deux sections qui suivent examinent successivement chacune de ces deux orientations et les conceptions associées de la dimension intégrative de l'exposome.

3. Le poids de l'exposomique

3.1 Centralité de l'exposome interne

Il importe de revenir au contexte post-génomique de l'introduction du concept d'exposome par Wild en 2005. Il est question de « compléter le génome ». On se situe ici dans la continuité du Projet Génome Humain. Ce dernier a soulevé beaucoup d'espairs en termes de meilleure connaissance de l'étiologie des maladies chroniques. Mais ces espairs ont été déçus par les résultats des grandes études d'association génomique : les associations sont trop faibles pour être probantes ; les études échouent à expliquer l'essentiel de la variabilité de ces maladies (Lioy and Rappaport, 2011). Le « Projet Exposome Humain »¹³ entend combler ces insuffisances et se donner enfin les moyens d'une connaissance *complète* de l'étiologie des maladies. Nous l'avons souligné précédemment, ce lien avec le génome inscrit l'exposome dans le sillage de l'épidémiologie génétique ou épidémiologie moléculaire. L'idée est de compléter les grandes études d'association génomique par de grandes études d'associations environnementales. Dans Lioy et Rappaport (2011, p. A466), il est très clair

13 - <https://humanexposomeproject.com>

14 - Sur la médecine de précision, voir note 2.

15 - Le sens donné au suffixe « ome » dans « exposome » est ambigu. Il peut aussi bien désigner la totalité des expositions quelle que soit leur nature que la totalité de certaines sortes de biomarqueurs d'exposition à l'échelle moléculaire. Dans ce dernier cas, « ome » a le sens du préfixe contenu dans ce qu'on désigne par les technologies « omiques » et qui concernent l'analyse systématique de la totalité de certaines sortes de molécules : ADN (génomique) ; ARN (transcriptomique) ; protéines (protéomique) ; métabolites cellulaires (métabolomique) ; lipides (lipidomique). Pour plus de clarté, il serait sans doute pertinent de ne parler d'exposomique que pour ce second sens (nous retenons ici l'écriture « expos-omique ») et de privilégier la notion d'exposologie pour le premier.

L'EXPOSOME : VERS UNE SCIENCE INTÉGRATIVE DES EXPOSITIONS ?

que l'exposome vient combler les limites de l'épidémiologie moléculaire dans ses recherches sur l'étiologie des maladies.

Par ailleurs, outre le souci d'une plus grande précision, cette importance accordée aux données massives inscrit l'exposome en continuité avec la médecine de précision¹⁴. Le vocabulaire de la « précision » est en effet omniprésent dans la littérature sur l'exposome. L'objectif très souvent indiqué des recherches sur l'exposome est l'amélioration de la précision des mesures de l'environnement pour obtenir la résolution de celle obtenue pour le génome dans le cadre du séquençage (Lioy and Rappaport, 2011). Or davantage de précision semble d'emblée signifier, sans que cela ne soit vraiment interrogé, la caractérisation biologique et même « omique » d'une exposition. Pour certains, l'exposome n'est d'ailleurs pas autre chose que la « caractérisation à l'échelle 'omique' des *drivers* non génétiques de la santé et de la maladie » (Niedzwiecki et al., 2019). Le voilà donc pleinement et explicitement assimilé ou réduit à l'expos-omique¹⁵. Or, certains auteurs comme Wild affirment que l'exposome n'est pas réductible à l'exposomique car il convient de distinguer le phénomène mesuré (exposome) et la méthode (exposomique) par laquelle on l'approche. Il ajoute en outre que cette méthode n'est pas la seule : d'autres méthodes comme le monitoring géo-spatial ou personnel, le téléphone portable, etc., sont décrites comme utiles (voir Wild, Scalbert and Herceg, 2013, p. 482). Néanmoins, les technologies « omiques » occupent bien une place toute particulière car la promesse attractive qu'elles offrent, outre celles associées au régime de l'économie des promesses techno-scientifiques (Joly, 2010), est « de capturer un large éventail d'expositions dans une mesure unique » (Wild, Scalbert and Herceg, *idem*).

Dans ce contexte, on comprend que les définitions successives de l'exposome, au départ envisagé dans un sens très large et globalisant, ont conduit à cette focalisation sur l'exposome interne et à lui donner un statut privilégié. D'une part, c'est cet exposome qui est stimulant pour les promesses d'innovations et de connaissances. Il permettrait d'améliorer la connaissance des mécanismes et détiendrait la clé de la précision. D'autre part, l'exposome interne pourrait contenir les traces de l'exposome externe et jouer le rôle d'un indicateur synthétique de l'ensemble de l'exposome. Ce sont notamment les espairs soulevés par l'analyse de « l'exposome sanguin » (Rappaport, 2014). Il n'est pas simplement un type d'exposition parmi d'autres ; l'externe et l'interne ne sont donc pas sur le même plan.

De fait, Rappaport (2011) insiste sur l'environnement chimique interne du corps et une approche « descendante » (« *top-down* ») fondée sur l'examen non-ciblé d'échantillons sanguins prélevés à plusieurs moments clés de la vie, en opposition à l'approche « ascendante » (« *bottom-up* »), jusque-là

dominante, focalisée sur l'étude de l'air, l'eau, l'alimentation, etc.¹⁶ Le corps est alors lui-même perçu comme un environnement où diverses substances chimiques ou processus endogènes sont considérés comme des expositions. Il s'agit de permettre à l'épidémiologie de s'intéresser aux composants internes de l'exposition, c'est-à-dire à ce que l'exposition externe initie comme événement dans l'organisme qui peut être identifié et mesuré de façon précise par le biais de biomarqueurs. Dès lors, dans cette conception de la recherche exposomique, l'exposome externe, en particulier les facteurs sociaux, dont parle Wild dans sa définition (2012) mais aussi et surtout plus généralement, la source des expositions, se trouvent relégués en arrière-plan. Et ceci au point que certains chercheurs ont rappelé l'importance de s'intéresser aux expositions externes (voir « From outside In – integrating external exposures into the exposome concept », Cui and Balshaw, 2019). Et d'autres ont même proposé d'introduire la notion « d'exposome de santé publique » pour rappeler l'importance de l'exposome externe général et d'adopter une perspective populationnelle, et pas seulement individuelle, pour ce type de recherche (Juarez et al., 2014).

3.2 Des études essentiellement « exposomiques »

La première génération des grandes études sur l'exposome qui débutent au début des années 2010 s'est concentrée sur l'analyse de biomarqueurs associés à certaines expositions environnementales physiques, sans s'intéresser à l'environnement social. Constitués dans le cadre d'importantes collaborations internationales, ces projets, comme la plupart des recherches en épidémiologie, ont essentiellement adapté leur méthodologie en fonction de la disponibilité des données d'exposition.

Par exemple, la cohorte HELIX (*Human Early Life Exposome*) initiée en 2013, qui est un consortium de cohortes européennes sur la santé néo-natale regroupant 31 472 femmes de 9 régions et 6 pays, a pour objectif de décrire les multiples expositions environnementales durant la grossesse et l'enfance, afin d'identifier des associations entre ces expositions précoces, des « signatures moléculaires » et des maladies chez l'enfant. Concrétisant l'approche plurifactorielle et synchronique de la recherche sur l'exposome, HELIX intègre la mesure de 17 expositions différentes (climat, pollution de l'air, environnement bâti, agents chimiques, etc.). Mais le tabagisme des parents constitue la seule donnée d'exposition dans HELIX pouvant être considérée, au moins partiellement, comme un facteur « social » de la santé. Surtout, HELIX n'intègre que les aires géographiques (région, aire métropolitaine, etc.) pour lesquelles les informations sur la pollution de l'air et l'environnement bâti sont disponibles (Maitre et al., 2018) et se limite à une prise en compte des expositions au niveau individuel.

De son côté, financé par l'Union européenne et regroupant 13 centres de recherche européens et américains, EXPOSOMICS (2012-2017) a eu pour objectif de développer une nouvelle approche de l'évaluation de l'exposition aux polluants environnementaux, en caractérisant les composantes externes et internes de l'exposome. L'étude s'est concentrée sur les contaminants de l'air et de l'eau pendant les périodes critiques de la vie. Les chercheurs n'ont toutefois pas semblé considérer l'exposome comme une opportunité favorable à la mise en place d'une appréhension plus largement intégrative et transversale des expositions : « (d)e façon générale, on peut considérer que la recherche sur l'exposome reproduit les approches de l'évaluation classique des risques avec une plus grande résolution et une plus grande précision » (Turner et al., 2018). La dimension prétendument « holistique » ou intégrative est contenue dans le fait de prendre en compte plusieurs expositions à la fois : l'intérêt de l'étude est décrit surtout comme étant celui d'« examiner les effets de plusieurs catégories d'agents dans le cadre d'une approche plus globale de l'évaluation des risques » (Turner et al., 2018).

Ces deux études appliquent, en se concentrant sur certains polluants environnementaux, une vision restreinte de l'exposome. L'objectif est d'identifier des biomarqueurs en se focalisant sur les périodes critiques de la vie. Cela ressemble à un approfondissement des méthodologies traditionnelles de recherche en épidémiologie environnementale et moléculaire. Surtout, les études épidémiologiques, et de surcroît dans le cadre d'une approche exposomique, doivent s'accommoder de la variabilité dans la précision des données et des outils de mesure. Alors qu'elles bénéficient de la plus grande précision de mesures biologiques, les recherches rencontrent plus de difficultés pour collecter en routine des données précises sur les trajectoires socio-démographiques et résidentielles des individus, mais aussi sur leurs expositions actuelles et passées à différents agents. Des études exposomiques qui intègrent davantage d'expositions de types différents présentent alors le risque d'associer des données de mesures variées, dont la robustesse, la qualité et l'exhaustivité peuvent être très inégales.

Ce déséquilibre conduit à faire la part belle à la recherche de biomarqueurs et à l'exposome interne, plus facilement et précisément mesurables. Il peut aussi conduire les chercheurs, dans un souci d'homogénéité méthodologique et d'optimisation de la qualité scientifique de leurs travaux, à ne s'intéresser qu'aux expositions externes qui sont traduisibles et mesurables par des changements métaboliques ou épigénétiques dans l'exposome interne. Or, qu'en est-il des conditionnements de ces expositions, des contextes de vie, ou plus généralement, des facteurs socio-économiques dont on sait qu'ils ont une influence majeure sur les variations et inégalités de santé au niveau de la population et qui ne sont

16 - On peut remarquer le choix surprenant de l'expression « top-down » pour cette manière d'appréhender l'environnement, plutôt associée habituellement à une approche holiste ou émergentiste (et celle « bottom-up », plutôt réductionniste). Ce qui n'est pas sans ajouter de la confusion entre prétention holiste et approche plus réductionniste de la recherche exposomique.

pas mesurables au niveau individuel (Marmot et al., 1978 ; Marmot and Wilkinson, 2005) ? Derrière le dessein intégratif de l'exposome, on voit bien que la mise en œuvre effective de la pluridimensionnalité n'est pas aisée et qu'elle nécessite un effort particulier et un engagement des scientifiques en ce sens. Et en même temps, comme le souligne la géographe Lucy Prior et ses co-auteurs, « le manque de social est préjudiciable aux études exposomiques » (Prior, Manley, and Sabel, 2019).

3.3 Critiques du réductionnisme de l'exposome

Des chercheurs en sciences sociales ont dénoncé le caractère *réductionniste* de l'exposome au sens où les expériences sociales qui déterminent les variations de l'exposition au niveau de la population sont *réduites* à des différences au niveau moléculaire (Shostak and Moinester, 2015). Cette critique du réductionnisme de l'exposome rejoint celles déjà formulées à propos de l'épigénétique et de ses prétentions à intégrer l'environnement dans une perspective holistique (Niewöhner, 2011 ; Landecker, 2011 ; Shostak, 2013, p. 202). Cette critique fait écho à celle plus générale du paradigme biomédical, jugé trop prégnant en épidémiologie, faite par certains épidémiologistes sociaux : ce paradigme conduit à se focaliser sur l'individuel et sur le biologique au détriment du niveau populationnel et des facteurs sociaux (McMichael, 1999 ; Krieger, 1994).

En effet, un débat a divisé l'épidémiologie dans les années 1990. Et la proposition d'une perspective qui intègre un maximum d'expositions avait déjà été faite dans le contexte d'une critique de la manière dont les limites et difficultés de l'épidémiologie des facteurs de risque ou épidémiologie « boîte noire » (Vandenbroucke, 1988) entendaient être dépassées par l'épidémiologie moléculaire (Krieger, 1994 ; Susser, 1999). Face aux défenseurs de l'épidémiologie moléculaire qui considèrent que c'est au niveau moléculaire que se trouve la clé de l'explication causale et du contrôle des maladies pour dépasser l'épidémiologie « boîte noire », certains épidémiologistes soucieux de l'importance des facteurs sociaux et du niveau populationnel d'analyse et d'action ont contribué à l'institutionnalisation de l'épidémiologie sociale (Berkman and Kawachi, 2000 ; Krieger, 2001)¹⁷. Or l'expos-omique telle qu'elle est décrite dans cette section apparaît comme un prolongement de l'orientation moléculaire de l'épidémiologie. L'*intégration* dont il est alors question par ses promoteurs revient à la prise en compte de l'interaction entre les gènes et l'environnement, essentiellement au niveau moléculaire. Si l'on regarde de plus près l'interdisciplinarité dont il est question dans ces études exposomiques, il ne semble pas qu'elle inclut les sciences sociales : il s'agit avant tout d'une interdisciplinarité entre épidémiologistes, biostatisticiens, bio-informaticiens, chimistes et toxicologues. Dans la littérature, il est notable que tous parlent d'intégration et d'interdisciplinarité mais que si cette dernière peut s'étendre aux sciences sociales

dans certains articles de Wild quand il est seul auteur (2012, p. 30), elle se limite plus généralement et dans la pratique aux disciplines que nous venons d'évoquer (Wild, 2005, p. 1849 ; Rappaport, 2011, p. 8 ; Wild, Scalbert, and Herceg, 2013, p. 492).

Ainsi, sous couvert d'une approche intégrative et holistique, surtout associée ici à l'idée de prendre en compte en même temps un grand nombre d'expositions de multiples sources, l'exposome renforcerait une individualisation, une biologisation et même une « molécularisation » (Shostak and Moinester, 2015 ; Senier et al., 2017) ou encore une « numérisation » (Meloni and Testa, 2014) de l'environnement, dans la continuité logique de la médecine génomique, épigénétique et de précision. Dès lors, le risque est de négliger les déterminants sociaux, politiques ou structurels irréductibles, ou simplement non mesurables à un niveau individuel ou moléculaire, et ainsi, les interventions préventives populationnelles, pourtant souvent plus efficaces. Par suite, l'exposome réduit à l'expos-omique pourrait entraîner, par cette biologisation et individualisation, une dépolitisation des questions de santé environnementale, sans pour autant améliorer le niveau de preuve du rôle causal des inégalités socio-économiques (Saracci and Vineis, 2007 ; Shostak, 2013 ; Guchet, 2019). Un double présupposé non questionné semble ici central : un présupposé *ontologique* selon lequel toute exposition externe qui a un effet sur la santé doit altérer notre environnement chimique interne, et un optimisme *épistémologique* selon lequel toute exposition ou effet nocif est potentiellement mesurable à ce niveau.

4. Qu'en est-il des perspectives les plus intégratives ?

D'autres approches font davantage place aux prétentions d'un concept large de l'exposome tel qu'il est défini dans l'article *princeps* de Wild (2012) avec ses trois domaines. Pour se démarquer de l'approche de l'exposome précédemment décrite, Paul Juarez et ses co-auteurs proposent une « approche intégrée » et « holiste » en défendant une « approche santé publique de l'exposome » (Juarez et al., 2014, p. 12870) et, en continuité, Laura Senier et ses co-auteurs (2017) proposent le concept de « socio-exposome ». Ces approches entendent faire davantage place à l'exposome général externe, mais aussi, dans ce but, à l'expertise des sciences sociales aux côtés des sciences biomédicales. D'autres adoptent une autre stratégie et semblent aller plus loin dans l'objectif d'intégration *explicative* en cherchant à modéliser la relation causale entre le social et le biologique dans la production d'effets de santé. L'enjeu sous-jacent est alors celui de l'intérêt porté par l'épidémiologie sociale à l'exposomique ou, autrement dit, du dialogue entre l'épidémiologie sociale et l'épidémiologie moléculaire.

17 - Ce débat a été comparé à celui qui a opposé les tenants de la théorie miasmatique (et l'hygiénisme) aux tenants de la théorie des germes (Loomis and Wing, 1990 ; Susser, 1999) à la fin du XIXe siècle.

Dans cette dernière section, nous nous concentrons sur ce deuxième type d'approche à partir de l'étude LIFEPATH. Ce deuxième type est plus proche de l'exposomique précédemment décrite comme faisant une place centrale aux biomarqueurs dans son étude de l'étiologie et nous permet ainsi d'explorer la voie d'une conciliation entre approches plus holistes et approches plus réductionnistes. Surtout, l'intégration est ici de nature explicitement *explicative* dans un sens proche de ce que certains philosophes ont théorisé à propos de l'intégration dans les sciences biologiques en particulier (Brigandt, 2010)¹⁸. Cette approche intégrative renouvelle-t-elle les méthodes et la manière de modéliser l'étiologie des maladies de l'épidémiologie en permettant une collaboration effective entre les disciplines sollicitées ? La recherche sur l'exposome serait alors un cas exemplaire de cette recherche d'interdisciplinarité nécessaire aux sciences de la santé (Clarke, Ghiara, and Russo, 2019). Ou bien cette approche constitue-t-elle plus modestement une opportunité pour l'épidémiologie sociale, et plus largement les sciences sociales et l'importance qu'elles donnent aux déterminants sociaux des maladies, de trouver une plus grande légitimité auprès des sciences biomédicales ? C'est ce que nous nous proposons d'explorer dans cette dernière section.

4.1 Vers une perspective plus intégrative de l'étiologie des maladies

La modélisation de l'intégration du biologique et du social dans l'étude de l'étiologie des maladies est loin d'être nouvelle : dans le domaine de la médecine clinique, on peut évoquer le modèle médical « biopsychosocial », tel que défendu par George Engel (1977). Engel l'a proposé comme un modèle permettant de corriger un certain réductionnisme de la biomedecine trop limitée aux aspects biologiques de la maladie. L'idée récemment reprise dans un contexte contemporain par Bolton et Gillett (2019) est bien d'envisager que la santé est constituée par ces trois dimensions de manière irréductible et que chacune d'elle a une influence causale propre. L'objectif est alors de mieux comprendre la manière dont elles interagissent pour produire les phénomènes de santé. Plus près du cadre de l'exposome, dès les années 1970, des épidémiologistes, et plus précisément des épidémiologistes sociaux, ont proposé et défendu l'importance de l'intégration de divers types de facteurs à divers niveaux d'organisation, du moléculaire au social. Mervyn Susser a défendu le cadre du « modèle écologique » (1973) et la notion de boîtes chinoises (1996), et plus récemment, Nancy Krieger, une « théorie écosociale » (2001). Comme évoqué précédemment, ces épidémiologistes sociaux s'opposent au réductionnisme de la biomedecine et de l'épidémiologie des facteurs de risque, jugées trop centrées sur les facteurs individuels biologiques et comportementaux (*l'exposome externe spécifique*) et négligeant le social et le populationnel (*l'exposome externe général*).

Pour Susser comme pour Krieger, l'épidémiologie doit être à la fois moléculaire et sociale et dépasser ces divisions (Susser, 1999). Elle est alors même décrite comme la discipline clé pour une approche multidimensionnelle et intégrative de la santé.

Dans cette perspective critique et pour conceptualiser l'importance de prendre en compte à la fois le social et le biologique en épidémiologie, Krieger donne un rôle central à la notion de corporéité ou incorporation (*embodiment*). Elle la définit comme un « concept qui réfère à la manière dont nous incorporons littéralement, biologiquement, le monde social et matériel dans lequel nous vivons, de la conception à la mort ; un corollaire est qu'aucune dimension de notre biologie ne peut être comprise indépendamment de la connaissance de l'histoire de l'individu et des modes de vie sociaux » (2001, p. 668). Dans sa conception, l'incorporation repose sur l'idée que nous sommes, en tant qu'êtres humains, simultanément des organismes biologiques et des êtres sociaux (2005, p. 350). Elle est avant tout un « construit et un processus » dont l'objectif est d'orienter les recherches vers une épidémiologie promouvant à la fois la rigueur scientifique et « l'équité sociale en santé » (2005, *idem*).

L'épidémiologiste Paolo Vineis, responsable de l'étude LIFEPATH, considère que les outils et les concepts de l'exposomique sont déterminants pour bien appréhender l'incorporation et plus généralement les relations du social et du biologique dans l'étiologie des maladies (2018, p. 361)¹⁹. Mais quelle signification le concept d'incorporation revêt-il dans le cadre de cette étude et quel type d'intégration promeut-il ? Pour tenter de répondre à ces questions, nous commençons par présenter l'étude LIFEPATH puis, nous analysons le modèle du « mécanisme combiné » de la santé et de la maladie, proposé par les philosophes Ghiara et Russo dans ce contexte, et qui repose sur le concept de « sociomarqueur ». Nous proposerons pour terminer une analyse critique de l'intégration bio-sociale ainsi envisagée.

4.2 L'étude LIFEPATH (2015-2019)

L'étude LIFEPATH a eu pour objectif d'étudier les processus biologiques qui sont sous-jacents aux inégalités sociales dans le vieillissement en bonne santé (« la biologie des inégalités », Vineis et al., 2017) à partir de 8 cohortes en France, Italie, Portugal, Irlande, Royaume-Uni, Finlande, Suisse et Australie. Le vieillissement est envisagé comme un ensemble de processus à la fois sociaux et biologiques. LIFEPATH est un projet lié à l'exposome²⁰. De fait, les études sur le vieillissement qui y sont menées intègrent une approche « vie entière » (dimension diachronique de l'exposome). Et ce projet étend son investigation du social au biologique dans une approche interdisciplinaire (dimension synchronique), grâce

18 - Cette modalité explicative de l'intégration reste un horizon plus indéterminé dans l'exposome de santé publique (Juarez et al.) ou le « socio-exposome » (Senier et al.). On peut sans doute parler pour ces dernières approches davantage de pluralisme ou d'interdisciplinarité que d'intégration proprement dite (voir la notion d'interdisciplinarité sans intégration défendue par Grüne-Yanoff (2016)).

19 - Référence est faite à Nancy Krieger (2005).

20 - Cela est explicite sur le site internet de l'étude : il y est spécifié que LIFEPATH contribue au développement de l'étude de l'exposome. Voir <https://www.lifepathproject.eu/content/exposome-new-frontier-environmental-research>

à l'utilisation des technologies « omiques » et de biomarqueurs épigénomiques et métaboliques. On retrouve donc les trois principales dimensions de l'exposome évoquées précédemment. Par ailleurs, trois strates d'étude sont abordées (Vineis et al., 2017, p. 425) dont on peut remarquer qu'elles recouvrent les trois domaines de l'exposome définis par Wild : « extérieure-déterminants » (exposome externe général), « intermédiaire-facteurs de risque » (exposome externe spécifique), et « intérieur-biomarqueurs/omiques » (exposome interne). Ces trois domaines peuvent être rapprochés d'ailleurs de trois branches de l'épidémiologie : épidémiologie sociale, épidémiologie des facteurs de risque, épidémiologie moléculaire. La notion d'incorporation (*embodiment*) (Vineis et al., 2020, p. 34) est sollicitée pour théoriser l'approche intégrative du biologique et du social. L'objectif est de développer des moyens de mesurer cette incorporation du social notamment *via* la charge allostatique²¹ et l'horloge épigénétique (accélération de l'âge).

L'originalité de LIFEPATH par rapport à HELIX ou EXPOSOMICS, focalisées sur l'impact de certains polluants environnementaux, est d'étudier essentiellement les effets biologiques de l'environnement socio-économique. L'objectif est de permettre le développement d'interventions préventives cliniques et de fournir des preuves pour des politiques de santé publique qui prennent en charge le problème des inégalités sociales du vieillissement et des déterminants sociaux de la santé (Vineis, 2017, p. 418). La perspective est explicitement « intégrative » et l'intégration concerne des variables et des disciplines : les approches des sciences sociales et de la santé publique sont « intégrées avec la biologie (qui inclut l'épidémiologie moléculaire) » (p. 417), l'épidémiologie sociale avec l'épidémiologie moléculaire et la recherche exposomique.

Toutefois, comme pour les études précédemment évoquées, un tel projet n'est pas sans contraintes méthodologiques dès qu'il s'agit d'intégrer des données ou variables biologiques et sociales. Les cohortes du projet LIFEPATH « ne représentent qu'une faible proportion de l'ensemble des cohortes disponibles en Europe » car celles-ci devaient combiner « de bonnes mesures du statut socio-économique, des facteurs de risque de maladies non-transmissibles et les biomarqueurs déjà mesurés » (Vineis, 2017, p. 418). Par ailleurs, les variables alors utilisées pour mesurer l'exposition sociale et plus particulièrement, la position socio-économique, restent des variables d'approximations ou *proxies* relativement peu précises : le niveau d'éducation, la profession ou le revenu (Vineis et al., 2020, p. 13). Il ne semble pas qu'il y ait d'investigation du côté d'une amélioration de la métrique du social. De fait, l'étude part de données déjà existantes dans les cohortes. Une attention particulière est toutefois apportée aux « conditions stressantes qui peuvent être associées à la position sociale et qui sont mesurées par des variables

qui saisissent les conditions défavorables de l'enfance et des mesures d'adversité socio-économiques comme l'exposition à la grande récession ou à la privation matérielle » (*idem*).

Les résultats de cette étude montrent que les facteurs socio-économiques expliquent une bonne partie de la variance du vieillissement que les facteurs de risque classiques connus (comportement, mode de vie, etc.) échouent à expliquer. En ce sens, les variables sociales ne sont pas ici incluses simplement au titre de « variables parasites » (Bauer, 2011, p. 307), c'est-à-dire pour les traiter en tant que facteurs de confusion potentiels, mais bien comme variables qu'on étudie pour leur rôle étiologique propre. Surtout, cette étude entend montrer la valeur de l'approche « biomarqueur » pour une intégration explicative ou, autrement dit, pour mieux expliquer les relations entre les facteurs sociaux et biologiques et les effets de santé. C'est avec cette approche qu'il y a une continuité directe avec l'expos-omique : l'extension du recours aux biomarqueurs à l'ensemble de l'épidémiologie, et ici, à l'épidémiologie sociale. L'étude montre que l'impact des conditions socio-économiques sur la santé, et en particulier ici le vieillissement prématuré, se fait par des « voies moléculaires intermédiaires » comme « l'horloge épigénétique (accélération de l'âge), l'inflammation, la charge allostatique et les voies métaboliques ». Ces « voies mettent en évidence l'empreinte biologique (*incorporation*) des variables sociales et renforcent l'attribution causale » (Vineis et al., 2020, p. 9). L'idée est que « les marqueurs biologiques de l'incorporation sociale » sont des « mécanismes intermédiaires » : en ce sens, cette étude permettrait d'avancer, vers une intégration des causalités biologiques et sociales de la maladie. Tentons de préciser ce point et le modèle causal sous-jacent à cette approche. Deux philosophes ont proposé de le théoriser dans un article publié en 2019.

4.3 Sociomarqueur et modèle du « mécanisme combiné »

Dans le contexte de l'observation de LIFEPATH et de son projet de relier le social à l'exposome interne des individus *via* l'identification et la mesure de marqueurs biologiques intermédiaires²², les philosophes Ghiara et Russo (2019) ont proposé de théoriser un concept causal de « sociomarqueur » par analogie avec le « biomarqueur » tel qu'il est utilisé dans l'épidémiologie moléculaire et, plus largement, dans l'exposomique. L'objectif est ici, grâce à ce concept, de théoriser l'intégration des facteurs sociaux (souvent dits « lointains ») et biologiques (*prochains*) dans un unique modèle causal de la pathogenèse et de leur donner ainsi une égale importance. Cette proposition s'inscrit dans le prolongement d'une réflexion antérieure sur la nécessité d'intégrer les facteurs sociaux au même titre que ceux biologiques dans la pathogenèse et d'envisager cette dernière comme un « mécanisme combiné » (*mixed mechanism*) (Kelly, Kelly, and Russo,

21 - La « charge allostatique » représente les effets cumulatifs d'une dérégulation du système biologique avec des réponses allostatiques mal régulées de façon durable (sur ce concept voir Beckie, 2012 ; Johnson, Cavallaro, and Leon, 2017).

22 - LIFEPATH est citée comme un exemple type de cette recherche d'intégration et comme conduisant à introduire de nouveaux concepts et méthodes dans ce but (Ghiara and Russo, 2019, p. 8).

2014).

Le constat de départ est que si l'épidémiologie sociale a déjà largement prouvé l'existence de corrélations statistiques entre déterminants socio-économiques et un grand nombre d'effets de santé au niveau populationnel, elle n'a néanmoins pas développé de modèle causal qui rende compte d'une intégration des *mécanismes* biologiques et sociaux aux niveaux populationnel et individuel. Selon Ghiara et Russo (2019), le problème est que l'épidémiologie sociale se contente de mesurer la position socio-économique avec des indicateurs plus ou moins directs (le niveau d'éducation par exemple) ou de l'intégrer « en tant que variable *proxy* » (Bauer, 2011, p. 309) comme l'éligibilité au repas scolaire gratuit. Or ces mesures ont une fonction *classificatoire* et non pas *explicative* (Ghiara and Russo, 2019, p. 9). L'objectif du concept de « sociomarqueur » est de donner aux variables sociales un rôle explicatif au même titre que les variables biologiques. La solution proposée est de mesurer le social avec plus de précision au niveau individuel en développant des « sociomarqueurs » sur le modèle des « biomarqueurs » moléculaires qui permettent une approche plus précise de la chaîne causale. C'est une reprise du modèle « *meet-in-the middle* » évoqué plus haut à propos de l'expos-omique. Il s'agit de combiner ces sociomarqueurs à des biomarqueurs dans un unique modèle.

Le sociomarqueur n'est pas une mesure d'une nature particulière ni nécessairement différente des indicateurs classiques du social. Ce qui change est la manière de l'utiliser (*idem*, p. 15). Par le simple fait qu'il est positionné dans le *continuum* causal reliant le social et le biologique, il est alors une mesure moins approximative et plus précise du social au niveau individuel. Son rôle est d'intercepter le processus ou mécanisme grâce à ce positionnement comme marqueur intermédiaire. En aidant à détecter les stades clés qui relient des facteurs externes (macro) à des facteurs au niveau individuel (micro), les marqueurs suggèrent l'existence d'un *continuum* entre eux (p. 14). Ils aident alors à comprendre *comment* les facteurs socio-économiques « viennent sous la peau » et affectent le biologique au niveau individuel et pas seulement *qu'ils* le font et permettent ainsi d'indiquer où intervenir dans l'ensemble du processus causal (p. 16).

L'expérience défavorable de l'enfance (*adverse childhood effect*) - mesurée à partir d'un ensemble d'indicateurs d'événements traumatiques ou stressants vécus durant l'enfance, indicateur important dans LIFEPAATH, est prise comme exemple-type de « sociomarqueur ». Elle relie un facteur social de niveau populationnel ou macro (le niveau socio-économique) à des facteurs biologiques individuels (micro) comme la charge allostatique, elle-même associée à des effets de santé. En effet, d'une part on observe au niveau populationnel que cette caractéristique est plus fréquente chez les enfants de familles à faible revenu et d'autre part, des études ont montré qu'elle est associée à des biomarqueurs d'inflam-

L'EXPOSOME : VERS UNE SCIENCE INTÉGRATIVE DES EXPOSITIONS ?

mation et de charge allostatique. Ainsi, « l'expérience défavorable de l'enfance aide à établir comment des déterminants socio-économiques exercent un impact sur la santé à travers des mécanismes biologiques » et ce, au niveau individuel (p. 17). Le sociomarqueur relierait ainsi le biologique et le social et combinerait les niveaux populationnel et individuel. L'idée est bien de gagner ainsi en précision dans la mesure du social et d'apporter une *explication mécanistique* de la relation entre l'exposition sociale et l'effet de santé, et pas seulement une *corrélation*.

Ce *continuum* et cette explication mécanistique renforcent les preuves en faveur d'une relation causale entre le social et le physiopathologique au niveau individuel. Mais ne conduisent-ils pas, ce faisant, à privilégier la piste d'actions préventives au niveau de l'individu ? Il s'agirait alors de se focaliser sur d'éventuels moyens de réduire la charge allostatique ou le niveau d'inflammation organique des individus plutôt que d'agir au niveau population et de facteurs structurels.

4.4 Analyse critique et perspectives sur l'intégration bio-sociale

L'étude LIFEPAATH et le modèle du mécanisme combiné de la maladie constituent une avancée dans l'objectif d'intégration de facteurs biologiques et sociaux. Cette approche de l'intégration suscite néanmoins un certain nombre d'interrogations qui sont l'occasion de proposer des pistes de réflexion sur la nature, les modalités et la pertinence de l'approche intégrative bio-sociale pour l'explication des phénomènes de santé.

4.4.1 Intégration forte mais restreinte

On peut tout d'abord se demander ce que devient l'*étiologie* de la maladie dans ce mécanisme combiné centré sur la *pathogenèse*, c'est-à-dire sur le processus même de la maladie. Le risque, en se focalisant sur la pathogenèse, n'est-il pas de reléguer au second plan les facteurs socio-économiques, contextuels et structurels ? Une modélisation plus globale et complète de l'étiologie des maladies qui intègre à la fois le processus *étiologique* et le processus *pathologique* dans le style de ce que proposent Dammann et Smart (2019) et Damman (2020) gagnerait sans doute en pertinence. Par ailleurs, en se focalisant ainsi sur le *social* et le *biologique*, que devient le *psychique* ? Il apparaît indirectement avec l'exemple de l'effet défavorable de l'enfance comme médiateur de l'effet du social sur le biologique. Est-ce bien là sa place dans la causalité des maladies ? Ne conviendrait-il pas d'envisager une certaine autonomie de ce dernier par rapport au social ?

En outre, dans LIFEPAATH, les facteurs environnementaux physiques comme les polluants étudiés dans EXPOSOMICS et HELIX, sont absents. Dès lors, on retrouve une forme de restriction dans l'étendue des types d'expositions externes prises en compte. L'intégration serait forte ou intensive dans

sa visée explicative mais restreinte dans le nombre du type d'expositions pris en compte. C'est néanmoins sans doute un compromis nécessaire entre globalité et précision, qu'il est possible de rapprocher de celui entre généralité et précision mis en évidence par Levins (1966) à propos de la modélisation scientifique en biologie. On peut aussi considérer que cette étude constitue une première étape vers une analyse élargie aux mesures de l'environnement physique, biologique et social. Une seconde génération de projets plus largement intégratifs, combinant différents types de données et de mesures et une plus grande diversité des expositions étudiées, voient le jour, comme EXPANSE, étude qui s'inscrit dans le réseau européen « Human Exposome »²³. Leurs résultats pourraient aider la compréhension de ces relations et interactions complexes entre les déterminants environnementaux, chimiques, sociaux et biologiques de la santé. Néanmoins, d'importants développements statistiques, méthodologiques et conceptuels sont requis pour aller dans cette direction et faciliter l'intégration des données, des méthodes et des modèles explicatifs. Et il semble difficile de considérer que l'exposomique échappera aux difficultés associées à ce qu'il est devenu courant de désigner par la « malédiction de la grande dimension ». Et il n'est pas sûr que l'on puisse – et qu'il soit pertinent de – modéliser l'étiologie des maladies selon une intégration à la fois forte et large.

4.4.2 Une certaine conception de la causalité

LIFEPATH, tout comme l'exposomique et le « mécanisme combiné » proposé par Ghiara et Russo (2019), reposent sur un parti pris pour une conception spécifique du mécanisme causal. Or cette conception ne fait pas pleinement consensus dans le débat philosophique sur la notion de mécanisme et n'est pas forcément la manière la plus adaptée d'appréhender les mécanismes sociaux. En effet, si une définition relativement consensuelle s'est établie autour du mécanisme comme un phénomène qui consiste en entités ou parties dont les activités et les interactions sont organisées de manière à être responsables d'un phénomène spécifique (Machamer, Darden, and Craver, 2000), plusieurs interprétations se déclinent pour préciser la nature de ces activités ou interactions. Dans LIFEPATH et le « mécanisme combiné », le mécanisme est conçu en référence à la théorie causale de « transmission de marques » développée en philosophie des sciences par Hans Reichenbach puis reprise par Wesley Salmon (1984) dans le cadre des sciences physiques (Vineis, Illari, and Russo, 2017). Dans cette théorie, un mécanisme causal est présent quand on peut détecter la transmission de marques entre la cause et l'effet et ainsi observer un *continuum*. Dès lors, la recherche exposomique permettrait d'identifier les mécanismes qui relient l'exposition à la maladie au sens où elle permet de retracer et reconstituer une succession plus ou moins *continue* de « marques », à partir de l'identification de « biomarqueurs

intermédiaires ». Or cette conception du mécanisme suscite plusieurs interrogations.

Tout d'abord, il n'est pas évident que cette conception qui a avant tout été développée dans le cadre des sciences physiques (Salmon, 1984) et qui repose sur une vision ontologique des « marques » transmises comme des quantités physiques (l'énergie par exemple) soit applicable au vivant. Toutefois, elle est adaptée ici pour les réalités sociales et biologiques par Ghiara et Russo (p. 13) en considérant que ce qui est transmis est de *l'information* (Illari and Russo, 2016) d'une part, et en conceptualisant les marqueurs comme des *signaux* de cette transmission à un niveau épistémologique et non pas ontologique, d'autre part (p. 14) : cette « transmission d'information concerne la manière dont les scientifiques reconstruisent le *continuum* entre les facteurs à différents niveaux ». Il reste que cette conception du mécanisme causal en termes de « transmission de marques » a été développée initialement pour penser les phénomènes physiques, et que les sciences sociales utilisent quant à elles d'autres conceptions du mécanisme qui pourraient être plus pertinentes pour aborder les causes sociales des maladies. Elles peuvent s'appuyer notamment sur la conception contrefactuelle des mécanismes comme celle proposée par Glennan (2011) ou Woodward (2011). Pour le dire rapidement, l'idée sous-jacente est d'envisager la chaîne causale en termes de dépendance contrefactuelle : C cause E si et seulement si, si C n'avait pas eu lieu, alors E n'aurait pas eu lieu. François Claveau (2012) conteste l'idée selon laquelle la conception contrefactuelle-manipulationniste de la causalité²⁴ ne donnerait accès qu'à des preuves du type « facteur de différence » ou relation de dépendance comme semblent le supposer Russo et Williamson (2007) : il montre qu'elle peut très bien aussi établir des preuves en faveur de l'identification d'un mécanisme (Claveau, 2012, p. 810). Dans cette conception du mécanisme, il n'est pas nécessairement requis de pouvoir rendre compte du détail du chemin qui relie l'exposition à l'effet pathologique et de présupposer un *continuum*.

Surtout, l'idée de *continuum* ou de relation linéaire unidirectionnelle entre l'exposition et l'effet est très présente et même présupposée par cette conception du mécanisme causal comme transmission de marques. Or n'est-ce pas un bien lourd présupposé compte tenu de la grande complexité des relations et interactions entre les divers facteurs de différents niveaux qui interviennent pour produire les effets de santé ? Appliquer cette vision linéaire de la causalité associée à l'approche « *meet-in-the-middle* », développée dans le cadre de la métabolomique et de l'épidémiologie moléculaire, pourrait restreindre par avance le rôle causal que l'on donne au social et au psychique. Le social ne semble pouvoir être causal que s'il altère le biologique *via* le psychique dans un

23 - Dans cette « seconde génération » de projets, on observe une inflexion notable : on s'intéresse moins aux maladies ou aux risques de maladies qu'à la santé et aux moyens de promouvoir un « environnement sain ». A propos d'EXPANSE, voir *Exposome powered tools for healthy living in urban settings*, <https://www.humanexposome.eu/portfolios/expandse>

24 - La conception dite « manipulationniste » repose sur l'idée directrice suivante : la variable C est dans une relation causale par rapport à la variable E si et seulement si des interventions sur C permettent de modifier la valeur de E.

continuum unidirectionnel *social-psychique-biologique*. Il reste positionné comme un facteur « lointain » auquel on attribue un rôle causal que s'il altère la biologie individuelle d'une manière identifiable et mesurable. D'ailleurs, dans LIFE-*PATH*, le vieillissement est explicitement envisagé comme un ensemble de « processus qui vont du social au biologique (*the social-to-biological processes*) » (Vineis, 2020, p. 12). De même, comme souligné plus haut, le psychique n'a alors qu'une place de médiateur du social vers le biologique. Dès lors, on s'éloigne de l'intégration telle qu'elle est envisagée dans le modèle biopsychosocial précédemment évoqué. La prise en compte des interactions entre ces différents types d'exposition et d'une causalité propre au social – c'est-à-dire non médiée par le psychique ou ne se traduisant pas nécessairement par une altération biologique au niveau individuel – est peu présente, même si c'est, semble-t-il, un horizon possible et souhaité de ces approches. Et la relation causale entre la structure sociale ou le contexte et la santé des individus peut être de nature récursive : par exemple, l'environnement de quartier influence le capital individuel et ce dernier modèle les caractéristiques de ce même environnement.

Par ailleurs, il est loin d'être sûr qu'identifier des biomarqueurs intermédiaires et reconstituer un *continuum* permet de, et suffit à, effectivement donner un type de preuve mécanistique comme cela est prétendu. Stefano Canali (2019), dans une analyse épistémologique de l'étude EXPOSOMICS, a montré que les données moléculaires y sont en réalité utilisées comme des preuves de type « facteur de différence ». Ces recherches identifient des profils d'exposition et constituent des listes d'éléments moléculaires ou de composants présents dans l'échantillon étudié mais ne développent pas de connaissance sur l'*activité* ou l'organisation entre les entités moléculaires, sur le *comment*. Ces composants sont envisagés de façon statique. C'est une relation de dépendance entre toxique externe et marqueur moléculaire interne qui est mise en évidence. On est plus proche de la corrélation que du mécanisme. Il est possible de considérer que cela donne des indices pour identifier des mécanismes mais il n'y a en tout cas pas de *production* de preuve mécanistique. Il faut faire appel à d'autres types de méthode et de connaissance pour cela.

4.4.3 Une certaine conception de l'inférence causale et de la preuve

Par ailleurs, la conception de l'inférence causale et de la preuve dans LIFE-*PATH* et le « mécanisme combiné » repose sur une conception évoquée en 2.1. qui soutient la présence nécessaire des deux grands types de preuve. L'identification isolée d'un *mécanisme* ou d'une *dépendance* (ou « facteur de différence ») ne suffit pas : les deux seraient requis pour pouvoir inférer la causalité en médecine (Russo and Williamson, 2007 ; Vineis et al., 2017). Cette conception est utilisée pour justifier, dans le contexte de l'exposomique, l'importance accordée au fait de compléter les preuves de corrélation issues de l'épidémiologie des facteurs de risque par l'identification

de biomarqueurs moléculaires intermédiaires pour mettre à jour des mécanismes entre l'exposition et son effet. Or cette conception de la preuve fait débat au sein de la philosophie de la médecine. Certains considèrent qu'il n'est pas toujours nécessaire d'avoir ces deux types de preuve pour établir une inférence causale (Howick, Glasziou, and Aronson, 2013 ; Broadbent, 2011). Outre le problème de préciser ce qu'on entend par l'un (mécanisme) et l'autre (dépendance ou « facteur de différence ») (voir Illari, 2011), Broadbent (2011) a mis en question l'intérêt d'ériger ce dualisme en principe méthodologique ou normatif. Il a bien montré que le mécanisme a certes un intérêt pour *expliquer* une association, mais n'est pas forcément un guide fiable pour l'inférence causale en épidémiologie. Dans cette discipline, l'objectif est en effet d'identifier la relation causale pertinente pour l'intervention la plus efficace. Autrement dit, il n'est pas toujours nécessaire d'identifier le mécanisme sous-jacent pour considérer que l'hypothèse est causale, même si le mécanisme peut être requis pour *expliquer* la relation.

Nous rejoignons cette approche et une conception pragmatique et contextuelle de la preuve et de l'inférence causale dans la lignée de celles défendues par Julian Reiss (2015 ; 2016) ou Anya Plutynski (2018) : la preuve de causalité serait inextricablement dépendante du contexte et de l'objectif de la recherche. Ceci serait d'autant plus important à prendre en compte en médecine, en épidémiologie et en santé publique que l'analyse causale y est étroitement liée à des décisions d'action et d'intervention : l'objectif n'est pas seulement de comprendre le monde mais aussi de le modifier. Par suite, plus que de soutenir la nécessité d'obtenir au moins une preuve dans chacun des deux grands types (mécaniste et facteur de différence), ce sont *la variété* et *l'indépendance* des preuves, quel que soit leur type, qui importent ; et le niveau et la nature de la preuve attendue dépendent du contexte de la question et de l'objectif (voir aussi Claveau, 2012).

En bref, tous ces éléments relativisent le poids de preuve accordé, dans le champ de l'exposomique, à l'identification du détail des mécanismes biologiques et omiques par lesquels les expositions sociales ont un effet sur la santé. Et ils conduisent à mettre en question la pertinence de la place centrale faite au *mécanisme* dans le modèle combiné de la pathogenèse de Ghiara et Russo. D'autres preuves et d'autres relations causales peuvent être plus pertinentes dans le contexte médical de justification d'une intervention.

4.4.4 Place des sciences sociales

In fine, la solution proposée pour améliorer l'intégration du social dans la pathogenèse ressemble à un alignement des méthodologies des sciences sociales ou de l'épidémiologie sociale avec celles de la biomédecine et de l'épidémiologie moléculaire. Elle repose sur l'idée que le modèle mécaniste du biomarqueur (modèle dans lequel le mécanisme est lui-même envisagé comme un processus qui transmet des marques) est le plus adéquat pour mieux appréhender la

relation entre l'exposition et l'effet de santé et intégrer des facteurs aussi variés que la pollution de l'air et le contexte socio-économique.

Nous l'avons vu, il ne semble pas qu'il y ait, dans le cadre de LIFEPATH, d'investigation du côté d'une amélioration de la métrique du social en tant que social et de la caractérisation du contexte des expositions et de l'environnement social ou écologique. C'est essentiellement du côté d'une mesure des *effets biologiques* individuels des expositions sociales que l'accent est mis. La recherche de précision dans la mesure des expositions sociales est conçue comme le développement de l'identification et de la mesure de *biomarqueurs du social*, et même de biomarqueurs « omiques » du social. Le « rapport spécial » de LIFEPATH l'exprime ainsi : « concevoir une approche exposome qui inclut les facteurs sociaux dépend de la caractérisation de la manière dont les expériences sociales sont traduites dans des altérations biologiques spécifiques en utilisant des biomarqueurs, dont les profils omiques haut débit » (Vineis et al., 2020, p. 20). Au final, le risque n'est-il pas de ne considérer que le social est une dimension importante de la santé *que* s'il y a une trace biologique mesurable de ce dernier dans l'organisme individuel et qui puisse être placée dans un *continuum* ?

Bien que l'approche se défende d'être réductionniste, on peut se demander dans quelle mesure les déterminants sociaux peuvent se couler dans cette approche « biomarqueur » sans perdre de leur valeur explicative propre. L'expertise des sciences sociales, telle que la sociologie environnementale ou la justice environnementale, n'a pas vraiment de place. L'intégration se limite ici aux facteurs sociaux et biologiques dans une conception linéaire de leur relation causale. On retrouve ici le risque de l'approche expos-omique : en se focalisant sur les *effets* toxiques et leur inventaire, elle néglige et même manque la caractérisation de la source, l'environnement social lui-même et le contexte des expositions, et documente *a posteriori* les changements biologiques causés par les expositions. On identifie bien les facteurs individuels mais les facteurs structurels qui les produisent et les maintiennent, les forces sociales, politiques et économiques qui créent la vulnérabilité aux expositions et sont sources d'inégalités de santé, sont laissés de côté. Les options d'intervention sociale collective risquent alors d'être mises hors champ du discours médical et scientifique. Or pour nombre d'épidémiologistes sociaux s'appuyant sur la distinction de Geoffrey Rose (1985), entre la « cause des causes » (ou cause des incidences) et la « cause des cas », la causalité au niveau populationnel n'est pas réductible à celle qu'on peut observer au niveau individuel. Il n'est par exemple pas possible de réduire les inégalités sociales à une série de facteurs agissant au niveau individuel.

4.4.5 De quelle « incorporation » est-il question ?

Du fait de la place relative qui est faite aux sciences sociales dans cette approche intégrative, la conception retenue de

la notion d'incorporation se démarque quelque peu, selon nous, de la conception de Krieger. Dans LIFEPATH, cette notion semble en effet référer uniquement à un phénomène biologique. Il est question de « marqueurs d'incorporation sociale » (Vineis et al., 2020, p. 23), elle-même définie « comme une réponse biologique durable à l'adversité sociale et au stress chronique qui lui est associé. Cela implique la dérégulation (potentiellement permanente) de plusieurs systèmes physiologiques » (*idem*, p. 20). Or pour Krieger (2001, p. 673), il n'est pas question de « simplement réinterpréter des facteurs identifiés dans une approche (par exemple biologique) dans les termes d'une autre (par exemple sociale) » et réciproquement. Et, surtout, parler d'incorporation « sociale » n'a pas vraiment de sens puisque l'incorporation est un phénomène *à la fois* social et biologique. Si Krieger et Smith parlent « d'expériences sociales incorporées » (2004, p. 95), il est ensuite question d'une interprétation biologique des phénomènes, elle-même socialement déterminée, et de phénomènes biologiques qui, à leur tour, façonnent le social : les êtres vivants façonnent aussi leur environnement et ne font pas que répondre passivement (Krieger, 2001, p. 672 ; 2005). Il y a une réciprocité des interactions. Le lien causal n'est pas unidirectionnel. Et le biologique n'est pas une réalité universelle pré-sociale, c'est-à-dire préalablement donnée comme fixe et identique pour chaque individu, et qui répond identiquement aux influences du social. Pour Krieger surtout, le phénomène d'incorporation doit toujours être appréhendé dans le contexte historique, politique et social dans lequel il s'inscrit. Avec cette notion, elle entend se démarquer du courant psychosocial de l'épidémiologie sociale qui a trop focalisé son attention sur les réponses biologiques endogènes au stress et aux interactions humaines. Elle considère que ce qui est à l'origine de ces agressions et la manière dont leur distribution est façonnée par les politiques économiques et sociales sont alors négligés (Krieger, 2001).

En outre, même si l'incorporation s'inscrit dans des corps individuels, elle est à appréhender au niveau de schémas (*patterns*) populationnels de santé, de maladie et de bien-être. L'objectif de la théorie éco-sociale qu'elle défend, est de comprendre pourquoi et comment les conditions sociales produisent au quotidien un certain type de *distribution* de la santé au niveau de la population (Krieger, 1999, p. 296). Or dans LIFEPATH, même si l'approche adoptée entend faire place au niveau populationnel, elle tend à accorder une importance centrale aux niveaux individuel et moléculaire.

4.4.6 Intégration ou unification ?

En ce sens, cette approche intégrative bio-sociale, bien qu'elle représente une alternative intéressante et stimulante à l'approche réductionniste de l'expos-omique, continue de donner la primauté aux méthodes et concepts des sciences biologiques sur les sciences sociales. L'intégration requiert-elle nécessairement qu'une des disciplines intégrées renonce à ses méthodes spécifiques ? N'est-ce pas plutôt une unifi-

cation qu'une intégration ? Qu'une visée intégrative forte se rapproche d'une forme d'unification et de réduction avec le transfert de méthodes et d'approches d'un domaine (épidémiologie moléculaire) vers l'autre (épidémiologie sociale) n'est pas en soi problématique et peut être pertinent et heuristiquement fécond, comme toute approche qui relève d'un réductionnisme méthodologique en science. Ce qui pose problème à nos yeux est l'écart entre les discours holistes associés à la prétention de délivrer une vision intégrative large et complète des phénomènes reposant sur une approche interdisciplinaire, d'un côté, et une réalité plus réductionniste des modèles et pratiques scientifiques, de l'autre. Surtout, l'enjeu est bien aussi celui des gains en termes de connaissance de l'étiologie des maladies qui facilitent le choix les interventions thérapeutiques et préventives les plus efficaces aux niveaux individuels et populationnels.

Dans le cadre de LIFEPAATH, le souci est bien exprimé d'éviter une forme de réductionnisme et de s'intéresser aux relations causales à différents niveaux d'organisation avec pour objectif interventionnel de réduire les inégalités de santé (Vineis et al. 2017, p. 427 ; p. 418). Des pistes en direction d'une approche multiniveau sont aussi évoquées par Ghiara et Russo (2019) comme un horizon possible du modèle du « mécanisme combiné ». Nous l'avons vu ce modèle entend faire place aux déterminants sociaux à l'intérieur d'une vision combinée du social et du biologique. Mais il semble conduire à se focaliser sur les déterminants dont on peut montrer quel impact biologique précis ils ont sur les individus et à privilégier le niveau biologique et individuel d'intervention. Le risque est alors de négliger d'autres déterminants, plus structurels ou contextuels, comme par exemple les processus de régulation politique, dont l'identification repose sur l'expertise de sciences historiques, sociales et politiques. Or ces déterminants autorisent et perpétuent la production des risques et des inégalités d'exposition. Ils agissent au niveau de la population et ne sont souvent pas mesurables au niveau individuel et biologique. Et c'est souvent l'intervention au niveau de la population, même quand ces déterminants ou « causes des causes » ont aussi un effet mesurable au niveau individuel, qui est la plus pertinente et la plus efficace (Rose 1992).

Il reste que le « mécanisme combiné », tout comme l'étude LIFEPAATH, ont l'originalité et l'intérêt de promouvoir l'intégration des facteurs sociaux au même titre que ceux biologiques dans la conception de l'étiologie des maladies et de susciter la réflexion sur les modalités les plus pertinentes de l'intégration des expositions pour la compréhension et la prévention des maladies.

5. Conclusion

La recherche sur l'exposome occupe désormais une place importante dans les politiques nord-américaines et européennes

de financement de la recherche. Elle promet une plus grande précision des mesures des expositions environnementales et des connaissances sur leur rôle dans la causalité des maladies, en intégrant les facteurs génétiques et environnementaux. Dans cet article, notre approche a consisté à prendre au sérieux les engagements scientifiques dans cette direction, tentant de mieux cerner ce qu'on entend par « exposome » dans la communauté scientifique, et en particulier, par les promesses d'une approche intégrative des expositions.

Une tension se vérifie entre deux tendances. Quand la recherche se concentre sur l'exposome interne, l'approche de l'exposome externe est restreinte et dépendante de ce qu'on peut identifier au niveau de l'interne qui devient le pivot et le cœur d'une prise en compte plus précise de plusieurs expositions à la fois. La recherche sur l'exposome s'apparente alors à un prolongement de l'épidémiologie moléculaire et une intégration renforcée de cette discipline avec la toxicologie et les sciences de l'exposition. L'intégration et l'interdisciplinarité dont il est ici question sont restreintes aux sciences biologiques. Une telle approche n'est pas sans interroger sur la prétention par ailleurs souvent formulée de développer une science unifiée, générale et globale des expositions. Quand la recherche sur l'exposome s'étend aux expositions sociales et vise à étudier le mécanisme combiné (bio-social) de la pathogenèse, la tendance est d'adopter le modèle des sciences biologiques, en particulier, l'approche par les biomarqueurs, pour appréhender avec plus de précision l'incorporation biologique des expositions sociales au niveau de l'organisme individuel.

Dans les deux cas, le risque est alors que la recherche de précision des mesures d'expositions, précision facilitée au niveau de l'exposome interne, l'emporte sur la question de leur pertinence et de leur poids dans la santé des individus et des populations. Le risque est de perdre de vue la spécificité du social et du niveau populationnel d'analyse. Sciences sociales et humaines et sciences naturelles cherchent ici les voies d'un dialogue renforcé dans leur approche des expositions environnementales et de leurs effets sur la santé humaine. Mais on touche aux difficultés des relations entre ces disciplines. On peut néanmoins se demander si une approche qui respecterait davantage la spécificité et l'expertise de chaque discipline et leurs concepts et méthodes propres, au prix d'une moindre intégration, ne serait pas davantage adaptée à une approche globale et holiste de l'étude des expositions en santé, en particulier dans un objectif de santé publique de réduction des inégalités de santé.

Ainsi, il est loin d'être certain que l'exposome facilitera l'intégration des branches sociales et moléculaires de l'épidémiologie, ou qu'il réalisera le projet intégratif d'épidémiologie éco-sociale, mais il ouvre néanmoins des pistes pour une intégration des facteurs sociaux dans l'explication des maladies sur le terrain d'études et de méthodes épidémiolo-

giques ancrées dans les sciences biologiques. Ces recherches apportent des explications substantielles des mécanismes par lesquels certains facteurs sociaux agissent sur la santé biologique des individus. Mais plus largement elles invitent surtout à s'interroger sur le type et le degré d'intégration les plus pertinents pour appréhender l'étiologie des maladies et faciliter leur prévention, aussi bien au niveau de l'individu qu'au niveau de la population.

REMERCIEMENTS

Je remercie vivement les relecteurs anonymes pour leurs remarques et conseils très avisés. Cet article est le fruit d'un travail qui s'inscrit dans un programme de recherche pluridisciplinaire « Pour une épistémologie critique de l'exposome » au sein de l'institut Rabelais à Lyon (financement ANR-17-CONV-0002 PLASCAN). Yohan Fayet et Thibaut Serviant-Fine ont largement contribué à l'élaboration de cette réflexion. Je les remercie sincèrement et chaleureusement pour notre étroite et riche collaboration dans ce cadre. Je remercie aussi Séverine Louvel, Marc Billaud, Pierre-Olivier Méthot et Francesca Merlin pour leurs relectures et leurs commentaires très précieux d'une version antérieure de ce manuscrit.

RÉFÉRENCES

- Barker, David J, C Osmond, Jean Golding, Di Kuh et ME Wadsworth. 1989. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *British Medical Journal* 298 (6673), 564-67. <https://doi.org/10.1136/bmj.298.6673.564>
- Bauer, Susanne. 2011. Appréhender le social dans la recherche épidémiologique. Vers une politique des associations statistiques ? In *De la vie biologique à la vie sociale. Approches sociologiques et anthropologiques*, 298-327. <https://doi.org/10.3917/dec.kehr.2011.01.0298>
- Beckie, Theresa M. 2012. A Systematic Review of Allostatic Load, Health, and Health Disparities. *Biological Research for Nursing* 14 (4, SI), 311-46. <https://doi.org/10.1177/1099800412455688>
- Berkman, Lisa F. et Ichiro Kawachi. 2000. *Social Epidemiology*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780195377903.001.0001>
- Bernard, Claude. [1865] rééd.1984. *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Paris, Champs Flammarion.
- Brigandt, Ingo. 2010. Beyond reduction and pluralism: Toward an epistemology of explanatory integration in biology. *Erkenntnis* 73 (3), 295-311. <https://doi.org/10.1007/s10670-010-9233-3>
- Broadbent, Alex. 2011. Inferring Causation in Epidemiology: Mechanisms, Black Boxes, and Contrasts. In *Causality in the Sciences*. Oxford: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199574131.003.0003>
- Broadbent, Alex. 2013. *Philosophy of Epidemiology*. Palgrave Macmillan.
- Canali, Stefano. 2019. Evaluating Evidential Pluralism in Epidemiology: Mechanistic Evidence in Exposome Research. *History and Philosophy of the Life Sciences* 41 (1), 4. <https://doi.org/10.1007/s40656-019-0241-6>
- Chadeau-Hyam, Marc, Toby J. Athersuch, Hector C. Keun, Maria De Iorio, Timothy M.D. Ebbels, Mazda Jenab, Carlotta Sacerdote, Stephen J Bruce, Elaine Holmes et Paolo Vineis. 2011. Meeting-in-the-middle using metabolic profiling – a strategy for the identification of intermediate biomarkers in cohort studies. *Biomarkers* 16 (1), 83-88. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2010.533285>
- Clarke, Brendan, Virginia Ghiara et Federica Russo. 2019. Time to care: why the humanities and the social sciences belong in the science of health. *BMJ open* 9 (8), e030286. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030286>
- Claveau, François. 2012. The Russo–Williamson Theses in the social sciences: Causal inference drawing on two types of evidence. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 43 (4), 806-13. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2012.05.004>
- Collins, Francis S., et Harold Varmus. 2015. « A New Initiative on Precision Medicine ». *The New England Journal of Medicine* 372 (9): 793-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1500523>
- Cui, Yuxia et David Balshaw. 2019. From the Outside In: Integrating External Exposures into the Exposome Concept. In *Unraveling the Exposome*, 255-76. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-89321-1_10
- Dammann, Olaf et Benjamin Smart. 2019. *Causation in population health informatics and data science*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-96307-5>
- Engel, George L. 1977. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 196 (4286), 129-36. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
- Ghiara, Virginia et Federica Russo. 2019. Reconstructing the mixed mechanisms of health: the role of bio-and sociomarkers. *Longitudinal and Life Course Studies* 10 (1), 7-25. <https://doi.org/10.1332/175795919x15468755933353>
- Giroux, Élodie. 2013. The Framingham study and the constitution of a restrictive concept of risk factor. *Social history of medicine* 26 (1): 94-112. <https://doi.org/10.1093/shm/hks051>
- Glennan, Stuart. 2011. Singular and General Causal Relations: A Mechanist Perspective. In *Causality in the Sciences*. Oxford: Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199574131.003.0037>
- Grüne-Yanoff, Till. 2016. Interdisciplinary success without integration. *European Journal for Philosophy of Science* 6 (3), 343-60. <https://doi.org/10.1007/s13194-016-0139-z>
- Guchet, Xavier. 2019. De la médecine personnalisée à l'exposomique. Environnement et santé à l'ère des big data. *Multitudes* 75 (2), 72-80. <https://doi.org/10.3917/mult.075.0072>
- Howick, Jeremy, Paul Glasziou et Jeffrey K. Aronson. 2013. Problems with using mechanisms to solve the problem of extrapolation. *Theoretical medicine and bioethics* 34 (4), 275-91. <https://doi.org/10.1007/s11017-013-9266-0>
- Illari, Phyllis McKay. 2011. Mechanistic Evidence: Disambiguating the Russo–Williamson Thesis. *International Studies in the Philosophy of Science* 25 (2), 139-57. <https://doi.org/10.1080/02698595.2011.574856>
- Illari, Phyllis et Federica Russo. 2016. Information channels and biomarkers of disease. *Topoi* 35 (1), 175-90. <https://doi.org/10.1007/s11245-013-9228-1>
- Johnson, Sarah C., Francesca L. Cavallaro et David A. Leon. 2017. A systematic review of allostatic load in relation to socioeconomic position : Poor fidelity and major inconsistencies in biomarkers employed. *Social Science & Medicine* 192 (novembre), 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.09.025>
- Joly, Pierre Benoit. 2010. On the economics of techno-scientific promises. In *Débordements. Mélanges offerts à Michel Callon*, édité par M. Akrich, Y. Barthe, F. Muniesa et P. Mustar, Presses des Mines, 203-22. Paris. <https://doi.org/10.4000/books.pressesmines.747>
- Juarez, Paul D., Patricia Matthews-Juarez, Darryl B. Hood,

- Wansoo Im, Robert S. Levine, Barbara J. Kilbourne, Michael A. Langston et al. 2014. The Public Health Exposome: A Population-Based, Exposure Science Approach to Health Disparities Research. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 11 (12), 12866-95. <https://doi.org/10.3390/ijerph111212866>
- Kelly, Michael P, Rachel S Kelly et Federica Russo. 2014. The integration of social, behavioral, and biological mechanisms in models of pathogenesis. *Perspectives in biology and medicine* 57 (3), 308-28. <https://doi.org/10.1353/pbm.2014.0026>
- Krieger, Nancy. 1994. Epidemiology and the web of causation: has anyone seen the spider? *Social science & medicine* 39 (7), 887-903. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(94\)90202-x](https://doi.org/10.1016/0277-9536(94)90202-x)
- Krieger, Nancy. 1999. Embodying inequality: a review of concepts, measures, and methods for studying health consequences of discrimination. *International journal of health services* 29 (2), 295-352. <https://doi.org/10.2190/m11w-vwxk-qm9-g97q>
- Krieger, Nancy. 2001. Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. *International journal of epidemiology* 30 (4), 668-77. <https://doi.org/10.1093/ije/30.4.668>
- Kuh, Diana. et Yoav, Ben Shlomo. 1997. *A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology: Tracing the Origins of Ill Health from Early to Adult Life*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198578154.003.0016>
- Landecker, Hannah. 2011. Food as exposure: Nutritional epigenetics and the new metabolism. *BioSocieties* 6 (2), 167-94. <https://doi.org/10.1057/biosoc.2011.1>
- Levins, Richard. 1966. The strategy of model building in population biology. *American scientist* 54 (4), 421-31.
- Lioy, Paul J. et Stephen M. Rappaport. 2011. Exposure Science and the Exposome: An Opportunity for Coherence in the Environmental Health Sciences. *Environmental Health Perspectives* 119 (11), A466-467. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104387>
- Longino, Helen E. 2013. *Studying human behavior: How scientists investigate aggression and sexuality*. University of Chicago Press. <https://doi.org/10.7208/chicago/9780226921822.001.0001>
- Loomis, Dana et Steve Wing. 1990. Is molecular epidemiology a germ theory for the end of the twentieth century? *International journal of epidemiology* 19 (1), 1-3. <https://doi.org/10.1093/ije/19.1.1>
- Machamer, Peter K., Lindley Darden et Carl F. Craver. 2000. Thinking About Mechanisms. *Philosophy of Science* 67 (1), 1-25. <https://doi.org/10.1086/392759>
- Maitre, Lea, Jeroen de Bont, Maribel Casas, Oliver Robinson, Gunn Marit Aasvang, Lydiane Agier, Sandra Andrusaityte et al. 2018. Human Early Life Exposome (HELIX) Study: A European Population-Based Exposome Cohort. *BMJ Open* 8 (9), e021311. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021311>
- Marmot, Michael G, Geoffrey Rose, Martin Shipley, et Peter J Hamilton. 1978. Employment grade and coronary heart disease in British civil servants. *Journal of Epidemiology & Community Health* 32 (4), 244-49. <https://doi.org/10.1136/jech.32.4.244>
- Marmot, Michael et Richard Wilkinson. 2005. *Social determinants of health*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198565895.001.0001>
- McMichael, Anthony J. 1999. Prisoners of the proximate: loosening the constraints on epidemiology in an age of change. *American journal of epidemiology* 149 (10), 887-97. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009732>
- Miller, Gary W. 2014. *The Exposome: A Primer*. 1^{re} éd. Amsterdam ; Boston: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/c2013-0-06870-3>
- Miller, Gary W. et Dean P. Jones. 2014. The Nature of Nurture: Refining the Definition of the Exposome. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 137 (1), 1-2. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft251>
- Mitchell, Sandra D. 2002. Integrative pluralism. *Biology and Philosophy* 17 (1), 55-70. <https://doi.org/10.1023/a:1012990030867>
- Morange, Michel. 1998. *La part des gènes*. Odile Jacob.
- Niedzwiecki, Megan M., Douglas I. Walker, Roel Vermeulen, Marc Chadeau-Hyam, Dean P. Jones et Gary W. Miller. 2019. The Exposome: Molecules to Populations. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 59 (janvier), 107-27. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021315>
- Niewöhner, Jörg. 2011. Epigenetics: Embedded bodies and the molecularisation of biography and milieu. *BioSocieties* 6 (3), 279-98. <https://doi.org/10.1057/biosoc.2011.4>
- Plutynski, Anya. 2013. Cancer and the Goals of Integration. *Studies in History and Philosophy of Science Part C*, 44(4), 466-76.
- Plutynski, Anya. 2018. *Explaining cancer: Finding order in disorder*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oso/9780199967452.003.0007>
- Prior, Lucy, David Manley et Clive E Sabel. 2019. Biosocial health geography: New 'exposomic' geographies of health and place. *Progress in Human Geography* 43 (3), 531-52. <https://doi.org/10.1177/0309132518772644>
- Rappaport, Stephen M. 2011. Implications of the Exposome for Exposure Science. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology* 21 (1), 5-9. <https://doi.org/10.1038/jes.2010.50>
- Rappaport, Stephen M. 2018. Redefining Environmental Exposure for Disease Etiology. *NPJ Systems Biology and Applications* 4, 30. <https://doi.org/10.1038/s41540-018-0065-0>
- Rappaport, Stephen M., Dinesh K. Barupal, David Wishart, Paolo Vineis et Augustin Scalbert. 2014. The Blood Expo-

- some and Its Role in Discovering Causes of Disease. *Environmental Health Perspectives* 122 (8), 769-74.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1308015>
- Rappaport, Stephen M. et Martyn T. Smith. 2010. Environment and Disease Risks. *Science* 330 (6003), 460-61.
<https://doi.org/10.1126/science.1192603>
- Reiss, Julian. 2016. Causality and Causal Inference in Medicine. In *The Routledge Companion to Philosophy of Medicine*, 72-84. Routledge.
<https://doi.org/10.4324/9781315720739-12>
- Rose, Geoffrey. 1985. Sick Individuals and Sick Populations. *International Journal of Epidemiology* 14 (1), 32-38.
<https://doi.org/10.1093/ije/14.1.32>
- Russo, Federica et Jon Williamson. 2007. Interpreting Causality in the Health Sciences. *International Studies in the Philosophy of Science* 21 (2), 157-70.
<https://doi.org/10.1080/02698590701498084>
- Salmon, Wesley C. 1984. *Scientific explanation and the causal structure of the world*. Princeton University Press.
<https://doi.org/10.1515/9780691221489>
- Saracci, Rodolfo et Paolo Vineis. 2007. Disease proportions attributable to environment. *Environmental Health* 6 (1), 38.
<https://doi.org/10.1186/1476-069x-6-38>
- Schulte, Paul A et Frederica P Perera. 1998. *Molecular epidemiology: principles and practices*. Academic Press.
- Senier, Laura, Phil Brown, Sara Shostak et Bridget Hanna. 2017. The Socio-Exposome: Advancing Exposure Science and Environmental Justice in a Post-Genomic Era. *Environmental Sociology* 3 (2), 107-21.
<https://doi.org/10.1080/23251042.2016.1220848>
- Shostak, Sara. 2010. Marking populations and persons at risk: Molecular epidemiology and environmental health in biomedicalization. In *Biomedicalization: Technoscience, health, and illness in the US*, édité par A.E. Clarke, J.K. Shim, L. Mamo, J.R. Fosket et J.R. Fishman, Duke University Press, 242-62. Durham, North Carolina.
<https://doi.org/10.1215/9780822391258-009>
- Shostak, Sara. 2013. *Exposed science: Genes, the environment, and the politics of population health*. Univ of California Press.
<https://doi.org/10.1525/california/9780520275171.001.0001>
- Shostak, Sara et Margot Moinester. 2015. The missing piece of the puzzle? Measuring the environment in the postgenomic moment. In *Postgenomics: Perspectives on biology after the genome*, 192-209.
<https://doi.org/10.2307/j.ctv125jjk3.13>
- Siroux, Valerie, Lydiane Agier et Remy Slama. 2016. The Exposome Concept: A Challenge and a Potential Driver for Environmental Health Research. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society* 25 (140), 124-29.
<https://doi.org/10.1183/16000617.0034-2016>
- Slama, Rémy. 2017. *Le mal du dehors : l'influence de l'environnement sur la santé*. Editions Quae.
- Susser, M. 1999. Should the epidemiologist be a social scientist or a molecular biologist? *International Journal of Epidemiology* 28 (5), S1019-S1019.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ije.a019905>
- Susser, Mervyn. 1973. *Causal thinking in the health sciences concepts and strategies of epidemiology*. Oxford University Press.
- Susser, Mervyn et Ezra Susser. 1996. Choosing a future for epidemiology: II. From black box to Chinese boxes and eco-epidemiology. *American journal of public health* 86 (5), 674-77.
<https://doi.org/10.2105/ajph.86.5.674>
- Turner, Michelle C., Paolo Vineis, Eduardo Seleiro, Michaela Dijmarescu, David Balshaw, Roberto Bertollini, Marc Chadeau-Hyam et al. 2018. EXPOsOMICS: Final Policy Workshop and Stakeholder Consultation. *BMC Public Health* 18 (1), 260.
<https://doi.org/10.1186/s12889-018-5160-z>
- Vandenbroucke, J P. 1988. Is "the Causes of Cancer" a Miasma Theory for the End of the Twentieth Century? *International Journal of Epidemiology* 17 (4), 708-9.
<https://doi.org/10.1093/ije/17.4.708>
- Vineis, Paolo. 2018. From John Snow to Omics: The Long Journey of Environmental Epidemiology. *European Journal of Epidemiology* 33 (4), 355-63.
<https://doi.org/10.1007/s10654-018-0398-4>
- Vineis, Paolo, Mauricio Avendano-Pabon, Henrique Barros, Mel Bartley, Cristian Carmeli, Luca Carra, Marc Chadeau-Hyam, Giuseppe Costa, Cyrille Delpierre et Angelo D'Errico. 2020. Special Report: The Biology of Inequalities in Health: The Lifepath Consortium. *Frontiers in Public Health* 8.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00118>
- Vineis, Paolo, Mauricio Avendano-Pabon, Henrique Barros, Marc Chadeau-Hyam, Giuseppe Costa, Michaela Dijmarescu, Cyrille Delpierre et al. 2017. The Biology of Inequalities in Health: The LIFE PATH Project. *Longitudinal and Life Course Studies* 8 (4), 417-49.
<https://doi.org/10.14301/lcs.v8i4.448>
- Vineis, Paolo, Phyllis Illari et Federica Russo. 2017. Causality in cancer research: a journey through models in molecular epidemiology and their philosophical interpretation. *Emerging Themes in Epidemiology* 14 (1), 7.
<https://doi.org/10.1186/s12982-017-0061-7>
- Vineis, Paolo et Frederica Perera. 2007. Molecular epidemiology and biomarkers in etiologic cancer research: the new in light of the old. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 16 (10), 1954-65.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-07-0457>
- Von Engelhardt, Dietrich. 1993. Causality and conditionality in medicine around 1900. In *Science, Technology and the Art of Medicine*, édité par Corinna Delkeskamp-Hayes et Mary Ann Gardell Cutter, Kluwer Academic Publishers, 75-104. Philosophy and Medicine 44. Delkeskamp-Hayes C.
http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-94-017-2960-4_6

Wild, Christopher P. 2009. Environmental Exposure Measurement in Cancer Epidemiology. *Mutagenesis* 24 (2), 117-25.

<https://doi.org/10.1093/mutage/gen061>

Wild, Christopher P., Augustin Scalbert et Zdenko Herceg. 2013. Measuring the Exposome: A Powerful Basis for Evaluating Environmental Exposures and Cancer Risk. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 54 (7), 480-99.

<https://doi.org/10.1002/em.21777>

Wild, Christopher Paul. 2005. Complementing the Genome with an “Exposome”: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Co-sponsored by the American Society of Preventive Oncology* 14 (8), 1847-50.

<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0456>

Wild, Christopher Paul. 2012. The Exposome: From Concept to Utility. *International Journal of Epidemiology* 41 (1), 24-32.

<https://doi.org/10.1093/ije/dyr236>

Woodward, James. 2011. Mechanisms revisited. *Synthese* 183 (3), 409-27.

<https://doi.org/10.1007/s11229-011-9870-3>

HISTORIQUE

Article soumis le 17 février 2021.

Accepté le 19 mai 2021.

SITE WEB DE LA REVUE

ojs.uclouvain.be/index.php/latosensu

ISSN 2295-8029

DOI dx.doi.org/10.20416/LSRSPS.V8I3.2

CONTACT ET COORDONNÉES :

Élodie Giroux
Faculté de philosophie
Université Jean Moulin Lyon 3,
Palais de l'université, 15 quai Claude Bernard, 69007 Lyon,
France.

Institut de recherches philosophiques de Lyon, EA 4187,
Lyon, France et Laboratoire SPHere, UMR 7219, Paris,
France.
elodie.giroux@univ-lyon3.fr



SOCIÉTÉ DE PHILOSOPHIE DES SCIENCES (SPS)

École normale supérieure

45, rue d'Ulm

75005 Paris

www.sps-philoscience.org

