



HAL
open science

Changements globaux et dérèglement climatique : données actuelles et hypothèses quant aux conséquences sur la santé des enfants

Vincent Steinmetz

► **To cite this version:**

Vincent Steinmetz. Changements globaux et dérèglement climatique : données actuelles et hypothèses quant aux conséquences sur la santé des enfants. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04806549

HAL Id: dumas-04806549

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04806549v1>

Submitted on 27 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

**CHANGEMENTS GLOBAUX ET DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE : DONNÉES ACTUELLES
ET HYPOTHÈSES QUANT AUX CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DES ENFANTS**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : OFFICINE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 18/11/2024

Par M. Vincent STEINMETZ

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Pr Wilhelm BURMEISTER

Membres :

Mme le Pr Christine DEMEILLIERS

M. le Pr Emmanuel DROUET (directeur de thèse)

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

LISTES DES ENSEIGNANTS



ENSEIGNANTS-CHERCHEURS – Année 2024 / 2025

Doyen de la Faculté – Pr Michel SÈVE
 Vice-Doyen Pédagogie – Dr Pierre CAVAILLÈS
 Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	Delphine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	Benoît	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
AHU	AMEN	Axelle	IBS – UMR 5075 CEA, CNRS, UGA	
PU E	BAKRI	Abdelaziz	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	Jean-Didier	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	Cécile	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MAST	BELLET	Béatrice		
MCF	BOUCHERLE	Benjamin	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	LRB - INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	Sandrine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	Jean	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	Anne	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	Wilhem	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	Benoît	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	Oui
PU E	CALOP	Jean		
MCF	CAVAILLÈS	Pierre	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	Sébastien	CR UGA – INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	Benoit	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	Jérôme	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
PU-PH	CORNET	Muriel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU E	DANEL	Vincent		
PU E	DECOUT	Jean-Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU	DEMEILLIERS	Christine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU E	DROUET	Christian		Oui
PU E	DROUET	Emmanuel		Oui
MCF	DURMORT	Claire	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
CDD ENS	DURVILLE	Sabine		
PU	FAURE-JOYEUX	Marie	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	Andrée		
MCU-PH	GARNAUD	Cécile	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis		
PU-PH	GERMI	Raphaële	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU	GÈZE	Annabelle	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF E	GILLY	Catherine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	Christelle	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIÉ	Matthias	LECA – UMR CNRS 5553	
PU E	GRILLOT	Renée		
MCF	GUIEU	Valérie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	Aurélie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA – INSERM U1055	Oui
CDD ENS	SALOMEZ-IHL	Cordelia	TIMC	
MCF	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	Sylvain	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	Serge	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	LEENHARDT	Julien	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	Jean-Luc	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	Caroline	IAB UMR INSERM U1209-CNRS 5309-UGA	
MAST	LOGEROT	Sophie	TIMC-IMAG	
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	Laurence		
CDD ENS	MEYNET	Anthony		
MCU-PH	MINOVÉS	Mélanie	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	Bello	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	Edwige	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	Farid	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	PAUL-TRAVERSAZ	Manon	TIMC	
MCF	PERES	Basile	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEUCHMAUR	Marine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	Eric	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
CDD EC	PEYRONNEL	Célian	HP2	

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PU	RACHIDI	Walid	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
CDD ENS	RAVELLE-CHAPUIS	Ludovic		
PU	RAVELET	Corinne	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	Christophe	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU E	ROUSSEL	Anne-Marie		Oui
PU-PH	SÈVE	Michel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	Florence	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	Monika	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	Nicolas	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
PHU	TRUFFOT	Aurélie	IBS – UMR 5075 CEA CNRS UGA	
MCF	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	Elisa	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	WARTHER	David	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU E	WOUESSIDJEW	Denis	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BGE : Biosciences et bioIngénierie pour la santé

BIOMICS : Biomicrotechnologie et Génomique Fonctionnelle

CDD EC : CDD Enseignant Chercheur

CDD ENS : CDD Enseignant

CEA : Centre d'Etudes Nucléaires

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

EMBL : European Molecular Biology Laboratory

GIN : Grenoble Institut des Neurosciences

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LRB : Laboratoire Radiopharmaceutiques Biocliniques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCF E : Maître de Conférences des Universités Émérite

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PE : Professeur émérite

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU E : Professeur des Universités Émérite

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

PHU : Praticien Hospitalier-Universitaire

TheMAS : Techniques pour l'Évaluation et la Modélisation des Actions en Santé

TheRex : Thérapeutiques recombinantes expérimentales

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UGA : Université Grenoble Alpes

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

DÉDICACES

À toi, Auré : ces quelques lignes ne suffiront pas à te remercier pour les longues journées studieuses des dernières années, qu'ensemble on a pu passer. Quand le doute m'envahit merci d'avoir été là pour comprendre, mieux que quiconque, mon état d'esprit et ce que je vis. Deux ans se sont écoulés et heureusement les moments sérieux auront été entrecoupés de longs week-ends d'arrêts nous permettant de souffler, de séances de sports par milliers nous permettant de ne pas perdre pied. Coupés de nos montagnes à Belley, il aura été difficile de résister tout au long de l'année à leurs attraits. Nous avons quand même réalisé de belles épopées permettant de nous évader : de Modane à Menton, de l'introduction à la conclusion, de la première année de pharmacie à cette journée, tout passe si vite à tes côtés. Merci encore ma Auré.

À mes parents : après deux ans à lire, analyser, rédiger sagement, j'arrive enfin à la rédaction de ces remerciements. Si vous trouvez que je suis plus proche de la tortue que du lièvre, sachez que j'ai pu affiner mon sujet, car une chose est sûre, je n'aime pas faire les choses à moitié ! Sur un sujet hautement d'actualité, je ne pouvais me permettre de le bâcler. Soyez rassurés, cette thèse ne fut pas un boulet tant j'ai apprécié écrire à ce sujet et saches Papa que les propos sont sourcés ! Bref, on arrive au bout, et si ça ne change fondamentalement pas grand-chose, on pourra enfin exercer, en toute liberté. Depuis le temps que j'imagine cette cérémonie, j'espère vous rendre fiers aujourd'hui du travail accompli. Merci pour les nombreuses sorties dans le Briançonnais ou lors de nos congés. Italie, Norvège, Suisse ... mine de rien en deux ans on en aura fait ! Bref, sans jamais m'avoir incité, vous m'avez fait aimer ce métier. Et après vous avoir vu entonner l'hymne des pharmaciens, j'espère vous voir vous remémorer vos jeunes années à l'écoute du serment de Galien !

À vous deux, mes frères adorés : je vous écris ces remerciements. En songeant aux voies que l'on a chacun empruntées, je ne peux m'empêcher de repenser à tous les projets pour la pharmacie que tu n'as eu de cesse d'échafauder, Louis. Et Paulo, quelle ironie quand tout est pour nous enfin fini, toi te voilà reparti ! Les interrogations de l'entourage quant à tes

décisions, l'incompréhension quant à ton sujet ou ton avancée, t'inquiète-nous on sait ce que c'est, et ce qui importe c'est que ça te satisfait. Pour ma part content de tourner enfin cette page et me consacrer à d'autres projets. Louis, personne n'aurait jamais imaginé que tu sois le premier à ne plus être à l'université et Paulo le dernier (qui sait !) ! Merci à vous deux, trop hâte de pouvoir discuter et partager avec vous mon sujet et la soirée ! Mes remerciements s'adressent également à **Noémie** et **Noëline** pour leurs présences à vos côtés dans cette assemblée, parce qu'il faut vous supporter ! Si un épisode se clôt aujourd'hui, c'est pour nous le début d'une nouvelle vie ...

À mes grands-parents belleysans : soirée raclette, choucroute, grenouilles à la Paillère, repas bugiste au Terreau, Bouchons ou à la Suite, merci pour ces festins partagés. Vélo à St Genix, piscine à Braille, 7 familles dans notre logis, cinéma à Belley, heureusement nous avons compensé ! Alors que l'on profite de notre répit, quand je repense à tous ces bons moments de vie je me dis qu'on a énormément tiré profit de votre compagnie. Je ne suis pas sûr que vous sachiez à quel point on a aimé vous retrouver tout au long de ces deux années. Et à quel point ces réunions hebdomadaires ont été autant de pauses dans nos avancées pour nous permettre de souffler ! À l'instar de la récupération de Papou, comme vous le savez, ces deux années passées à rédiger notre sujet se seront faites, non sans peines, dans la difficulté. Nous sommes très fiers du travail fourni et ravis de vous compter parmi nous aujourd'hui, afin de vous exposer l'œuvre de notre vie. Papou, saches que ce n'est pas fini, mais le commencement d'une nouvelle vie, la preuve nous voilà à nouveau tous réunis. Merci à vous pour tout !

À toi ma chère Mamie : je t'écris ces quelques mots aujourd'hui pour te dire ce que cette thèse, pour moi, signifie. Si je ne t'en ai jamais parlé, saches que cet exposé j'en ai rêvé, pendant de nombreuses années. De la première année jusqu'à la fin de ma scolarité je n'ai eu de cesse de vous imaginer, initialement Papi et toi dans l'assemblée. L'ironie de la vie veut que j'aie appris qu'il était parti le jour de mes révisions sur cette saloperie. Et si la pharmacie m'a souri, c'est principalement grâce à un domaine qui vous a réuni : la chimie. Quand je me remémore Papi, j'imagine l'homme instruit et je me revois converser avec lui un soir de réveillon quant à son amour pour les mathématiques. Et si l'art pharmaceutique, je pense,

diffère quelque peu, la famille compte ce soir une personne de plus dans les sciences !
J'espère te faire honneur en devenant Docteur !

À Laurent et Valérie : l'attrait aura été grand sur ces deux années, avec tous les week-ends, tirillés entre Sollières, Briançon et Belley. Merci pour les très bons moments passés à vos côtés à souffler durant l'ascension des sommets divers et variés, les week-ends belleysans passés au restaurant ou encore les joyeux réveillons en famille dans cette belle maison. À l'image de l'ascension d'un très haut sommet, il nous aura fallu des années et de nombreux mois passés à lire des données, analyser, évaluer, synthétiser avant de pouvoir finalement nous lancer. Si l'objectif d'un thésard est le même, la voie pour y parvenir peut varier et, nous concernant, nous voulions une thèse étayée, de qualité ! Semblable à l'ascension, aujourd'hui c'est le grand jour, tout est déjà prêt, les dernières vérifications effectuées on peut commencer. Et après tout ce temps passé, quel sentiment une fois terminé ! Un vent de liberté a soufflé et nous pouvons enfin exulter. Une infinité de possibilités s'offre à nous, quel que soit l'endroit fixé. Entre les sommets mauriennais (la Réchasse, la Grande Casse, le grand Roc noir, la Levanna, l'Albaron, la Bessanèse, lieu propice aux rencontres, paraît-il, le mont d'Ambin, souvenir de notre première épopée) et ceux proches du Briançonnais (mont Viso, la Barre et sa majesté la Meije (n'ai-je jamais été chauvin ?)), quel beau sommet que cette dent Parrachée ! Si le chemin a été long pour y parvenir, la joie à l'arrivée n'en est que plus décuplée. Et le partage de ce moment avec vous, Océane et Mathieu, quel rêve éveillé ! Trêve d'envolée lyrique, quand est-ce que l'on organise enfin ce tour Queyrassien ?

À vous tous, mes amis :

- Tout d'abord à vous deux **Benoît et Titi**, merci aujourd'hui d'être présents, mais heureusement, car je n'aurais pas été sûr de vous pardonner autrement ! Cependant, sachez que ça n'a pas été évident de rédiger une thèse lorsque vos potes vous branchent pour des week-ends fréquemment ! Vous aurez peut-être ainsi remarqué ma dualité ces dernières années entre ma joie de vous retrouver et cette fichue thèse à rédiger. Si par le passé on a pu nous appeler les trois mousquetaires, c'est

principalement parce que nous étions faits pour nous compléter et former la fine équipe que l'on est. Titi a toujours été la tête pensante de mes TD, alors que j'essayais de suivre pour ne pas être largué. Le qualitatif Paget toujours le premier pour réaliser les exercices de TP et analyser les données, quand Titi et moi du fait de nos faibles rendements on devait expliquer ce qu'il s'était passé. Enfin ma rigueur et mon perfectionnisme probablement hérité des origines Steinmetz nous auront permis de ne pas faire les choses à moitié et de rendre des travaux de qualité. Côté soirée, pas sûr que l'on soit toujours aussi soudés, quand on voit les grandes gorgées que l'on adore se distribuer. À l'exception peut-être de Titi, partagé entre : endiabler le dancefloor solidement arrimé à une barrière de sécurité, ou, nous ramener en sécurité lorsque l'on est trop alcoolisés afin d'éviter d'en retrouver au parc Paul Mistral dans la matinée, ou d'être réveillé parce qu'on est incapable de s'orienter. Plus compliqué de compter sur lui, pour nous ramener en vie puisqu'on ne sait jamais en quelle compagnie on peut retrouver un Pagerable. Difficile de critiquer quand déchiré je ne me rappelle plus ce que je fais ! Vous l'aurez peut-être compris, je cherche toujours à retarder le moment inexorable de la fin de soirée, car je n'ai jamais aimé vous quitter. C'est pourquoi maintenant que cette échéance est passée je compte bien en profiter pour vous voir tous mes jours de congés ! Merci à vous deux mes petits Fenouils !

- Au plus chauvin des Haut-Alpins, **Nansouille** : merci pour le soutien ! Tes nombreux messages envoyés, tes visites à Belley inopinées et les quelques week-ends organisés (tellement rares que tu les as peut-être oubliés) nous auront beaucoup aidé. On ne peut en dire autant des propositions de journées ski, de diverses sorties ou des photos nous donnant envie ! Il est amusant d'imaginer que l'on va commencer à avoir plus de disponibilités au moment où tu commences à retravailler. Et surtout de s'imaginer que l'on va quitter une région au moment où tu commences à t'y installer, dans une ville que tu as tellement invectivée ! Bref, merci infiniment d'être toujours partant, et toujours présent (et ne pas nous lâcher pour le Nouvel An !).
- À ma marraine de cœur **Coralie** ! Quand je repense à notre rencontre inopinée autour d'un 99 endiablée à Chamrousse au cœur d'un hiver glacé, que d'années ont passé ! Mais étrangement, rien n'a réellement changé, je suis toujours heureux en ta compagnie, d'échanger, de jouer, danser lors de nos soirées. Ce qui a peut-être changé ce sont les activités de ces dernières années : aller skier, bivouaquer ou encore voyager

... Alors maintenant que nous n'avons plus de chaînes, Tomorrowland pour l'année prochaine ?

- **Fofo** : qu'est-ce qu'on a pu apprécier, ensemble, ces années d'universités : mise en situation en visio, exercice de création de DUERP, analyse économique d'une officine et autres joyeusetés, heureusement que l'on avait un bon groupe de TD ! Puis, on a découvert les joies de la thèse et du jugement de l'entourage. Maintenant que tout est terminé, que nous sommes enfin thésés, on rentre dans le vif du sujet et on va enfin pouvoir profiter !
- **Arnaud, Émeline, Estelle, Manon, Milou, Quentin, Solenne** et tous ceux que j'oublie probablement, merci infiniment. Merci pour les bons moments partagés au cours de ma scolarité et durant ces deux longues années. Désolé si ces remerciements sont brefs, mais vous comprendrez que j'ai déjà suffisamment trainé sur cette thèse pour ne pas écrire un roman individuel personnalisé. On m'a dit un jour, « ce qui compte c'est le moment partagé », donc partant pour un week-end afin de se retrouver !

À toutes les autres personnes auxquelles j'ai une pensée : mes **cousines Stein' adorées**, les **couz Pegoud/Ruty**, ma marraine **Sylvie** et **Gilles, Philippe et Christine** (une mention spéciale pour la relecture de cette thèse « ET CEUX » malgré les nombreuses fautes d'orthographe), **Océane et Mathieu ...**

À Florent et Camille pour toutes les connaissances que vous avez pu me transmettre, je vous suis reconnaissant, sachez que ce fut pour moi très enrichissant. Nos nombreuses conversations, que ce soit sur votre vision, les différentes évolutions ou le mode de gestion ont achevé de me convaincre que l'on pratiquait le plus beau des métiers. Aux **équipes Cavagna** et de **Izoard**, je voulais vous remercier pour ce que vous m'avez appris et apporté au cours de ces années. Vous m'avez vu progresser, m'améliorer et m'avez permis de mieux appréhender mon métier.

REMERCIEMENTS

À mon président de thèse, M. Wilhelm BURMEISTER, *Professeur des universités à l'UFR de pharmacie de l'Université Grenoble Alpes et chercheur à l'UVHCI-UMI 3265 EMBL du CNRS*

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider cette thèse.

Je vous remercie également du grand intérêt que vous avez pu manifester à l'égard de ce sujet et j'espère répondre à vos attentes.

À mon directeur de thèse, M. Emmanuel DROUET, *Docteur et Professeur des universités émérite à l'UFR de pharmacie de l'Université Grenoble Alpes*

À vous, qui avez accepté d'assurer la direction de cette thèse, un court paragraphe ne saurait suffire à vous exprimer ma reconnaissance.

Merci pour le temps consacré, les conseils et vos encouragements prodigués sur ces trois dernières années. Je vous suis reconnaissant de m'avoir permis d'orienter ma thèse comme je le souhaitais sans m'imposer de délais. Je garderai longtemps en mémoire nos nombreux échanges très enrichissants et inspirants. S'il m'a fallu tant de temps, c'est que je suis exigeant, et j'espère que vous aussi serez satisfait du travail réalisé. J'ai été ravi de partager avec vous mes recherches. Je vous souhaite le meilleur pour la suite et surtout la santé afin de continuer à profiter des sommets !

Au membre du jury, Mme Christine DEMEILLERS, *Docteur et Professeur des universités à l'UFR de pharmacie de l'Université Grenoble Alpes et chercheur au laboratoire TIMC-IMAG UMR 5525 du CNRS*

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de faire partie du jury.

Je vous remercie d'avoir trouvé le temps pour évaluer ce sujet, puisqu'au vu de votre implication dans le domaine de la santé environnementale il me semblait essentiel d'avoir votre appréciation.

TABLE DES MATIÈRES

LISTES DES ENSEIGNANTS.....	2
DÉDICACES.....	5
REMERCIEMENTS.....	10
LISTE DES ILLUSTRATIONS	18
LISTE DES TABLEAUX.....	23
LISTES DES ABRÉVIATIONS	24
GLOSSAIRE.....	28
INTRODUCTION	61
PARTIE I : MODÈLES PRÉVISIONNELS CONCERNANT LES INFLUENCES DES CHANGEMENTS GLOBAUX SUR L'ENVIRONNEMENT SUSCEPTIBLES D'IMPACTER LA SANTÉ DES ENFANTS .	67
I. MODIFICATIONS MÉTÉOROLOGIQUES ET PROJECTIONS.....	67
a) Changement global et modèle prévisionnel	67
b) Polluants atmosphériques et contribution au dérèglement climatique.....	70
c) Hausse des températures.....	71
d) Fonte des neiges et perte de masse de la calotte glaciaire	74
e) Acidification et hausse du niveau des océans.....	74
f) Hausse des précipitations et perturbation du cycle de l'eau.....	76
II. ÉVÈNEMENTS EXTRÊMES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE IMPACTÉS	77
a) Chaleurs extrêmes et vagues de chaleur	78
b) Épisodes de sécheresse.....	79
c) Incendies, éruptions volcaniques et fumées.....	81
d) Fortes précipitations et inondations.....	81
e) Tempêtes et cyclones.....	83
III. CONSÉQUENCES DES MODIFICATIONS MÉTÉOROLOGIQUES SUR LA BIOMASSE	84
a) Pathogènes à risque d'infection hydrique et alimentaire	84
b) Infections vectorielles	86
c) Allergènes atmosphériques : pollens et moisissures.....	88
d) Perte de biodiversité	90
e) Pression agricole et hydrique : menace pour la sécurité alimentaire et hydrique ...	92

PARTIE II : INFLUENCE DU DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE SUR LES PATHOLOGIES RESPIRATOIRES : L'EXEMPLE DE L'ASTHME ET DE LA BPCO 95

1. DÉVELOPPEMENT PULMONAIRE ET FRAGILITÉ DURANT L'ENFANCE : La « fenêtre critique de susceptibilité »	96
a) Les cinq stades de développement pulmonaire	96
b) Physiologie et métabolisme de l'enfant.....	97
c) Grossesse et allaitement.....	99
d) Paramètres génétiques et environnement individuel	100
2. EFFET DES DIFFÉRENTS POLLUANTS SUR LA SANTÉ RESPIRATOIRE DES ENFANTS	101
a) Molécules impliquées et origines des différents polluants	101
b) Pollution et fonction respiratoire globale.....	103
c) Impact des différents polluants : une méta-analyse concernant les connaissances sur SO ₂ , NO ₂ , O ₃ et CO	104
d) Pollution et pathologies obstructives chroniques : changements physiopathologiques.....	105
e) Pollution et exacerbation bronchique non allergique	108
f) Pollution et infections respiratoires : impact sur la santé respiratoire au long cours	112
g) Pollution et mécanismes allergiques	112
h) Pollution et cancer pulmonaire.....	115
3. ALLERGÈNES ET DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE : Le cas du pollen et des moisissures ..	116
a) Dérèglement climatique et impact sur les espèces de plantes rencontrées.....	116
b) Dérèglement climatique et impact sur les allergènes : l'impact sur le pollen...	118
c) Dérèglement climatique et impact sur les allergènes : le cas des moisissures .	120
d) Asthme allergique	122
e) Le cas particulier du « Thunderstorm asthma »	125
4. IMPACT SUR LE MICROBIOME DU DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE : Hypothèse quant au rôle sur le développement de pathologies respiratoires et immunes.....	125
a) Protection du microbiome sur la santé humaine : hypothèses et certitudes ...	125
b) Quel est l'impact du dérèglement climatique sur cette flore ? Beaucoup d'incertitudes, mais un impact certain	128

- c) Connaissances grandissantes, le cas intéressant des Anellovirus comme protecteurs et pathogènes jouant un rôle potentiel sur la santé pulmonaire..... 130

PARTIE III : INFLUENCE DU DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE SUR LES PATHOLOGIES INFECTIEUSES : L'EXEMPLE DES ARBOVIROSES ET VIBRIOSES 133

1. PATHOLOGIES INFECTIEUSES CHEZ L'ENFANT : Cause de la susceptibilité infantile à l'origine de la hausse de prévalence des infections 135

- a) Développement fœtal et anomalie congénitale 135
- b) Développement immunitaire et pathologies infectieuses..... 135
- c) Composition corporelle et exposition hydrique 136

2. AGENTS PATHOGÈNES ET VECTEURS : La hausse des infections vectorielles..... 137

- a) Vers un essor global des infections vectorielles ? Point sur ce type d'infection 137
- b) Point sur le paludisme 140
 - i. Épidémiologie et présentation du cycle parasitaire 140
 - ii. Manifestations cliniques chez l'enfant..... 143
 - iii. Physiopathologie de l'accès palustre grave 144
 - iv. Dérèglement climatique et paludisme : quelles prévisions ? 145
- c) Point sur la dengue..... 147
 - i. Épidémiologie et prévisions 147
 - ii. Présentation clinique et manifestation chez l'enfant..... 150
 - iii. Pathogénèse et hypothèse de la forme sévère 151
- d) Point sur le chikungunya 152
 - i. Épidémiologie et hausse de la pathogénicité virale..... 153
 - ii. Présentation clinique et manifestation chez l'enfant..... 154
 - iii. Le cas particulier de l'infection périnatale..... 155
- e) Point sur le Zika 157
 - i. Épidémiologie : des épidémies en hausse ?..... 158
 - ii. Présentation clinique et manifestation chez l'enfant..... 159
 - iii. Complication : description du Syndrome congénital du Zika 160
- f) Point sur le West Nile Virus..... 163
 - i. Épidémiologie 163
 - ii. West Nile Virus, Culex et variation climatique..... 165
 - iii. Manifestation clinique et physiopathologie 166

iv.	Infection pédiatrique.....	168
3.	AUTRES AGENTS PATHOGÈNES : La hausse des infections hydriques liées à <i>Vibrio</i>	
sp.	169
a)	Infection hydrique et dérèglement climatique : quelle prévision ?.....	169
b)	Les vibrioses : épidémiologie d'une infection en hausse.....	171
i.	Présentation générale des vibrioses	171
ii.	Relation agent pathogène – réchauffement climatique : quel scénario ?.....	172
c)	Le cas de <i>Vibrio cholerae</i> : une hausse en fonction du génotype.....	175
i.	Caractéristiques de la bactérie et facteurs de virulences	175
ii.	Physiopathologie et manifestations cliniques du choléra chez l'enfant.....	177
iii.	Vers une émergence de nouvelles souches ?	178
d)	Le cas d'autres vibrioses : <i>V. parahaemolyticus</i>	179
i.	Épidémiologie	179
ii.	Physiopathologie et manifestations cliniques	181
e)	Le cas d'autres vibrioses : de nombreuses inconnues	181
	<i>PARTIE IV : INFLUENCE DU DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE SUR LA SANTÉ MENTALE : LES TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX ET LE CAS DE L'ÉCO-ANXIÉTÉ</i>	183
1.	DÉSORDRES NEUROLOGIQUES CHEZ L'ENFANT : Définition, implication et susceptibilité infantile	184
a)	Développement du système nerveux	184
b)	Exposition et période de susceptibilité	185
c)	Développement psychologique : sphère émotionnelle et affective.....	186
d)	Développement psychologique : sphère cognitive (mentale).....	189
2.	« ÉPIDÉMIE » D'ANXIÉTÉ ET DE DÉPRESSION : Le cas problématique de l'éco-anxiété	190
a)	« Écoanxiété », « éco dépression », « deuil écologique », « solastalgie » ... : Une multitude de terminologies aux définitions parfois floues	190
b)	Écoanxiété : frontière entre formes physiologiques et pathologiques	194
c)	Caractéristiques chez l'enfant et limites actuelles des données sur l'écoanxiété ..	199
3.	<i>IMPACT SUR LA SANTÉ MENTALE : La pollution seule mise en cause ?</i>	201
a)	Pollution et troubles neurologiques, un lien bien établi ?.....	202
i.	Perturbation du développement cérébral au cours de la période prénatale....	202

ii.	Pollution et lésions cérébrales durant l'enfance : voies d'expositions.....	204
iii.	Pollution et lésions cérébrales durant l'enfance : mécanismes physiopathologiques	205
iv.	Pollution durant l'enfance : conséquences cliniques d'une exposition chronique.	208
b)	L'impact de la chaleur sur la santé mentale	210
i.	Épilepsie : une hausse dépendante de la température ?	210
ii.	Suicide et chaleur : un lien plus fort que la pollution ?.....	212
iii.	Stress thermique : étiologie de pathologie ou facteur aggravant ?	213
PARTIE V : INFLUENCE DU DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE SUR LES TROUBLES CARDIOVASCULAIRES ET RÉNAUX : L'EXEMPLE DU COUP DE CHALEUR..... 215		
1. PHYSIOLOGIE CARDIAQUE ET THERMORÉGULATION : Une susceptibilité dépendant de l'âge ?		
a)	Cardiogenèse et période de susceptibilité.....	216
b)	Morphogénèse rénale et période de susceptibilité.....	218
c)	Physiologie cardiaque et rénale infantile.....	220
2. CHALEUR ET TROUBLES CARDIOVASCULAIRES : Le cas du coup de chaleur		
a)	Physiologie de la thermorégulation et spécificité chez l'enfant.....	221
b)	Pathogenèse du coup de chaleur et de ses complications	224
c)	Affections liées à la chaleur : définition et manifestations cliniques	226
d)	Coup de chaleur et dérèglement climatique : épidémiologie et prévision	229
3. FORTES CHALEURS ET TROUBLES RÉNAUX : Connaissance vis-à-vis d'une exposition aiguë et chronique		
a)	Chaleur et grossesse : Impact de la prématurité sur le développement rénal .	232
b)	Troubles rénaux aigus chez l'enfant : L'impact du coup de chaleur sur le rein.	235
c)	Troubles rénaux aigus chez l'enfant : Chaleur et calculs rénaux.....	237
d)	Troubles rénaux chroniques chez l'enfant : quelles données quant à la chaleur ?	238
4. DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE ET TROUBLE CARDIOMÉTABOLIQUE : Quelles données concernant la pollution ?.....		
a)	Pollution et exposition in utero : Données quant aux anomalies congénitales	241
b)	Prématurité et prééclampsie : prédicteurs de maladie cardiovasculaire ?.....	243
c)	Pollution et exposition infantile : données sur la morbidité cardiovasculaire ..	245
i.	Lien quant à l'HTA précoce	245

ii.	Pollution et autres liens cardiovasculaires.....	248
d)	Pollution et impact métabolique	250
i.	Lien quant à l'obésité	250
ii.	Lien quant au diabète.....	251
iii.	Lien entre microbiote et troubles métaboliques.....	253
CONCLUSION		255
BIBLIOGRAPHIE.....		265

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Impact du changement global sur la santé des enfants.....	62
Figure 2 : Carte des déterminants de santé d'un individu.....	63
Figure 3 : Graphique des principaux effets de la hausse des températures sur la santé humaine infantile	64
Figure 4 : Graphiques présentant le changement de la température globale de surface observée (1850 et 2020) et reconstituée (1 à 1850) avec ou sans facteurs humains.....	68
Figure 5 : Schéma représentant le bilan radiatif de la terre expliquant les variations de températures qu'elle subit.....	68
Figure 6 : Schéma des trajectoires socio-économiques utilisées pour les projections climatiques	69
Figure 7 : Graphiques présentant l'impact de chaque molécule sur le réchauffement observé..	70
Figure 8 : Graphiques présentant les différents scénarios des émissions futures en CO ₂ , CH ₄ , N ₂ O et SO ₂ jusqu'en 2100 et la hausse des températures associée	72
Figure 9 : Graphique représentant la relation entre les émissions de dioxyde de carbone et la température de 1850 jusqu'à 2050.....	73
Figure 10 : Graphique des variations de la température moyenne de surface versus celle observée en 1850-1900.....	73
Figure 11 Graphique de la surface de glace sur la mer Arctique en septembre depuis 1950.	74
Figure 13 : Graphiques représentant l'évolution du niveau de la mer depuis 1950	75
Figure 13 : Graphiques représentant l'évolution du pH océanique depuis 1950.....	75
Figure 14 : Schéma du cycle de l'eau susceptible de s'intensifier sous l'impact du changement global.....	76
Figure 15 : Carte des variations observées depuis 1950 des chaleurs extrêmes en fonction des régions du monde et contribution de l'homme quant à ce changement	78
Figure 16 : Carte des variations observées depuis 1950 des sécheresses en fonction des régions du monde et contribution de l'homme quant à ce changement.....	80

Figure 17 : Carte des variations observées depuis 1950 des précipitations extrêmes en fonction des régions du monde et contribution de l’homme quant à ce changement.....	82
Figure 18 : Schéma et cause de la formation d’un cyclone	83
Figure 19 : Graphiques représentant la surface de côte adéquate à la survenue d’infection à Vibrio sp. depuis 1950 en fonction de la zone géographique.....	85
Figure 20 : Graphique représentant la hausse de la capacité des vecteurs de la dengue du genre Aedes sp. depuis 1950	87
Figure 21 : Schéma de la reproduction sexuée des plantes à fleurs.....	89
Figure 22 : Carte représentant la date médiane de début de saison pollinique pour le bouleau et l’olivier entre 2011-20 par rapport à 1981-90 en Europe	90
Figure 23 : Graphiques représentant les durées de croissance de différentes cultures entre 1960 et 2020.....	93
Figure 24 : Schéma représentant les principales étapes du développement pulmonaire, leurs chronologies et organisations	96
Figure 25 : Graphique représentant l’activité des cytochromes P450 1A2 et 2E1 chez l’enfant par rapport à l’activité d’un adulte en fonction de l’âge	98
Figure 26 : Schéma de la pénétration des particules au sein de l’arbre pulmonaire en fonction du diamètre des particules	102
Figure 27 : Schéma des différences de diamètre et de la longueur de l’arbre bronchique chez un singe rhésus en fonction de l’exposition à des polluants ou des allergènes lors du développement pulmonaire.....	106
Figure 28 : Graphique comparant la fonction pulmonaire selon l’Indice de Qualité de l’Air	108
Figure 29 : Graphique représentant les taux de polluants atmosphériques lors des jours précédant la survenue d’exacerbation pulmonaire et après le début des symptômes	109
Figure 30 : Schéma de la réaction inflammatoire et des médiateurs impliqués lors d’une crise d’asthme.....	113
Figure 31 : Schéma des modifications épigénétiques à l’origine des variations d’expressions géniques	114
Figure 32 : Schéma des différences de structure entre une plante dite « C3 » et une « C4 » ...	117

Figure 33 : Diagramme de la relation existant entre dérèglement climatique et hausse de la fréquence et de la sévérité des pollinoses.....	119
Figure 34 : Graphique de la relation entre production de pollens et dioxyde de carbone ...	120
Figure 35 : Schéma représentant l'effet combiné de la pollution sur la saison pollinique et sur l'allergénicité du pollen à l'origine de la crise asthmatique	123
Figure 36 : Schéma des mécanismes protecteurs conférés par le microbiote humain.....	127
Figure 37 : Schéma des principaux phylum bactériens du microbiote intestinal adulte.....	128
Figure 38 : Graphiques représentant l'impact de la chaleur sur les espèces bactériennes du microbiote d'un lézard	129
Figure 39 : Schéma de la voie NFκβ	131
Figure 41 : Graphique basé sur les estimations des causes majeures de décès chez les enfants de moins de cinq ans et les nouveau-nés dans le monde sur la période 2000 - 2003	133
Figure 41 : Schéma résumant les principaux impacts du changement global susceptibles d'accroître les pathologies infectieuses.....	133
Figure 42 : Schéma d'une toxicité sur le fœtus en fonction de la période de développement..	134
Figure 43 : Schéma chronologique des différents évènements du développement immunitaire humain et des différentes fenêtres de susceptibilité	136
Figure 44 : Graphique de l'évolution du poids et de la composition corporelle d'un enfant, de la naissance jusqu'à l'âge d'un an	137
Figure 45 Schéma de l'impact multiple du dérèglement climatique sur les pathologies vectorielles	138
Figure 46 : Schéma du cycle parasitaire de l'agent du paludisme : Plasmodium falciparum	142
Figure 47 : Graphique des prévisions de l'évolution du taux d'incidence (a) et du nombre de cas (b) de paludisme en Afrique jusqu'en 2050 en fonction du scénario prévisionnel et des moyens mis en œuvre pour éradiquer cette pathologie	146
Figure 48 : Cartographies du potentiel de redistribution d'Aedes albopictus et d'Aedes aegypti dans le monde en 2040, 2060, 2080 et 2100.....	148
Figure 49 : Schéma de l'intégration et la répllication virale de la dengue et des anticorps produits par l'hôte.....	152

Figure 50 : Graphique représentant l'aggravation des symptômes imputables à l'infection congénitale, périnatale et pédiatrique au virus du chikungunya	153
Figure 51 : Schéma des facteurs influençant la transmission du virus Zika, la pathologie et ses conséquences sociales	157
Figure 52 : Images des manifestations cliniques consécutives à un syndrome congénital au Zika	161
Figure 53 : Cartographies des régions européennes impactées par le virus du Nil Occidental actuellement et d'ici 2050.....	164
Figure 54 : Schéma du risque pondéré de l'impact du dérèglement climatique sur les risques de maladies infectieuses en Europe.....	168
Figure 55 : Carte des effets du réchauffement climatique sur la température de surface océanique sur la période 1901 – 2015	172
Figure 56 : Graphique représentant la hausse de surface du littoral propice à l'établissement de Vibrio en fonction des pays.....	173
Figure 57 : Cartes représentant la hausse de la surface annuelle de côte dont les conditions sont propices à Vibrio au sein de chaque pays	174
Figure 58 : Schéma du mécanisme physiopathologique de la toxine cholérique	177
Figure 59 : Carte schématique des différentes pandémies de Vibrio cholerae et de Vibrio parahaemolyticus en fonction des souches dans le monde	180
Figure 60 : Schéma de la morphogénèse du cerveau : étape de la neurulation	185
Figure 61 (ci-dessous) : Graphique de l'évolution du développement psychologique chez l'enfant	187
Figure 62 : Schéma de l'hypothèse de la psychopathologie développementale et de l'impact du dérèglement climatique sur la santé mentale en fonction du moment de l'exposition..	195
Figure 63 : Exemple d'exposition à des facteurs de stress environnementaux susceptibles d'accroître la vulnérabilité infantile en matière de santé mentale	196
Figure 64 : Critères diagnostiques de l'Anxiété généralisé ; du Trouble dépressif caractérisé et du Syndrome de Stress Post-Traumatique chez l'adulte et l'enfant d'après le DSM-5	198
Figure 65 : Graphique représentant le ressenti de jeunes (16-25 ans) et l'impact sur leur vie quotidienne du changement climatique en fonction du pays.....	199

Figure 66 Graphique des DMR et DMP placentaires associées à l'exposition aux polluants atmosphériques durant la grossesse et conséquences sur les voies physiologiques en fonction du sexe	203
Figure 67 : Graphique des voies de pénétration des différents polluants et de leurs effets sur les cellules cérébrales.....	204
Figure 68 : Graphique représentant les différentes voies pathologiques sur le Système Nerveux Central (SNC) de la pollution atmosphérique.....	207
Figure 69 : Graphique des différentes voies physiopathologiques liées à la pollution et à la hausse des températures impliquées dans une tentative de suicide.....	213
Figure 70 : Schéma de la cardiogenèse : formation du cœur à partir d'une structure tubulaire	217
Figure 71 : Schéma du développement du blastème métanéphrogène depuis le bourgeon urétéral.....	218
Figure 72 : Schéma de la formation d'un néphron depuis le bourgeon urétéral	219
Figure 73 : Schéma de la physiopathologie d'un coup de chaleur	225
Figure 74 : Figure des conséquences physiopathologiques de l'oligonéphronie	233
Figure 75 : Figure représentant le risque relatif de chaque groupe de maladie rénale associé à chaque hausse de 1°C de la température journalière en fonction de l'âge et du sexe	236
Figure 76 : Figure représentant les différentes hypothèses physiopathologiques pouvant conduire à la néphropathie endémique d'origine indéterminée à la suite d'une exposition chronique à la chaleur.....	240
Figure 77 : Figure du concept de programmation développementale dans la survenue de pathologies cardio-rénales	247

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau des Risques Relatifs des différents polluants atmosphériques analysés....	105
Tableau 2 : Tableau concernant les différences d'expressions géniques lors d'une exacerbation asthmatique en fonction de la cause.....	110
Tableau 3 : Tableau des différences quant aux manifestations cliniques d'une infection à CHIKV entre les enfants et les adultes	156
Tableau 4 : Tableau des caractéristiques épidémiologiques d'une infection neuroinvasive à VNO chez les enfants et les adultes sur la période d'analyse (1999 – 2007)	167
Tableau 5 : Tableau des principales espèces connues de Vibrio à l'origine d'infection humaine.....	171
Tableau 6 : Tableau des sentiments et émotions associés à l'éco-anxiété chez les enfants.	192
Tableau 7 : Tableau représentant les corrélations entre les différentes variables analysées dans la population des 16 – 25 ans	200
Tableau 8 : Tableau du risque relatif (RR) de suicide associé à une hausse des températures et de la teneur en polluants atmosphériques.....	209
Tableau 9 : Tableau des caractéristiques cliniques des différents syndromes du coup de chaleur, et données épidémiologiques associées.....	229
Tableau 10 : Tableau des facteurs de prédisposition au coup de chaleur et leurs effets sur la physiologie de la thermorégulation	230
Tableau 11 : Tableau interprétatif des différents problèmes de santé de l'enfant liés au dérèglement climatique et analyse prévisionnelle de leurs évolutions futures.....	258

LISTES DES ABRÉVIATIONS

- ADE : Phénomène *Antibody Dependent Enhancement*
- ADH : Hormone Anti-Diurétique ou Vasopressine
- AGCC : Acide Gras à Chaîne Courte
- ANSES : Agence National de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail
- APA : Association Américaine de Psychologie (*American Psychological Association*)
- Arbovirus : Virus transmis par des arthropodes (*Arthropode borne virus*)
- AV : Anellovirus (TTV : Torquetenovirus ; TTMV : Torquetenominivirus ; TTMDV : Torquetenomidivirus)
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- BHE : Barrière Hémato Encéphalique
- BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- CAB : Indice d'Équilibre Cardiaque Autonome
- CAR : Indice de Régulation Cardiaque Autonome
- CH₄ : Méthane
- CHIKV : Virus du chikungunya
- CIA : Communications septales Auriculaires ou Communication Interauriculaire
- CIV : Communication Interventriculaire
- CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée
- CO₂ : Dioxyde de carbone
- CO : Monoxyde de carbone
- CoA : Coarction Aortique
- COV : Composés Organiques Volatils
- CPA : Cellules Présentatrices de l'Antigène
- CT ou CTx : Toxine Cholérique
- DAMP : Motif moléculaire associé aux dégâts (*Damage Associated Molecular Patterns*)
- DC : Cellule Dendritique
- DENV : Virus de la dengue
- DEP : Particule de diesel (*Diesel Exhaust Particles*)
- DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

- DMP : Différente Position Méthylée
- DMR : Différente Région Méthylée
- DSM-5 : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux et des troubles psychiatriques
- DT1 / DT2 : Diabète
- DTDVG : Diamètre Télédiastolique du Ventricule Gauche
- DTSVG : Diamètre Télésystolique du Ventricule Gauche
- ENSO ou El Niño : El Niño/Oscillation australe
- FA : Fibrillation Auriculaire
- FEV1 : Volume d'expiration forcée en une seconde (Volume expiratoire maximal seconde)
- FVC : Volume total d'air expiré durant un effort maximal (Capacité Vitale Forcée)
- GES : Gaz à Effet de Serre
- G : Giga
- GIEC : Groupe d'Experts Intergouvernemental sur l'Évolution du Climat
- GNF : Facteur de Croissance Nerveux (*Growth Nerve Factor*)
- HAP : Hydrocarbure Aromatique Polycyclique
- HbA1c : Hémoglobine Glyquée
- HDL : Lipoprotéine de Haute Densité (*High-Density Lipoprotein*)
- HTA : Hypertension Artérielle
- ICAM : Molécule d'adhésion intercellulaire (*Intercellular Adhesion Molecule*)
- IDM : Infarctus du Myocarde
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IQA : Indice de Qualité de l'Air
- IR / IRA ou IRC : Insuffisance Rénale Aiguë ou Chronique
- IUGR : Retard de Croissance Intra-Utérin (*Intra Uterin Groth Restriction*)
- LB : Lymphocyte B
- LDL : Lipoprotéine de Faible Densité (*Low-Density Lipoprotein*)
- LPS : Lipopolysaccharide
- LT : Lymphocyte T
- M : Méga
- MALT : Tissu Lymphoïde Associé à la Muqueuse (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*)
- MEC : Matrice Extra Cellulaire

- MRC : Maladie Rénale Chronique
- MSF : Médecin Sans Frontière
- MTC : Maximum Thermique Critique
- N₂O : Protoxyde d'azote / oxyde nitreux
- NO : Monoxyde d'Azote / Oxyde nitrique
- NOVC : Non O1 / O139 Vibrio Cholerae
- NP : Nanoparticule
- O₃ : Ozone
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- ONU : Organisation des Nations Unies
- OR : Odd Ratio
- PAD : Pression Artérielle Diastolique
- PALM : Médiateurs Lipidiques Associés au Pollen (*Pollen-Associated Lipid Mediator*)
- PAS : Pression Artérielle Systolique
- PCA : Persistance du Canal Artériel
- PCR : Amplification en chaîne par polymérase
- PFA : Paralysie Flasque Aigüe
- pH : Potentiel d'Hydrogène
- PM : Particule fine (*Particulate Matter*)
- PRR : Récepteur de reconnaissance de motifs moléculaires (*Patter Recognition Receptor*)
- RE : Réticulum Endoplasmique
- RNSA : Réseau National de Surveillance Aérobiologique
- ROS : Espèce Radicalaire de l'Oxygène
- RR : Risque Relatif
- SCZ : Syndrome Congénital du Zika
- SES : Statut socio-économique
- SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
- SNC : Système Nerveux Central
- SNP : Système Nerveux Parasymphatique
- SNS : Système Nerveux Sympathique
- SO₂ : Dioxyde de soufre
- SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

- SPT : Syndrome de Stress Post Traumatique
- SSP : Trajectoires socio-économiques (*Shared Socio-economic Pathway*)
- SUDEP : Mort Subite et Inattendue liée à l'Épilepsie (*Sudden unexpected death in epilepsy*)
- t : Tonne
- TA : Tension Artérielle
- TCP : Pili Corégulé à la Toxine
- TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
- TDH : Hémolysine Thermostable (*Thermostable Direct Hemolysin*)
- TFO : Tétralogie de Fallot
- TGA : Transposition des Grandes Artères
- TLR : Récepteur de type Toll (*Toll-Like Receptor*)
- TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif
- TRH : Hémolysine Thermostable (*TDH-Related Hemolysin*)
- TRP : Canal ionique *Transient Receptor Potential*
- TSA : Trouble du Spectre Autistique
- UE : Union européenne
- UNICEF : Fonds des Nations Unies pour l'Enfance
- UV (UVA ou UVB) : Rayon Ultra-Violet
- VCAM : Molécule d'adhésion des cellules vasculaires (*Vascular Adhesion Molecule*)
- VNO : Virus du Nil Occidental
- ZIKV : Virus du Zika
- °C : Degré Celsius

GLOSSAIRE

- **Acidification océanique** = « Réduction du pH de l'océan sur une longue période, généralement sur plusieurs décennies ou plus, causée principalement par le piégeage du dioxyde de carbone présent dans l'atmosphère, mais aussi par l'adjonction ou le retrait de substances chimiques dans l'océan. L'acidification anthropique de l'océan se rapporte à la composante de la réduction du pH causée par l'activité humaine », *Définition GIEC 2013 : Glossaire*
- **Acidose métabolique** = « L'acidose métabolique est une diminution primitive de bicarbonate (HCO), généralement associée à une diminution compensatoire de la pression partielle de dioxyde de carbone ; le pH peut être très bas ou légèrement inférieur à la normale. Les causes comprennent une accumulation de corps cétoniques et d'acide lactique, l'insuffisance rénale et une ingestion de médicaments ou de toxiques (trou anionique élevé) ainsi que des pertes digestives ou rénales d'HCO (trou anionique normal). La symptomatologie comprend dans les cas graves des nausées et des vomissements, une léthargie et une polypnée. », *définition MSD Manuel*
- **Aérosols** = « Particule solide ou liquide en suspension dans l'air, dont la taille varie généralement de quelques nanomètres à dix micromètres et qui séjourne dans l'atmosphère plusieurs heures au moins. Par commodité, le terme aérosol, sous lequel on regroupe à la fois les particules et les gaz en suspension, est souvent employé au pluriel dans le présent rapport dans le sens de particules en suspension. Les aérosols peuvent être d'origine naturelle ou humaine (anthropique). Ils peuvent influencer sur le climat de diverses façons : directement, par diffusion ou absorption du rayonnement, et indirectement, en agissant comme des noyaux de condensation des nuages ou des noyaux glaciogènes, en modifiant les propriétés optiques et la durée de vie des nuages », *Définition GIEC 2013 : Glossaire*
- **Allergène** = « Substance qui entraîne une réaction allergique chez certains sujets. Les allergènes sont un type particulier d'antigènes, substances qui provoquent une réponse du système immunitaire (sécrétion d'anticorps ou production de cellules cytotoxiques). Un allergène est en général une protéine de l'environnement, mais il peut être formé par l'association de plusieurs substances. Les patients sont souvent polysensibilisés, c'est-à-dire allergiques à plusieurs allergènes. En outre, il existe des allergies croisées : un malade

sensible à une substance réagit aussi à des substances de structure voisine. », *définition Larousse Médical*

- **Angiogenèse** = « Ensemble des phénomènes qui concourent au développement du système vasculaire au cours de la vie embryonnaire et de la croissance, à partir de cellules endothéliales différenciées sous la dépendance de facteurs de croissance. Et durant la vie d'un individu, à l'élaboration d'un néo-endothélium vasculaire à partir de l'endothélium des capillaires, lors de la cicatrisation ou de la croissance d'un tissu tumoral. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Apathogénique** = Ce dit d'un organisme non pathogénique, qui n'induit pas de maladie.
- **Athérosclérose** = « Maladie se présentant, selon la définition de l'OMS en 1958, comme « une association variable de remaniements de l'intima des grosses et moyennes artères, consistant en une accumulation segmentaire de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la média ». Les lésions fibreuses comme les plaques, et les dépôts lipidiques comme l'athérome sont les témoins d'une maladie dystrophique des artères élastiques de gros et moyen calibre et de certaines artères musculaires, en particulier coronaires. {...} L'athérosclérose représente, dans le monde actuel, la plus grande cause de mortalité. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Bactériophage** = « Virus capable d'infecter une bactérie. On distingue les « phages tempérés » survivant dans les bactéries sans les tuer et les « phages virulents » qui se multiplient dans la bactérie et la détruisent. Parfois, le bactériophage s'intègre dans le génome de son hôte (transduction), pouvant apporter des informations génétiques nouvelles (production d'une toxine ou mécanisme de résistance aux antibiotiques). », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Biotype** = « Ensemble d'individus d'une espèce donnée ayant en commun certains gènes leur conférant des caractères morphologiques ou physiologiques particuliers. Les sérotypes, les antibiotypes, les lysotypes d'une espèce bactérienne, les génotypes d'un virus, sont des exemples de biotypes. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Bronchospasme** = « Contraction brusque, intense, généralisée et durable des muscles lisses des bronches entraînant une asphyxie par réduction du calibre bronchique. Le bronchospasme peut être déclenché par tous les facteurs qui interfèrent avec les mécanismes de régulation de la bronchomotricité, essentiellement le système nerveux

végétatif et des médiateurs chimiques comme l'histamine, la bradykinine et les prostaglandines. », *définition Académie de Médecine 2020*

- **Canal artériel** = Chez le fœtus, le canal artériel est un vaisseau sanguin qui relie les deux artères majeures qui partent du cœur, l'artère pulmonaire et l'aorte. Le canal artériel permet au sang de contourner les poumons ne fonctionnant pas encore du fœtus, en passant de l'artère pulmonaire à l'aorte et au corps du fœtus. Chez le fœtus, le sang qui arrive au cœur a reçu de l'oxygène provenant du placenta. Ce sang oxygéné peut être acheminé vers l'organisme par deux connexions : le foramen ovale et le canal artériel. Immédiatement après la naissance, ces connexions se ferment. », *définition MSD Manuel*
- **Capacité vectorielle** = « Aptitude plus ou moins grande d'un vecteur à transmettre un agent infectieux en fonction de sa bioécologie et des conditions de l'environnement. La capacité vectorielle est la résultante de la compétence vectorielle (compétent ou non) et de la bioécologie du vecteur (abondance, longévité, préférences trophiques, etc.) sur lesquelles s'exerce l'action des facteurs environnementaux. Ainsi, pour avoir une capacité élevée vis-à-vis d'un micro-organisme donné, un vecteur doit présenter une compétence élevée et avoir une bioécologie favorable à la transmission. Dépendante des conditions écologiques locales, elle n'a de sens, pour un système micro-organisme – vecteur donné, que dans un environnement défini, à une saison précise. Il est possible d'évaluer cette capacité par une formule dans le cadre de certains modèles mathématiques utilisés par les épidémiologistes. Elle doit être distinguée de la compétence vectorielle. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Cardiomyocytes** = « Cellule du muscle cardiaque », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Cardiopathies conotruncales** = « Groupe d'anomalies congénitales des gros vaisseaux cardiaques comprenant des malformations telles que, notamment, la tétralogie de Fallot <et> le syndrome d'atrésie pulmonaire avec communication interventriculaire », *définition Orpha*
- **Cas sporadique importé** ou **cas autochtone** = « Se dit d'une maladie survenant par cas isolés, par opposition aux cas survenant de façon endémique ou épidémique. » (*Académie de Médecine*) « On parle de cas autochtone quand une personne a contracté la maladie sur le territoire national et n'a pas voyagé en zone contaminée dans les 15 jours précédant l'apparition des symptômes. » (*ARS PACA*)

- **Cellule dendritique** = « Ensemble de cellules du système immunitaire présentant de longs prolongements cytoplasmiques, rappelant les dendrites des neurones, un noyau indenté, spécialisées, selon leur nature, dans la capture, le transport, l'apprêtement de l'antigène, ou encore dans la présentation de celui-ci aux lymphocytes. Elles comprennent entre autres : les fibroblastes, les myofibroblastes, les dendrocytes dermiques I et II, les cellules de Langerhans. Leur membrane exprime de nombreux antigènes de surface et HLA de classe II. Elles sont spécialisées dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Leur activation s'accompagne d'une expression en surface des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classes I et II, nécessaire à la reconnaissance des antigènes et au déclenchement d'une réponse immunitaire. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Cellule souche toti- pluri- ou multipotente** = « Cellules souches humaines qui possèdent les capacités de prolifération, d'autorenouvellement et de différenciation et qui sont à l'origine de lignées cellulaires différenciées. » (*Académie de Médecine 2020*) « Juste après la fécondation, les cellules sont dites **totipotentes**, c'est-à-dire capables de produire un embryon entier, mais également le placenta et le cordon ombilical qui l'accompagnent. Ensuite, au fil des divisions cellulaires {...} les cellules perdent cette plasticité. Devenues « cellules souches embryonnaires », elles sont encore **pluripotentes** et en mesure de se différencier en n'importe quel tissu. Elles ne peuvent cependant pas à elles seules donner naissance à un fœtus. » (*INSERM*) Enfin « Les cellules souches **multipotentes** sont capables de donner naissance à plusieurs types de cellules, mais toujours de la même famille » (*Science Essonne*)
- **Changement climatique** = « Variation de l'état du climat, qu'on peut déceler (par exemple au moyen de tests statistiques) par des modifications de la moyenne et/ou de la variabilité de ses propriétés et qui persiste pendant une longue période, généralement pendant des décennies ou plus. Les changements climatiques peuvent être dus à des processus internes naturels ou à des forçages externes, notamment les modulations des cycles solaires, les éruptions volcaniques ou des changements anthropiques persistants dans la composition de l'atmosphère ou dans l'utilisation des terres. On notera que la Convention-cadre des Nations Unies sur les changements climatiques (CCNUCC), dans son article premier, définit les changements climatiques comme des « changements de climat qui sont attribués directement ou indirectement à une activité humaine altérant la composition de l'atmosphère mondiale et qui viennent s'ajouter à la variabilité naturelle

du climat observée au cours de périodes comparables ». La CCNUCC établit ainsi une distinction entre les changements climatiques attribuables aux activités humaines altérant la composition de l'atmosphère et la variabilité du climat imputable à des causes naturelles. » (*Définition GIEC 2013 : Glossaire*) Le **Changement Global** quant à lui intègre : les changements climatiques (dont le réchauffement climatique), les perturbations des écosystèmes et les changements socio-économiques et démographiques.

- **Cluster ou Foyer Épidémique** = « Pour désigner en français le *regroupement dans le temps et l'espace de cas d'une maladie* en étant compris de tous, on parle couramment de « foyer (épidémique) », plutôt que de recourir au terme anglais cluster. », *Définition du Ministère de la Culture*
- **Coagulation Intravasculaire Disséminé** = « Syndrome survenant lors d'affections diverses : accidents obstétricaux, carcinomes mucosécrétants, hémolyse aigüe, complications après intervention sur les poumons, la prostate, septicémie, choc, *coup de chaleur*. Il se définit par une coagulation aigüe dans le réseau capillaire et veinulaire, avec pour conséquence une consommation excessive de facteurs de coagulation, et de ce fait, un syndrome hémorragique. Il se caractérise par la présence de thrombus fibrineux purs, plaquettaires ou fibrinoplaquettaires, dans les reins, les surrénales, les poumons, la rate, le foie, le tube digestif, la peau et le cerveau. Une nécrose s'ensuit dans les reins : nécrose corticale, infarctus des pyramides rénales ; micro-infarctus du cerveau, ulcérations du tube digestif. La fréquence des hémorragies est supérieure à celle des thrombus. Elles sont superficielles (ecchymoses, pétéchies), profondes, digestives ou cérébro-méningées. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Coma hyperosmolaire** = ou « *Syndrome Hyperosmolaire Hyperglycémique* est une complication métabolique du diabète caractérisée par une hyperglycémie sévère, une déshydratation extrême, une hyperosmolarité et une altération de la conscience. Elle survient le plus souvent au cours du diabète de type 2 souvent dans un contexte de stress physiologique. L'état hyperosmolaire hyperglycémique est caractérisé par une hyperglycémie majeure, une hyperosmolarité sérique et l'absence de cétose importante. Ses complications sont le coma, les convulsions et la mort. », *définition MSD Manuel*
- **Compétence vectorielle** = « Ensemble des relations existant entre un agent infectieux et son vecteur. La compétence vectorielle tient aux seuls facteurs intrinsèques au système, d'ordre mécanique, physico-chimique, moléculaire, génétique, tels qu'on peut les étudier

dans les conditions expérimentales, c'est-à-dire sur un système micro-organisme – vecteur soustrait à l'action des facteurs de l'environnement. La compétence est la résultante de l'aptitude du vecteur à s'infecter (réceptivité), de son aptitude à assurer le développement de l'agent infectieux et de son aptitude à le transmettre. Elle représente le degré de compatibilité (ou de coadaptation) entre la population du micro-organisme et celle du vecteur. Elle est donc propre à ce système biologique et susceptible de variation dès que change l'une des deux populations concernées. Elle doit être distinguée de la capacité vectorielle. », *définition Académie de Médecine 2020*

- **Croissance asymétrique** = Caractérise « Le retard de croissance <qui> peut être classé comme : symétrique (le nouveau-né est proportionnellement petit, c'est-à-dire que son poids, sa taille et son périmètre crânien sont petits de manière égale) ou asymétrique (Le poids, la taille ou la taille de la tête ne sont pas affectés de la même manière (par exemple, la taille de la tête peut continuer à se développer comme prévu, mais le poids ou la taille peuvent être inférieurs aux prévisions)). », *définition MSD Manuel*
- **Cycle de l'eau** = « Cycle selon lequel l'eau des océans et l'eau présente à la surface des terres émergées s'évapore, se déplace dans l'atmosphère sous la forme de vapeur d'eau, se condense pour former des nuages, retombe dans les océans et sur les terres émergées sous forme de pluie ou de neige, est interceptée par les arbres et la végétation, s'écoule par ruissellement à la surface des terres émergées, s'infiltré dans les sols, réalimente les nappes souterraines, se déverse dans les cours d'eau et, pour finir, se jette dans les océans, d'où elle s'évapore à nouveau. Les différents systèmes participant au cycle hydrologique sont habituellement qualifiés de systèmes hydrologiques. », *Définition GIEC 2013 : Glossaire*
- **Cycle du carbone** = « Expression utilisée pour désigner le flux de carbone (sous diverses formes telles que le dioxyde de carbone) dans l'atmosphère, les océans, la biosphère terrestre et marine et la lithosphère. », *Définition GIEC 2013 : Glossaire*
- **Diamètre télédiastolique et télésystolique du ventricule gauche** = Mesure échographique du diamètre du ventricule gauche cardiaque en fin de systole ou de diastole.
- **Diapause** = Période de vie ralentie d'un animal caractérisée par un arrêt du développement à un stade précis et une réduction de son métabolisme. Permettant la survie durant une période défavorable sur les plans climatologique ou écologique (abaissement de température, sécheresse ...), la diapause est généralement obligatoire.

Elle représente une adaptation aux variations saisonnières de l'environnement ; son début et sa fin sont alors déterminés par la photopériode. De nombreux arthropodes vecteurs subissent une diapause. Ce phénomène peut permettre la persistance d'un agent infectieux durant une période rendue défavorable à la transmission par l'inactivité du vecteur ; c'est ainsi que certains arbovirus peuvent se maintenir dans les œufs de moustiques en diapause. », *définition Académie de Médecine 2020*

- **Dilatation thermique** = « En relation avec le niveau de la mer, augmentation de volume (et diminution de la densité) résultant du réchauffement de l'eau. Un réchauffement des océans entraîne une augmentation de leur volume et, par conséquent, une élévation du niveau de la mer. », *Définition GIEC 2013 : Glossaire*
- **Dioxyde de carbone (CO₂)** = Gaz d'origine naturelle ou résultant de la combustion des combustibles fossiles (pétrole, gaz, charbon, etc.) et de la biomasse ainsi que des changements d'affectation des terres et d'autres procédés industriels (ex. : production de ciment). C'est le principal gaz à effet de serre anthropique qui influe sur le bilan radiatif de la Terre. C'est aussi le gaz de référence pour la mesure des autres gaz à effet de serre. Son potentiel de réchauffement global est donc égal à 1. », *Définition GIEC 2013 : Glossaire*
- **Dysphorie de genre** = « On appelle dysphorie de genre la détresse qui peut accompagner l'incompatibilité entre : d'une part le genre vécu ou exprimé sur les plans cognitifs et affectifs et d'autre part le genre assigné à la naissance et l'état civil. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Endocytose** = « Inclusion active intracellulaire, par invagination de la membrane cytoplasmique, de grosses molécules (phagocytose), de petites particules, de microbes (microcytose), de molécules solubles (pinocytose), constituant une vésicule d'endocytose ou endosome. Ce processus contribue à la formation du phagosome dans le cytoplasme. Le phagosome, reconnu par un ou plusieurs lysosomes primaires, fusionne avec lui et forme un lysosome secondaire. Le matériel enrobé est digéré par la grande quantité d'enzymes lysosomiques et déversé dans le cytoplasme. Le matériel non digéré forme un corps résiduel entouré d'une membrane. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Endotoxémie** = syndrome lié à la présence d'endotoxines dans la circulation sanguine. Il s'agit d'une « Toxine contenue dans la paroi de bactéries à Gram négatif et libérée lors de la lyse de ces bactéries. De nature lipopolysaccharidique, les endotoxines sont présentes au niveau de la membrane externe de la plupart des bactéries à Gram négatif et des

cyanobactéries. Lors de la lyse de la bactérie, l'endotoxine est libérée. Les différentes endotoxines présentent des modes d'action très similaires. {...} Une fois libérées dans le sang, les endotoxines peuvent entraîner une cascade de réactions biochimiques à l'origine d'une réponse inflammatoire systémique exagérée, d'un choc septique, d'une coagulation intravasculaire, d'une fibrinolyse ou d'une défaillance multiorganique. », *définition Académie de Médecine 2020*

- **Enzootie** = « Endémie affectant une ou plusieurs espèces animales. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **El Niño/Oscillation australe (ENSO)** = « El Niño, au sens original du terme, est un courant marin chaud qui se manifeste périodiquement le long de la côte de l'Équateur et du Pérou, perturbant la pêche locale. Il a depuis lors été associé à une vaste zone de réchauffement située dans la partie tropicale de l'océan Pacifique, à l'est de la ligne de changement de date. Ce phénomène océanique est lié à une fluctuation de la configuration de la pression en surface dans les zones tropicales et subtropicales, dénommée oscillation australe. Ce phénomène couplé atmosphère - océan se produit à des échelles de temps de 2 à 7 ans environ ; il est connu sous le nom d'El Niño oscillation australe (ENSO). Il est souvent mesuré par l'encart des anomalies de pression en surface entre Tahiti et Darwin ou par les valeurs de la température de la mer en surface au centre et à l'est du Pacifique équatorial. Lors d'un épisode ENSO, les alizés dominants faiblissent, réduisant les remontées d'eau froide et modifiant les courants océaniques de telle sorte que la température de la mer en surface augmente, ce qui a pour effet d'affaiblir encore plus les alizés. Ce phénomène exerce une grande influence sur le vent, la température de la mer en surface et les précipitations dans la partie tropicale du Pacifique. Il a également des répercussions climatiques dans toute la région du Pacifique et dans d'autres régions du monde, par des téléconnexions à l'échelle de la planète. La phase froide du phénomène ENSO est appelée La Niña. », *Définition GIEC 2013 : Glossaire*
- **Épidémie** = « Une infection qui reste localisée géographiquement et sur une courte période de temps est définie comme une épidémie » (*Définition Ameli*). « Une épidémie se produit lorsqu'une maladie, un comportement lié à la santé ou un autre événement lié à la santé se propagent de manière inattendue ou rapide dans une zone géographique ou une population donnée. On peut la déclarer si une maladie endémique est soudainement

plus répandue, ou si une nouvelle maladie se manifeste dans une région ou une population donnée. », *Définition Public Health Ontario 2022*

- **Épileptogénicité** = « Qui provoque une crise d'épilepsie », *définition Larousse Médical*
- **Érythrocyte** = aussi appelé *Globule Rouge* ou *hématie*, « Cellule du sang contenant de l'hémoglobine, servant à transporter l'oxygène » », *Définition Institut National du Cancer*
- **État de mal épileptique** = « ou *status epilepticus* est une activité épileptique continue ou par crises subintrantes. Cet état peut revêtir autant d'aspects qu'il existe de variétés de crises épileptiques (notamment état de mal convulsif, moteur partiel, myoclonique ou non convulsif). Il peut survenir chez un épileptique connu ou être la première manifestation d'une atteinte cérébrale dont il importe de préciser la nature. » Il s'agit d'une urgence médicale dont les complications dépendent de la durée de la crise épileptique, *définition Académie de Médecine 2020*
- **États-Insulaires** = « Les Petits États Insulaires en Développement (PEID) forment un groupe de petites nations et de territoires insulaires confrontés à des défis similaires en matière de développement durable. Parmi leurs caractéristiques communes figurent notamment l'isolement, une population de petite taille, une dépendance à l'égard des ressources océaniques et des importations, un accès limité au financement, ainsi qu'une vulnérabilité face aux répercussions du changement climatique. Les PEID sont exposés aux effets du changement climatique, et notamment aux phénomènes météorologiques extrêmes plus fréquents et plus graves, à l'élévation du niveau de la mer, ainsi qu'au réchauffement et à l'acidification des océans. », *Climate Promise UNDP 2024*
- **Évapotranspiration** = « Processus combiné d'évaporation à la surface de la Terre et de transpiration de la végétation. », *Définition GIEC 2013 : Glossaire*
- **Événements climatiques extrêmes** = « Phénomène rare en un endroit et à un moment de l'année particulier. Même si les définitions du mot rare varient, un phénomène météorologique extrême devrait normalement se produire aussi rarement, sinon plus, que le dixième ou le quatre-vingt-dixième centile de la fonction de densité de probabilité établie à partir des observations. Par définition, les caractéristiques de conditions météorologiques extrêmes peuvent, dans l'absolu, varier d'un lieu à un autre. Lorsque des conditions météorologiques extrêmes se prolongent pendant un certain temps, l'espace d'une saison par exemple, elles peuvent être considérées comme un phénomène climatique extrême, en particulier si elles correspondent à une moyenne ou à un total en

lui-même extrême (ex. : une sécheresse ou de fortes pluies pendant toute une saison). »,

Définition GIEC 2013 : Glossaire

- **Foramen ovale** = « Orifice situé dans le septum interatrial, ouvert jusqu'à la naissance, qui permet au flux sanguin de passer directement de l'atrium droit (oreillette droite) à l'atrium gauche (oreillette gauche). Sa persistance après la naissance réalise une communication interatriale. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Forçage Radiatif** = « Variation du flux de rayonnement résultant (différence entre l'éclairement descendant et l'éclairement ascendant), à la tropopause ou au sommet de l'atmosphère, due à une modification d'un agent externe du changement climatique, par exemple une modification de la concentration de dioxyde de carbone ou du rayonnement solaire. Parfois encore, on parle de forçage en se référant à des facteurs internes, alors que ceux-ci découlent de l'altération du climat, notamment les variations touchant les aérosols ou les gaz à effet de serre dans les paléoclimats. », *Définition GIEC 2013 : Glossaire*
- **Fraction d'éjection** = « La fraction d'éjection ventriculaire est le pourcentage du sang contenu dans un ventricule éjecté pendant la systole. La fraction d'éjection se calcule en divisant le volume d'éjection systolique [différence entre les volumes du ventricule rempli (télédiastolique) et vidé (télésystolique)] par le volume télédiastolique. » Elle est le reflet de la bonne fonction contractile du ventricule gauche, *définition Académie de Médecine 2020*
- **Gaz à effet de serre** = « Constituants gazeux de l'atmosphère, tant naturels qu'anthropiques, qui absorbent et émettent un rayonnement à des longueurs d'onde données du spectre du rayonnement terrestre émis par la surface de la Terre, l'atmosphère et les nuages. C'est cette propriété qui est à l'origine de l'effet de serre. La vapeur d'eau (H₂O), le dioxyde de carbone (CO₂), l'oxyde nitreux (N₂O), le méthane (CH₄) et l'ozone (O₃) sont les principaux gaz à effet de serre présents dans l'atmosphère terrestre. Il existe également des gaz à effet de serre résultant uniquement des activités humaines, tels que les hydrocarbures halogénés et autres substances contenant du chlore et du brome, dont traite le Protocole de Montréal. », *Définition GIEC 2013 : Glossaire*
- **Haptène** = « Substance généralement de faible masse moléculaire incapable de susciter à elle seule la formation d'anticorps, mais pouvant réagir avec un anticorps et devenir immunogène par couplage avec une macromolécule appelée *porteur* (ou *carrier*). Les haptènes peuvent être des molécules naturelles (micro-organismes, végétaux ou animaux) ou de synthèse, toutes considérées comme des xénobiotiques. La fixation

d'haptènes sur les cellules de l'épiderme entraîne une hypersensibilité retardée de contact ou eczéma de contact. », *définition Académie de Médecine 2020*

- **Hématophage** = « Qui se nourrit de sang », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Hémoglobine Glyquée (HbA1c)** = « Hémoglobine provenant de la fixation sur des lysines des chaînes alpha de l'hémoglobine des molécules de glucose sérique. Elle représente normalement 4 à 6% de l'hémoglobine adulte. Reflet de l'équilibre d'un diabète des 2 mois qui précèdent le dosage, elle est anormalement élevée si le diabète est imparfaitement équilibré. Le degré de glycation est proportionnel à la concentration intraérythrocytaire de glucose et au temps d'exposition à cette concentration. Le dosage de l'hémoglobine glyquée constitue un bon reflet de la qualité de l'équilibre glycémique et un paramètre important de la surveillance de l'état métabolique du diabétique. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Homéostasie** = « Processus physiologique permettant le maintien constant du milieu intérieur de l'organisme afin d'en assurer le bon fonctionnement. Par ex. maintien de la température du corps (isothermie), du pH sanguin (isoponie), de la pression artérielle (isotonie), de la glycémie et des échanges métaboliques. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Hypercapnie** = « Acidose gazeuse définie par une pression partielle artérielle de gaz carbonique supérieure à la limite normale ($\text{PaCO}_2 = 56 \text{ hPa} = 42 \text{ mm de Hg}$) due à une inadaptation de la clairance pulmonaire en CO_2 et correspondant en général à une ventilation alvéolaire insuffisante. Cette insuffisance de la ventilation alvéolaire est due, soit à une oligopnée {...} soit à une augmentation de l'espace mort d'appareillage, en cas de respiration dans un système respiratoire. L'hypercapnie entraîne une acidose respiratoire. Dans un premier temps elle provoque une excitation des centres respiratoires et du système sympathique d'où hypertension artérielle et excitation des glandes sudoripares (la peau est chaude et moite) ; ensuite elle produit une dépression des centres respiratoires. Comme elle augmente fortement le débit sanguin cérébral, l'hypercapnie favorise l'œdème cérébral (encéphalopathie respiratoire, le patient, d'abord irritable, devient progressivement confus) et conduit au coma. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Hyperthermie** = « Augmentation de la température centrale au-dessus de $37,5^\circ\text{C}$, chez l'Homme. », *définition Académie de Médecine 2020*

- **Hypovolémie** = « Diminution du volume du sang circulant. Elle est observée après des hémorragies importantes et dans les états de choc. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Ilot de chaleur urbain** = « Zone urbaine où la température ambiante est supérieure à celle des zones rurales environnantes et où l'on observe également des changements dans l'écoulement, des effets de rétention de chaleur et des modifications de l'albédo (= pouvoir réfléchissant) de surface. », *Définition GIEC 2013 : Glossaire*
- **Immunogène** = Qualifie une substance capable d'induire une réaction immunitaire
- **Incidence** = « En épidémiologie, le taux d'incidence rapporte le nombre de nouveaux cas d'une pathologie observés pendant une période donnée. Il est un des critères les plus importants pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une pathologie. Le taux d'incidence s'exprime généralement en « nombre de personnes pour 100 000 personnes par année », afin de permettre des comparaisons entre les populations et dans le temps. », *Définition INSEE 2016*
- **Index cardiaque** = « Quantité de sang propulsée par chacun des ventricules du cœur par minute et par m² de surface corporelle, représentative du débit cardiaque. C'est le quotient du débit cardiaque par la surface corporelle, généralement exprimée en L/s/m²). Sa valeur normale est d'environ 3,2 litres. Cette évaluation est pratiquement indépendante de la taille du sujet, c'est pourquoi on emploie cet index plutôt que la valeur absolue du débit cardiaque. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Indice de régulation et d'équilibre cardiaque autonome** = Indices de mesure de l'équilibre autonome. « Les mesures de contrôle cardiaque P (variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) à haute fréquence) et S (période de pré-éjection) <permettent la> mesure de **l'équilibre cardiaque autonome (CAB)** comme la différence entre l'indice P normalisé moins l'indice S, et une mesure de la **régulation cardiaque autonome (CAR)** comme l'indice P normalisé plus l'indice S. », *tiré de Cardiac Autonomic Balance vs. Cardiac Regulatory Capacity (Berntson, 2013)*
- **Infectiosité** = « Caractère de ce qui est infectieux : degré d'infectiosité. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Insécurité alimentaire** = « Une personne est en situation d'insécurité alimentaire lorsqu'elle n'a pas un accès régulier à suffisamment d'aliments sains et nutritifs pour une croissance et un développement normaux et une vie active et saine. Cela peut être dû à l'indisponibilité de nourriture et/ou au manque de ressources pour se procurer de la

nourriture. L'insécurité alimentaire peut être ressentie à différents niveaux de gravité. L'insécurité alimentaire grave est l'un des extrêmes de l'échelle, mais même une insécurité alimentaire modérée est préoccupante. Pour ceux qui souffrent d'insécurité alimentaire modérée, l'accès à la nourriture est incertain. Ils devront peut-être sacrifier d'autres besoins fondamentaux, simplement pour pouvoir manger. Quand ils peuvent manger, ils consomment en général les aliments les plus facilement disponibles ou les moins chers, qui ne sont pas forcément les plus nutritifs. L'augmentation de l'obésité et d'autres formes de malnutrition résultent en partie de ce phénomène. Les aliments hautement transformés riches en énergie, en gras saturés, en sucre et en sel sont souvent moins chers et plus faciles à trouver que les fruits et les légumes frais. Manger ce type d'aliments peut permettre de satisfaire les besoins quotidiens en calories. Mais ces personnes peuvent manquer des nutriments essentiels pour maintenir un bon fonctionnement de leur organisme et un corps en bonne santé. De plus, le stress de vivre avec un accès incertain à la nourriture et des périodes sans nourriture peut entraîner des changements physiologiques qui peuvent contribuer au surpoids et à l'obésité. Les enfants confrontés aujourd'hui à la faim, à l'insécurité alimentaire et à la sous-nutrition risquent davantage de souffrir de surpoids, d'obésité et de maladies chroniques comme le diabète plus tard dans leur vie. Dans de nombreux pays, la sous-nutrition et l'obésité coexistent et les deux peuvent être des conséquences de l'insécurité alimentaire. », *définition FAO (ONU)*

- **Insécurité hydrique** = La sécurité hydrique est définie comme « la capacité d'une population à préserver l'accès à des quantités adéquates d'une eau de qualité acceptable pour assurer des moyens de subsistance, un bien-être humain et un développement socio-économique durable, protéger contre la pollution transmise par l'eau et les catastrophes liées à l'eau et préserver les écosystèmes dans un climat de paix et de stabilité politique. Il y a insécurité hydrique quand un de ces besoins, ou tous, ne peuvent être satisfaits. La demande en eau continue d'augmenter considérablement à mesure que les ressources diminuent. En plus de l'accroissement rapide de la population, de l'urbanisation et de l'utilisation non rationnelle et de la mauvaise gestion de l'eau, les changements climatiques et les phénomènes météorologiques extrêmes réduisent les quantités d'eau salubre disponibles, ce qui aggrave encore le stress hydrique. D'après un rapport publié par l'UNICEF en 2017, d'ici à 2040, près d'un enfant sur quatre dans le monde vivra dans des zones où le stress hydrique sera extrêmement élevé. Si les effets de la pénurie d'eau

peuvent être ressentis par tous, ce sont les enfants les plus vulnérables qui souffrent le plus. Les enfants et les familles vivant dans des communautés vulnérables paient un double tribut : ils font face à d'importantes pénuries en eau tout en ayant le moins de services nécessaires à son utilisation. Leur accès à l'eau en quantité suffisante est donc particulièrement à la merci des chocs climatiques et des phénomènes météorologiques extrêmes. », *définition UNICEF (18/03/21)*

- **Invasion trophoblastique** = « Dès trois semaines après la fécondation, l'unité structurale et fonctionnelle du placenta humain, la villosité chorionale, est en place dans sa structure définitive. Cette villosité est formée par un axe mésenchymateux où se développent par une angiogenèse et une vasculogénèse intenses les vaisseaux fœtaux, elle est bordée par le trophoblaste. Elle est soit ancrée dans l'utérus maternel, soit flottante dans la chambre intervillieuse. Au sein de cette villosité, le trophoblaste se différencie suivant deux voies : le trophoblaste extravillieux au contact de la muqueuse utérine qui assure l'ancrage du placenta et le trophoblaste villositaire recouvrant l'arbre villositaire, siège des échanges fœto-maternels et des fonctions endocrines placentaires. Le trophoblaste extravillieux est invasif et pénètre profondément dans la muqueuse utérine {...} Puis ils perdent leur caractère prolifératif et vont migrer et envahir l'endomètre maternel {...}. Mais surtout les cytotrophoblastes extravillieux envahissent par voie endo et périvasculaire les artères spiralées utérines dans leur tiers supérieur. Ainsi se forment des bouchons trophoblastiques obturant ces artères spiralées utérines et jouant un rôle fondamental. {...} Cette invasion trophoblastique artérielle est essentielle, car elle permet de plus la transformation de la tunique élastique artérielle en une paroi fibreuse atone n'offrant que peu de résistance au flux sanguin maternel. Ainsi après disparition progressive des bouchons trophoblastiques, l'arrivée du sang maternel dans la chambre intervillieuse se fait sans résistance. », *définition Académie Nationale de Médecine : La différenciation du trophoblaste humain, 2009*
- **Jonctions cellulaires serrées** = « Les jonctions intercellulaires sont des régions spécialisées de la membrane plasmique qui permettent l'attachement des cellules entre elles et la matrice extracellulaire (la lame basale). Elles permettent de former des tissus et leur confèrent une fonction. Les jonctions intercellulaires diffèrent en fonction de leur forme, de leur fonction et de la largeur de l'espace intercellulaire. Les <jonctions serrées ou étroites (*Tight jonction*) sont des> jonctions étanches et imperméables : les feuilletts

externes des deux membranes sont jointifs établissant un contact si étroit qu'il obture complètement l'espace intercellulaire et empêche le passage de toute substance. », *définition TD Biologie cellulaire de l'Université Frères Mentouri Constantine 1, 2019*

- **Maximum Thermique Critique** = Concept de « *critical thermal maximum* (CT_{max}) », degré d'élévation maximal toléré défini chez l'homme lorsque la température corporelle centrale atteint 42°C durant 1 à 8h. « Maximum thermique critique, souvent défini par la température (supérieure) à laquelle l'activité coordonnée est perdue ; une mesure couramment utilisée de la tolérance à la chaleur, et qui constitue la base de nombreuses évaluations de la tolérance au réchauffement » », *définition Science Direct (Diamond et al. 2018)*
- **Microcéphalie** = « Développement anormalement petit du crâne, lié à une craniosténose ou à un arrêt du développement du cerveau, c'est-à-dire à une micro-encéphalie. En cas de microcéphalie par micro-encéphalie, le crâne est petit, non déformé, et contraste avec une face de volume normal. Le retard mental est important, mais il n'existe ni troubles sensoriels ni hypertension intracrânienne, ce qui le distingue de la craniosténose. La microcéphalie peut être secondaire à une embryopathie (rubéole, cytomégalovirose, toxoplasmose, herpès virose, infection par le virus Zika, substance toxique) ou primitive. {...} Pour affirmer la microcéphalie, il est nécessaire de constater que le crâne ou l'encéphale sont inférieurs à trois déviations standard en dessous de la moyenne correspondant au sexe et à l'âge du nourrisson. La micro-encéphalie ne constitue pas en elle-même une entité pathologique, mais représente l'expression d'une anomalie associée (défaut de migration, holoprosencéphalie, agénésie du corps calleux). Elle peut être observée chez des individus à quotient intellectuel normal. La réduction de taille, habituellement homogène, peut, dans certains cas cependant, prédominer sur les lobes frontaux et temporaux. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Moisissures** = « Champignon filamenteux habituellement saprophyte. Parasites opportunistes, les moisissures sont responsables de diverses affections, particulièrement chez les malades immunodéprimés. Plusieurs moisissures ont un rôle important en pathologie humaine. Elles appartiennent notamment aux genres *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Sedosporium*, *Alternaria*, *Rhizopus* et *Mucor*. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Morbi-Mortalité** = On parle de **Morbidité** d'une pathologie définit comme la « fréquence d'une maladie chez un individu ou un groupe d'individus exprimée en termes de prévalence par rapport à une population ou en termes d'incidence dans un temps donné,

ordinairement un an. » Et de **Mortalité** « au sein d'une population, nombre de morts imputable à une affection ou à toute autre cause pendant un temps donné (incidence) ou pour tout le groupe à un moment donné (prévalence). Le taux de mortalité est le rapport dont le numérateur est le nombre de décès dans la population donnée et le dénominateur l'effectif de cette population. L'incidence globale de la mortalité dans la population s'exprime en nombre de décès pour 1000 habitants et par an. », *définition Académie de Médecine 2020*

- **Morphogénèse** = « Ensemble des lois qui déterminent la forme des tissus, des organes et des êtres au cours de leur évolution. Chez l'Homme, les phénomènes morphogénétiques interviennent pour délimiter, modeler et donner forme humaine au disque embryonnaire issu de la gastrulation. Elle est achevée à la fin du second mois ; l'embryon devient alors un fœtus. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Mycotoxines** = « Toxine élaborée par des micromycètes développés sur des aliments, par exemple l'aflatoxine B1 d'*Aspergillus flavus* qui se développe sur diverses céréales. Parmi les nombreuses autres mycotoxines, on peut citer : les anthraquinones, le trichotécène, les ochratoxines, la patuline, sécrétés par des *Aspergillus*, des *Penicilliums* ou par d'autres micromycètes (*Fusarium*, *Pithomyces*, *Mucor*, etc.). », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Métaborécepteur** = Il s'agit d'un type de chimiorécepteur c'est-à-dire un « récepteur sensible aux variations de teneur d'une substance chimique dans le milieu ambiant. Il est situé sur le domaine superficiel de la membrane d'une cellule capable de fixer un ligand chimique et de transmettre un message à l'intérieur de la cellule. » (*Définition Académie de Médecine 2020*) Dans le cas du métaborécepteur, il répond aux produits métaboliques générés par l'exercice musculaire.
- **Naissance prématurée** = « Enfant né entre 22 et 37 semaines d'aménorrhée révolues. Avant 33 semaines on parle de grand prématuré ou prématurissime. La prématurité expose <à des> risques de maladie {...}, et aux retards psychomoteurs ultérieurs. Plus la naissance est prématurée, plus ces risques sont grands. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Neurone catécholaminergique** = « Un neurone génère et propage un potentiel d'action le long de son axone, puis transmet ce signal à travers une synapse en libérant des neurotransmetteurs, lesquels déclenchent une réaction dans un autre neurone ou une cellule effectrice (p. ex., cellules musculaires, la plupart des cellules exocrines et endocrines). Les neurotransmetteurs permettent aux neurones de communiquer entre

eux. Les neurotransmetteurs libérés se lient aux récepteurs d'un autre neurone. Les neurones qui libèrent des neurotransmetteurs sont appelés neurones présynaptiques. Les neurones qui reçoivent des signaux de neurotransmetteurs sont appelés neurones postsynaptiques. Le signal peut stimuler ou inhiber la cellule cible, en fonction du neurotransmetteur et du récepteur impliqués. » (*définition MSD Manuel*) Le terme catécholamine est un terme générique désignant une structure chimique associée à 3 neurotransmetteurs dans le corps humain : l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine.

- **Néphrite tubulo-interstitielle aiguë et chronique** = « La néphrite tubulo-interstitielle est une lésion primitive des tubules rénaux et de l'interstitium qui induit une réduction de la fonction rénale. La forme aiguë est le plus souvent due à des réactions allergiques aux médicaments ou à des infections. La forme chronique est associée à un ensemble de causes diverses, dont des maladies génétiques ou métaboliques, les uropathies obstructives et l'exposition chronique à des toxines environnementales ou à certains médicaments et plantes. Le diagnostic est posé par l'anamnèse et l'analyse d'urine, et est confirmé par la biopsie rénale. Le traitement et le pronostic varient selon l'étiologie, et la réversibilité potentielle de la maladie au moment du diagnostic. », *définition MSD Manuel*
- **Néphrolithiase** = ou lithiase urinaire se définit comme la « présence de calculs dans la voie excrétrice urinaire. Selon la localisation des calculs, on parle de lithiase rénale, calicelle, pyélique, urétérale, vésicale, urétrale, prostatique. La nature chimique est diverse : calcique (phosphatique ou oxalique), urique, cystinique, xanthique, médicamenteuse. Les lithiases dites "mixtes" sont fréquentes. », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Obésogène** = Se dit d'une substance, de comportements ou d'environnements qui favorisent l'obésité.
- **Oligurie** = « Diminution du volume urinaire émis par unité de temps », *définition Académie de Médecine 2020*
- **Pandémie** = « une infection qui part d'une zone localisée puis s'étend au monde entier est définie comme une pandémie. » (*Définition Ameli*). « On parle de pandémie lorsqu'une maladie se propage à travers les pays ou les continents à un rythme rapide, avec de nouveaux cas signalés chaque jour. De nos jours, les pandémies sont plus susceptibles de survenir en raison de la multiplication des voyages internationaux. En raison de l'urbanisation croissante, de nombreuses personnes vivent également dans des villes densément peuplées, ce qui peut accroître la transmission rapide des virus et des

maladies. Il est important de noter que ces termes ne décrivent pas la gravité d'une maladie, mais plutôt sa prévalence. », *Définition Public Health Ontario 2022*

- **Paralysie Flasque Aiguë (PFA) et Syndrome de Guillain Barré** = « La **paralysie flasque aiguë (PFA)** est un syndrome clinique rare défini comme l'apparition subite d'une faiblesse musculaire ou d'une paralysie ayant de nombreuses causes infectieuses ou non, y compris le poliovirus. » (*Définition Public Health Ontario*) Quant au « **syndrome de Guillain-Barré**, <il s'agit d'une> polynévrite inflammatoire aiguë, qui en général progresse rapidement, mais est auto limitée, caractérisée par une faiblesse musculaire et une hypoesthésie distale modérée. On pense que son origine est auto-immune. Le diagnostic est clinique. La paralysie flasque prédomine chez la plupart des patients qui ont un syndrome de Guillain-Barré ; elle est toujours plus importante que l'anomalie sensitive et peut être davantage marquée proximale. », *définition MSD Manuel*
- **Parasitémie et Virémie** = « Présence permanente ou temporaire de **virus** dans le sang. C'est le cas, en particulier, des virus habituellement transmis par des arthropodes hématophages (arbovirus) qui leur servent de vecteurs. Dans ce cas, le titre de la virémie doit être suffisamment élevé pour permettre l'infection du vecteur (en fonction de la réceptivité de celui-ci). Plus la virémie sera longue, plus grand sera le nombre d'arthropodes qui s'infecteront sur l'individu virémique. » De manière similaire, la **parasitémie** est la « présence, permanente ou temporaire, d'un parasite dans le sang. De nombreuses espèces parasitaires peuvent se trouver dans le sang de leur hôte ; il peut s'agir de champignons (levures par ex.), de protozoaires (Plasmodium, trypanosomes ...), d'helminthes (schistosomes, microfilaires ...). », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Pathogène TORCH** = « Les infections congénitales sont causées par différents agents pathogènes transmissibles de la mère au bébé. Ces infections n'entraînent que peu ou pas de symptômes chez les adultes en bonne santé, mais peuvent nuire gravement aux fœtus et nouveau-nés. Ainsi, le dépistage de ces agents pathogènes peut contribuer à réduire le risque de décès du fœtus et les effets indésirables susceptibles de menacer le pronostic vital. L'acronyme TORCH désigne un groupe d'infections transmissibles de la mère au bébé durant la grossesse, l'accouchement, ou peu de temps après, dont voici la liste : Toxoplasma gondii, rubéole, cytomégalovirus (CMV), virus de l'herpès (VHS) et autres infections telles que la syphilis », *Définition Abbott Core Laboratory*

- **Pergélisol (*permafrost*)**= « Sol (sol proprement dit ou roche, y compris la glace et les substances organiques) dont la température reste égale ou inférieure à 0 °C pendant au moins deux années consécutives. Le pergélisol de surface est une notion à laquelle se réfèrent souvent les applications des modèles climatiques et qui correspond à la couche du pergélisol proche de la surface du sol (généralement jusqu'à 3,5 m de profondeur). Dans les études de modélisation, la présence de pergélisol de surface est établie habituellement à partir de moyennes climatiques sur 20 ou 30 ans, ce qui diffère de la définition usuelle du pergélisol. En un lieu donné, le pergélisol peut disparaître en surface, mais persister longtemps en profondeur. », *Définition GIEC 2013 : Glossaire*
- **Période extrinsèque d'incubation** = « Temps qui s'écoule pour que l'agent pathogène que le vecteur héberge atteigne le stade infectant. S'oppose à l'incubation (intrinsèque) qui a lieu chez l'humain ou chez l'hôte définitif. » (*Définition Grand dictionnaire terminologique OQLF*)
En d'autres termes, c'est le temps nécessaire aux moustiques infectés pour devenir infectieux.
- **Plantes anémophiles** = « Se dit d'une plante dont le pollen, abondant, est dispersé par le vent. À ce terme s'oppose celui d'entomophile, qui se dit d'une plante fécondée par les insectes. Les pollens anémophiles sont plus allergisants que les entomophiles. », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Polluants** : Parmi les différents polluants surveillés on distingue :
 - **Les particules ou poussières en suspension** parmi lesquelles on distingue : les **particules primaires**, directement émises dans l'atmosphère. Elles sont majoritairement issues de toutes les combustions incomplètes liées aux activités industrielles ou domestiques, ainsi qu'aux transports. Elles sont aussi émises par l'agriculture (épandage, travail du sol, etc.). Elles peuvent également être d'origine naturelle (érosion des sols, pollens, feux de biomasse, etc.). Les **particules secondaires**, formées dans l'atmosphère suite à des réactions physico-chimiques pouvant impliquer le dioxyde de soufre (SO₂), les oxydes d'azote (NO_x) ou les composés organiques volatils (COV), voire des particules primaires. Les particules sont classées en fonction de leur taille :
 - **PM₁₀** : particules de diamètre inférieur à 10 micromètres. Elles sont retenues au niveau du nez et des voies aériennes supérieures ;

- **PM_{2,5}** : particules de diamètre inférieur à 2,5 micromètres. Elles pénètrent profondément dans l'appareil respiratoire jusqu'aux alvéoles pulmonaires et peuvent passer dans la circulation sanguine.
- Les **oxydes d'azote** (NOx) émis lors de la combustion (chauffage, production d'électricité, moteurs thermiques des véhicules...), la chimie de l'azote (fabrication de nitrate d'ammonium...), l'utilisation de produits nitrés dans les procédés industriels (verrerie...) ou l'utilisation des engrais azotés. Les volcans et les éclairs sont aussi susceptibles de créer les conditions favorables à la formation d'oxydes d'azote. De même, les sols naturels secs peuvent émettre du monoxyde d'azote au cours du processus biologique de transformation de l'azote du sol. Une fois dans l'air, le monoxyde d'azote (NO) devient du dioxyde d'azote (NO₂), gaz irritant pour les bronches et favorisant les crises d'asthmes et les infections pulmonaires. Les personnes asthmatiques et les jeunes enfants sont plus sensibles à ce polluant. Les NOx sont également précurseurs d'autres polluants ; dans certaines conditions climatiques et d'ensoleillement, ils réagissent en particulier avec les composés organiques volatils (COV) pour conduire à la formation d'ozone troposphérique ou avec l'ammoniac (NH₃) pour conduire à la formation de particules secondaires. Les principaux effets sur l'environnement des NOx sont : l'acidification des milieux, qui peut entraîner des chutes de feuilles ou d'aiguilles, des nécroses et influencer de façon importante les milieux aquatiques ; l'eutrophisation (apport excédentaire d'azote dans les milieux naturels et notamment les sols) qui conduit à une réduction de la biodiversité.
- **Le dioxyde de soufre** est produit à partir de la combustion d'énergies fossiles (fioul, charbon, lignite, gazole, etc.). Quelques procédés industriels émettent également des oxydes de soufre (production d'acide sulfurique, production de pâte à papier, raffinage du pétrole, etc.). Ils peuvent également être émis par la nature (volcans). Ce polluant provoque une irritation des muqueuses, de la peau et des voies respiratoires (toux, gêne respiratoire, troubles asthmatiques). Il favorise également les pluies acides et dégrade la pierre. C'est également un précurseur de particules secondaires en se combinant, sous certaines conditions, avec les NOx.
- **Les composés organiques volatils (C.O.V.)** constituent une famille très large de produits comme le benzène, l'acétone, le perchloroéthylène... qui se trouvent à

l'état de gaz ou s'évaporent facilement dans les conditions classiques de température et de pression lors de leur utilisation. Les COV peuvent provoquer des irritations, une diminution de la capacité respiratoire et des nuisances olfactives. Certains sont considérés comme cancérigènes (benzène, benzo-(a)pyrène). Ils réagissent avec d'autres polluants de l'atmosphère et sont ainsi des précurseurs d'ozone, de particules secondaires ou de gaz à effet de serre. Même si globalement les émissions de COV proviennent à 90 % de sources naturelles (plantes, certaines zones géologiques qui contiennent du charbon ou du gaz), les émissions liées aux activités humaines peuvent parfois être localement prépondérantes, en particulier dans les régions fortement industrialisées.

- **Les métaux lourds** : La plupart sont des éléments constitutifs de la croûte terrestre. Ils peuvent être mis en suspension en plus ou moins grande quantité, par exemple par érosion ou au cours d'éruptions volcaniques ou de feux de forêts. Les sources humaines sont principalement liées aux activités métallurgiques (extraction minière, aciérie, transformation manufacturière...), de combustion (production énergétique ou incinération de déchets) et aux transports, en particulier routiers. Le secteur routier a connu une diminution spectaculaire de ses émissions de plomb au cours des deux dernières décennies suite à l'interdiction des essences plombées au niveau européen. La majorité des éléments métalliques (dont Fe, Zn, Ni, As, Cr) est indispensable à faibles doses à la vie animale et végétale (leur absence entraîne des carences en oligo-éléments). Cependant, à des doses plus importantes, ils peuvent se révéler très nocifs. D'autres éléments (Pb, Cd, Hg) n'ont aucun effet bénéfique et sont seulement préjudiciables à la vie. Les métaux lourds peuvent être inhalés ou ingérés. Ils s'accumulent dans les organismes vivants et ont des effets toxiques à court et long termes. Chez l'homme, ils peuvent affecter le système nerveux, les fonctions rénales, hépatiques, respiratoires... Certains, comme le cadmium, l'arsenic, le nickel et le chrome hexavalent sont cancérigènes.
- **L'ozone (O₃)** est un gaz indispensable à la vie terrestre. Naturellement présent dans l'atmosphère, il forme une couche dans la stratosphère (de 12 à 50 km au-dessus du sol), qui protège des rayons ultraviolets (plus de 97 % des rayons ultraviolets sont interceptés par cette couche). Dans les basses couches de l'atmosphère (troposphère, de 0 à 12 km au-dessus du sol), l'ozone est en revanche

un polluant atmosphérique nocif pour la santé humaine, les animaux et les végétaux, à cause de son caractère oxydant. L'ozone est un polluant secondaire, résultant de transformations photochimiques complexes entre certains polluants comme les oxydes d'azote (NOx), le monoxyde de carbone et les composés organiques volatils (COV). Il est irritant pour l'appareil respiratoire et les yeux et s'associe à l'augmentation du taux de mortalité durant les épisodes de pollution. Il affecte les végétaux et réduit le rendement des cultures par une perturbation de la photosynthèse. Il contribue à l'effet de serre et à l'oxydation de certains matériaux comme les textiles ou le caoutchouc. Les épisodes de pollution à l'ozone surviennent principalement durant l'été, lors de situations anticycloniques calmes, ensoleillées et chaudes, avec peu ou pas de vent. Les périodes de canicule sont donc propices à l'apparition de tels épisodes.

- **Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)** sont issus des combustions incomplètes, de l'utilisation de solvants, de dégraissants, et de produits de remplissage des réservoirs d'automobiles, de citernes, etc. Ils provoquent des irritations, une diminution de la capacité respiratoire et des nuisances olfactives, certains sont considérés comme cancérogènes (benzène, benzo-(a)pyrène). Ils ont un rôle de précurseur dans la formation de l'ozone.

L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES) préconise la mise en place d'une surveillance réglementaire pour treize nouvelles substances. Ces polluants comprennent : des métaux (manganèse, cuivre, vanadium, cobalt, antimoine), des gaz (sulfure d'hydrogène, acrylonitrile, 1,1-2-trichloroéthane, trichloréthylène) et des particules (particules ultrafines et carbone suie), avec une recommandation de surveillance accrue pour le 1,3-butadiène, les particules ultrafines et le carbone suie. », *Définition DREAL PACA 2019*

- **Pollution atmosphérique** = « On appelle pollution de l'air un ensemble de gaz et de particules en suspension présents dans l'air (intérieur ou extérieur) dont les niveaux de concentration varient en fonction des émissions et des conditions météorologiques, et qui sont nuisibles pour la santé et l'environnement. La loi sur l'air de 1996 en propose la définition suivante : "Constitue une pollution atmosphérique [...] l'introduction par l'homme, directement ou indirectement, dans l'atmosphère et les espaces clos, de substances ayant des conséquences préjudiciables de nature à mettre en danger la santé

humaine, à nuire aux ressources biologiques et aux écosystèmes, à influencer sur les changements climatiques, à détériorer les biens matériels, à provoquer des nuisances olfactives excessives. Certaines d'entre elles sont naturelles : les pollens, les poussières du désert, et les poussières et gaz rejetés par les volcans lors des éruptions notamment. D'autres, appelées anthropiques, résultent de l'activité humaine. Les polluants d'origine anthropique peuvent être : primaires (directement issus des sources de pollution par exemple les oxydes d'azote, le dioxyde de soufre, les composés organiques volatils, les hydrocarbures, et certains métaux) ou secondaires (créés dans l'atmosphère via des réactions chimiques entre des polluants notamment l'ozone, le dioxyde d'azote, les particules ultrafines ...). Les particules en suspension dans l'air (PM₁₀ et PM_{2.5} en fonction de leur taille) constituent une catégorie générique qui comprend des particules primaires et des particules secondaires. », *Définition Santé Publique France*

- **Postcharge** = « Un des facteurs essentiels de la performance hémodynamique du cœur, la postcharge est déterminée par la pression aortique au moment de l'évacuation systolique. C'est un des trois facteurs importants de la performance hémodynamique du cœur, avec la précharge et la contractilité myocardique. », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Prick Test** = « Test cutané d'allergie immédiate introduisant dans les téguments une dose minime d'allergène. Le test est positif si l'on observe, dans les minutes qui suivent, une réaction locale urticarienne. », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Pro-apoptotique** = Qui favorise l'apoptose, défini comme un « processus de mort cellulaire « naturelle », sans réaction inflammatoire, caractérisée par une fragmentation de l'ADN et une condensation de la chromatine. La cellule participe activement à sa propre destruction. C'est un mode de régulation du nombre de cellules d'un tissu normal, un moyen d'élimination de certaines cellules indésirables, notamment au cours du développement. Au début de l'apoptose, la cellule se détache des cellules voisines puis se désintègre de façon ordonnée. », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Progéniteurs** = « Stade ultime de différenciation des **cellules-souches** hématopoïétiques engagées de façon irréversible dans une lignée. Les progéniteurs existent chez l'Homme dans la moelle et dans le sang. Leur prolifération et leur maturation sont régies par des interactions cellulaires et des facteurs de croissance. », *Définition Académie de Médecine 2020*

- **Protéines de choc thermique (*Heat Shock Protein*)** = « Les protéines de choc thermique sont une famille de protéines chaperons qui sont produites par les cellules en réponse à une exposition à des conditions de stress. Elles ont d'abord été décrites par Alfred Tissières en relation avec les chocs thermiques {...}. Cependant, elles sont exprimées également lors d'autres types de stress cellulaires, dont l'exposition au froid, aux rayons UV et lors de la cicatrisation des plaies ou du remodelage tissulaire. Plusieurs membres de ce groupe assurent une fonction de chaperon moléculaire par stabilisation des nouvelles protéines pour assurer un pliage tridimensionnel correct ou en aidant à replier les protéines qui ont subi un stress cellulaire. Cette expression accrue est la conséquence d'une activation transcriptionnelle régulée. Les fortes augmentations de synthèse des protéines du choc thermique est un élément clé de la réponse au choc thermique et sont induites principalement par le facteur de transcription Heat Shock Factor (ou HSF). Les HSF se retrouvent dans pratiquement tous les organismes vivants, des bactéries aux humains. », *Définition Wikipédia*
- **Prévalence** = « En épidémiologie, nombre total de cas d'une maladie donnée ou de tout autre évènement (accident, etc.) existant dans une population déterminée, sans distinction entre les cas nouveaux et les cas anciens, au cours d'une période de temps définie ou à un instant défini. », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Prééclampsie** = Hypertension artérielle gravidique associée à au moins une des conditions suivantes à ou après 20 semaines de gestation : protéinurie, preuve d'un autre dysfonctionnement d'organe maternel et dysfonctionnement utéroplacentaire
- **Projection climatique** = « Simulation de la réponse du système climatique à un scénario futur d'émissions ou de concentration de gaz à effet de serre et d'aérosols, obtenue généralement à l'aide de modèles climatiques. Les projections climatiques se distinguent des prévisions climatiques par le fait qu'elles sont fonction des scénarios d'émissions, de concentration ou de forçage radiatif utilisés, qui reposent sur des hypothèses concernant, par exemple, l'évolution socio-économique (*cf Trajectoire socio-économique*) et technologique à venir, ces hypothèses pouvant se réaliser ou non. Le **scénario climatique** est quant à lui une représentation vraisemblable et souvent simplifiée du climat futur, fondé sur un ensemble intrinsèquement cohérent de relations climatologiques et établi expressément pour déterminer les conséquences possibles des changements climatiques

anthropiques, qui sert souvent à alimenter les modèles d'impact.», *Définition GIEC 2013 : Glossaire*

- **Puits de carbone** = « Tout processus, activité ou mécanisme qui élimine de l'atmosphère un gaz à effet de serre, un aérosol ou un précurseur de gaz à effet de serre ou d'aérosol. Dans notre cas le dioxyde de carbone. », *Définition GIEC 2013 : Glossaire*
- **R₀ ou nombre de reproduction de base** = « indique le nombre moyen de nouveaux cas d'une maladie qu'une seule personne infectée et contagieuse va générer en moyenne dans une population sans aucune immunité. Le R₀ dépend principalement de 3 facteurs : la durée de contagiosité après infection, la probabilité d'une infection après contact avec une personne infectée et une personne susceptible et la fréquence des contacts humains. Plus ces 3 facteurs sont élevés, plus le R₀ sera important. Si celui-ci reste inférieur à 1, l'agent pathogène infectera moins d'une personne en moyenne par cas, et finira par disparaître. En revanche, si le R₀ est supérieur à 1, cela signifie que le pathogène réussira à infecter davantage d'hôtes, provoquant une épidémie. », *Définition Le Monde 2020*
- **Ratio FEV1/FVC** = Rapport définissant l'indice de Tiffeneau, « parfois exprimé en pourcentage, du volume expiratoire maximal par seconde sur la capacité vitale (volume maximal que le sujet peut inspirer après une expiration maximale), utilisé pour évaluer le degré d'obstruction bronchique. Il se calcule d'après les résultats de la spirométrie. Sa valeur normale est d'environ 0,75 (soit 75 %). Un abaissement net de ce rapport, au-dessous de 0,65, révèle un trouble respiratoire de type obstructif (dû à une diminution du calibre des bronches). », *Définition Larousse Médical*
- **Retard de croissance Intra-Utérin** = « Anomalie de la croissance du fœtus qui se traduit par un poids de naissance inférieur à ce qu'il devrait être pour l'âge gestationnel. Il peut être dû à une diminution du débit utéroplacentaire au cours d'un syndrome vasculo-rénal, à une lésion placentaire vasculaire ou tumorale, un chorio-angiome, à une anomalie funiculaire, une insertion vélamenteuse du cordon, une artère ombilicale unique, ou à un déséquilibre circulatoire entre deux jumeaux, à un état de malnutrition ou à une cardiopathie cyanogène maternelle. Il est alors dysharmonieux, affectant le tronc et les membres, respectant la tête. Il peut aussi être secondaire à une embryofœtopathie virale (la rubéole, l'herpès, le cytomégalovirus, le parvovirus) ou parasitaire (la toxoplasmose), ou toxique (l'alcool ou le tabac) ou tératogène ou enfin malformative, chromosomique ou génétique. Il est alors harmonieux, affectant en même temps le tronc, les membres et la

tête. Le diagnostic est suspecté par la mesure de la hauteur utérine et confirmé par des mesures biométriques échographiques. La gravité de la souffrance fœtale chronique est attestée par l'augmentation de la résistance vasculaire ombilicale mesurée en vélocimétrie Doppler, et les ralentissements tardifs à l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal. En l'absence de traitement médical efficace, il nécessite souvent une interruption prématurée de la grossesse. », *Définition Académie de Médecine 2020*

- **Rhabdomyolyse** = « Syndrome de destruction des fibres musculaires striées, caractérisé par la libération dans le sang des composants des cellules musculaires, notamment de la myoglobine, de potassium et d'enzymes (créatine-phosphokinase, etc.). Toute rhabdomyolyse peut se compliquer d'insuffisance rénale aiguë par cristallisation de myoglobine dans les tubules rénaux, si l'urine est acide. », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Risque Relatif / Odds Ratio** = « En statistique, <l'**odds ratio** ou rapport de cote (OR)> rapport de probabilité utilisé pour permettre de mesurer le risque qu'un événement, par exemple une maladie, arrivant à un groupe A frappe également un groupe B. L'odds ratio égal à 1 signifie l'absence d'effet, inférieur à 1 traduit un effet bénéfique et supérieur à 1 caractérise un effet délétère. Plus il est éloigné de 1, plus l'effet est important. » Concernant le **Risque Relatif**, il s'agit du « rapport du risque de survenue d'un événement (par exemple une maladie) chez des sujets exposés à un ou plusieurs facteurs de risque, au risque de survenue du même événement chez des sujets témoins non exposés. Le plus souvent, le risque relatif est le rapport des taux d'incidences cumulatives chez les exposés par rapport aux non-exposés (ratio des risques). Il ne peut être directement calculé que dans les enquêtes rétrospectives (cas-témoins), le risque relatif peut être estimé par le « *odds ratio* » lorsque la prévalence de la maladie est faible (inférieure à 5%) dans la population. » », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Sarcomères** = « Unité de contraction correspondant à un segment de myofibrille compris entre deux stries Z, qui comprend à ses deux extrémités une partie claire correspondant à des filaments fins d'actine et au centre à des filaments épais A de myosine. Lors de la contraction, selon la théorie du glissement filamentaire, les filaments fins et épais glissent les uns sur les autres et provoquent un raccourcissement du sarcomère sur toute sa longueur. », *Définition Académie de Médecine 2020*

- **Glomérulosclérose** = « La glomérulosclérose segmentaire et focale est une sclérose mésangiale épars (segmentaire) qui commence au niveau de quelques glomérules (focaux) et finit par concerner tous les glomérules. Elle est le plus souvent idiopathique, mais peut être secondaire à l'utilisation d'héroïne ou d'autres drogues, à une infection par le VIH, à une obésité, à une drépanocytose, à une embolie artérielle ou à une perte de néphrons (p. ex., dans la néphropathie du reflux ou la néphrectomie subtotale ou une dysgénésie rénale). Elle se manifeste principalement chez l'adolescent, mais également chez l'adulte jeune et d'âge moyen. Ses manifestations consistent en l'installation insidieuse d'une protéinurie, d'une petite hématurie, d'une HTA et d'une urémie. Le diagnostic est confirmé par la biopsie rénale. », *Définition MSD Manuel*
- **Synapse Immunologique** = « Région de contact entre cellule présentatrice d'antigène (CPA) et lymphocyte. Cette région comprend des protéines membranaires appartenant les unes à la CPA, les autres au lymphocyte. Le cœur de la synapse immunologique est formé côté CPA par une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) porteuse d'un polypeptide antigénique, côté lymphocyte T par une molécule réceptrice d'antigène ou TCR (*T cell receptor*) spécifique pour le polypeptide et capable de réagir avec lui, donc de le reconnaître (premier signal). Autour de ce site central sont groupées des molécules membranaires appartenant les unes au lymphocyte T (CD2, CD3, CD154, CD28, CD152, LFA1, CD40L...), les autres à la CPA et réagissant avec les premières (respectivement LFA3 avec CD2 et CD3, CD40 avec CD154, CD80 et CD86 avec CD28 et CD152, ICAM1 avec LFA1, CD40 avec CD40L ...) ; la réaction spécifique entre ces molécules de co-stimulation complète le contact entre CPA et lymphocyte T et participe à la stimulation du lymphocyte T (second signal). », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Syndrome** = « Ensemble de symptômes et signes cliniques et de modifications pathologiques, toujours associés, dont les causes ou les mécanismes peuvent être différents et qui permettent d'individualiser une affection. », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA)** = « Grave insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxémie réfractaire à l'oxygénothérapie, nécessitant une assistance respiratoire complexe et prolongée. Sous le même tableau clinique, biologique et radiologique, ce syndrome regroupe des atteintes pulmonaires comparables (œdème, dépôts fibrineux, membranes hyalines), mais relevant de causes différentes, dont il faut

exclure la bronchopathie obstructive chronique ou l'insuffisance ventriculaire gauche (Ashbaugh). Le diagnostic se fonde sur l'association de plusieurs critères : cliniques (cyanose, tachypnée, tachycardie) ; radiographiques (opacités bilatérales interstitielles et alvéolaires) ; biologiques ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$ à l'air, elle peut descendre jusqu'à 30 mm Hg) et fonctionnels (l'inhalation d' O_2 n'entraîne qu'une faible élévation de la PaO_2). Il peut exister une hypocapnie et parfois une acidose associée, la pression capillaire pulmonaire est normale ou basse ($< 12 \text{ mm Hg}$) après débranchement du respirateur. La capacité vitale est diminuée ainsi que la capacité résiduelle fonctionnelle, le volume de fermeture est augmenté, la compliance est diminuée et les boucles volume-pression sont très perturbées. La mortalité élevée (45% chez l'adulte de moins de 65 ans) devient très grande en cas de défaillance multiviscérale. », *Définition Académie de Médecine 2020*

- **Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SIRS)** = « Réponse inflammatoire non spécifique de l'organisme à la libération des médiateurs, qu'il y ait ou non infection. Selon les critères de consensus adoptés par la Chest Society et la Critical Care Society (1991), en dehors de toute autre cause (par ex. chimiothérapie), le patient doit présenter deux, au moins, des manifestations d'apparition récente et d'évolution aiguë telles que : hyper- ou hypothermie (température $> 38^\circ\text{C}$ ou $< 36^\circ\text{C}$), tachycardie (fréquence cardiaque $> 90 / \text{min}$), tachypnée (fréquence ventilatoire $> 20 / \text{min}$) ou hypocapnie ($\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm de Hg}$) et hyperleucocytose ou présence de 10% de formes immatures. », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone** = « Le système rénine-angiotensine-aldostérone est une cascade de réactions permettant de réguler la pression artérielle. Lorsque la pression artérielle baisse (systolique, à 100 mm Hg ou moins), les reins libèrent une enzyme, la rénine, dans la circulation sanguine. La rénine clive l'angiotensinogène, une grosse protéine circulant dans le sang, en plusieurs fragments. L'un de ces fragments est l'angiotensine I. L'angiotensine I est relativement inactive et est fragmentée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'un de ces fragments est l'angiotensine II, une hormone très active. L'angiotensine II provoque la constriction des parois musculaires des petites artères (artérioles), augmentant ainsi la pression artérielle. L'angiotensine II déclenche également la sécrétion d'une hormone, l'aldostérone, par les glandes surrénales, et de la vasopressine (hormone antidiurétique) par l'hypophyse. L'aldostérone et la vasopressine provoquent une rétention de sodium (sel) par les reins.

L'aldostérone provoque également l'excrétion de potassium par les reins. Le sodium provoque une rétention aqueuse, augmentant ainsi le volume sanguin et la pression artérielle. », *Définition MSD Manuel*

- **Séroprévalence** = « Nombre d'individus chez qui on a détecté des anticorps spécifiques à un agent pathogène responsable d'une maladie infectieuse, dans une population donnée et pendant une période de temps déterminée ou à un moment particulier de cette période de temps déterminée. », *Définition Grand dictionnaire terminologique OQLF*
- **Taux de fibrinogène** = « Le fibrinogène (ou facteur I de la coagulation) est une glycoprotéine plasmatique de haut poids moléculaire, synthétisée par le foie, de demi-vie longue de quatre à six jours. Le fibrinogène est le substrat final de la cascade de la coagulation : cette dernière aboutit à la formation de thrombine, laquelle transforme alors le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Le caillot de fibrine ainsi formé obture la brèche vasculaire, permettant l'arrêt du saignement. {...} Le taux minimal de fibrinogène pour assurer une hémostase normale est de 0,5 à 0,8 g/l. Le dosage du fibrinogène plasmatique fait partie du bilan de coagulation de première intention. Il peut être indiqué dans le bilan préopératoire, dans le bilan étiologique de syndrome hémorragique ou thrombotique et dans le bilan des facteurs de risque cardiovasculaire. », *Définition EM Consulte 2015*
- **Taux de létalité / Mortalité** = Le **taux de létalité** désigne le « nombre de morts dans une population de personnes atteintes d'une maladie rapporté à l'effectif total des malades atteints. » Quand le **taux de mortalité** le « rapport des décès d'une année à la population moyenne de cette année. », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Taux de Piqûres de Moustiques** = « Les modèles de transmission ont une longue histoire dans l'étude de la dynamique des maladies transmises par les moustiques. Le taux de piqûres de moustiques (TPM) est un paramètre important dans ces modèles, mais il est complexe d'estimer sa valeur de manière empirique. Les études de modélisation obtiennent des valeurs de taux de piqûres à partir de divers types d'études, chacune ayant ses points forts et ses limites. Ainsi, la compréhension de ces modèles d'étude et des facteurs qui contribuent aux estimations du TPM et à leur variabilité est une étape importante vers la normalisation de ces estimations. », *Définition PLOS The biting rate of Aedes aegypti and its variability : A systematic review*
- **Température moyenne de la surface terrestre** = « Estimation de la température moyenne de l'air à la surface du globe. Cependant, pour ce qui est des changements avec le temps,

seules les anomalies par rapport aux conditions climatiques normales sont utilisées, le plus souvent fondées sur la moyenne mondiale, pondérées en fonction de la surface, de l'anomalie de la température de la mer en surface et de l'anomalie de la température de l'air à la surface des terres émergées. », *Définition GIEC 2013 : Glossaire*

- **Tensioactifs pulmonaires** = ou « surfactant, surface active agent. En physiologie respiratoire, ensemble complexe de phospholipides saturés et de protéines formant un film qui tapisse les alvéoles pulmonaires et, jouant un rôle essentiel dans leur tensioactivité, les empêche d'être collabées en fin d'expiration. Apparaissant vers le sixième mois de la vie foetale, cette substance, sécrétée par les pneumocytes granuleux dits de type II, n'est produite en quantité suffisante qu'à partir de la fin du huitième mois. Elle diminue la tension superficielle quand les alvéoles se rétrécissent et l'augmente quand elles s'élargissent. {...} En l'absence de ce film, le nouveau-né, habituellement prématuré, présente une détresse respiratoire due à la formation de membranes hyalines (maladie des membranes hyalines). », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Thrombine** = « Enzyme activé de la coagulation sanguine provenant de la prothrombine : facteur II. Elle lyse le fibrinogène ou facteur I par clivage de 2 fibrinopeptides A et B en monomères de fibrine. Il s'agit de l'étape finale de la coagulation plasmatique. », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Tissu lymphoïde associé à la muqueuse (MALT)** = « Le MALT est l'ensemble des tissus lymphoïdes non encapsulés dans des organes et associés aux muqueuses. Ce système permet la protection des muqueuses, qui sont des sites stratégiques pour l'entrée des pathogènes. Les amygdales font parties du MALT, et on trouve aussi ce type de tissu dans les bronches, les intestins et le tractus uro-génital. », *Définition ENS Lyon*
- **Trajectoires socio-économiques ou SSP (*Shared Socio-economic Pathway*)** = « Les risques physiques associés au changement climatique résultent des impacts causés par les phénomènes météorologiques et climatiques dont la fréquence et l'intensité sont modifiées par le changement climatique. Ces phénomènes, dits aléas climatiques, peuvent être des événements extrêmes ou des évolutions progressives, et l'ampleur de leur évolution dépendra des émissions futures de gaz à effet de serre (GES). Lorsqu'on souhaite évaluer les risques physiques sur un site ou une organisation, il est nécessaire de qualifier la probabilité d'occurrence et l'intensité (ou gravité) de ce risque à travers trois facteurs : un facteur « aléa climatique », un facteur « exposition », et un facteur de «

vulnérabilité » à cet aléa. {...} Les chercheurs utilisent des modèles climatiques, c'est-à-dire des représentations numériques de la planète et des interactions entre ses différents réservoirs qui modulent le climat (l'atmosphère, les océans et les surfaces continentales), pour convertir les émissions de gaz à effet de serre en concentrations atmosphériques de gaz à effet de serre, et donc en réchauffement futur et paramètres climatiques associés : ce sont les projections climatiques. Les scénarios SSP (*Shared Socio-economic Pathways*) sont des narratifs, traduits en ensembles d'hypothèses socio-économiques (Population, Éducation, Urbanisation, PIB). Ces narratifs décrivent des évolutions alternatives de la société future en l'absence de changement climatique ou de politique climatique. Cinq narratifs ont été construits par le GIEC, chacun étant numéroté de 1 à 5 : Les SSP1 et SSP5 envisagent des tendances relativement optimistes pour le développement humain, avec des investissements substantiels dans l'éducation et la santé, une croissance économique rapide et des institutions qui fonctionnent bien. Cependant, le SSP5 suppose une économie à forte intensité énergétique et basée sur les combustibles fossiles, alors que la SSP1 prévoit une évolution croissante vers des pratiques durables. Les SSP3 et SSP4 envisagent des tendances de développement plus pessimistes, avec peu d'investissements dans l'éducation ou la santé, une croissance démographique rapide et des inégalités croissantes. Dans le SSP3, les pays donnent la priorité à la sécurité régionale, tandis que dans le SSP4, les grandes inégalités au sein des pays et entre pays dominant, conduisant dans les deux cas à des sociétés qui sont hautement vulnérables au changement climatique. Le scénario SSP2 envisage une trajectoire intermédiaire dans laquelle les tendances se poursuivent sans déviations substantielles. », *Définition Carbone4 – Les scénarios SSP, 2022*

- **Transfert de gène horizontal** = « La reproduction sexuée assure le transfert vertical de gènes, c'est-à-dire entre générations. Il existe cependant des transferts de gènes qualifiés d'horizontaux qui sont des processus dans lesquels un organisme intègre du matériel génétique provenant d'un autre organisme sans en être le descendant. Ces transferts se réalisent entre individus non apparentés, pouvant même appartenir à des espèces différentes. Le caractère universel de l'ADN permet ces échanges et rend possibles des modifications du phénotype chez les individus receveurs de gènes étrangers. Ces transferts de gènes ont été mis en évidence entre des populations différentes de bactéries. Les transferts horizontaux peuvent se réaliser selon des modalités de transferts variées :

transferts d'ADN libre (phénomène de transformation) ; transferts de plasmide bactérien (petite molécule d'ADN circulaire indépendante du chromosome bactérien) par « ponts cytoplasmiques » (phénomène de conjugaison) ; transferts d'ADN par l'intermédiaire d'un virus (phénomène de transduction). Ces transferts de gènes peuvent se réaliser entre de très nombreux groupes d'êtres vivants et contribuent ainsi à l'évolution des espèces. On estime aujourd'hui qu'entre 8 et 10 % du génome humain (soit environ 300 millions de nucléotides) est d'origine virale », *Définition SVT Lycée Victor Louis : la complexification des génomes*

- **Trouble oppositionnel** = « Le trouble oppositionnel avec provocation est un ensemble de comportements récurrents négatifs, provocateurs et désobéissants, souvent dirigés contre des figures d'autorité. », *Définition MSD Manuel*
- **Trouble émotionnel** = Trouble des émotions comme « les troubles de l'humeur <qui> sont constitués de périodes prolongées de tristesse excessive et/ou de joie excessive. Des troubles de l'humeur peuvent se produire chez les adultes, les adolescents et les enfants », *Définition MSD Manuel*
- **Vague de chaleur** = « Un pic de chaleur désigne un épisode bref, de 24 à 48 heures durant lequel les températures sont supérieures aux normales de saison. Une vague de chaleur désigne un épisode de températures nettement plus élevées que les normales de saison pendant plusieurs jours consécutifs. Il n'existe pas de définition universelle de la vague de chaleur. Les niveaux de température et la durée de l'épisode qui permettent de le caractériser varient selon les régions. », *Définition Météo France*
- **Vecteurs** = « Un vecteur est un arthropode, groupe comprenant les insectes et les arachnides, qui transmet un agent pathogène : un virus, une bactérie ou un parasite. Il acquiert cet agent pathogène en se nourrissant sur un hôte puis le transmet à d'autres individus. », *Définition ANSES*
- **Xénobiotiques** = « Molécule d'origine étrangère à un organisme, présente exceptionnellement dans l'organisme et qui n'est ni un substrat ni un produit habituel des réactions métaboliques. », *Définition Académie de Médecine 2020*
- **Zone endémique** = Ce dit d'une zone dans laquelle une maladie endémique sévit. « Une infection qui reste localisée géographiquement, mais qui est présente de façon permanente est appelée endémie. On parle alors de maladie endémique, comme le paludisme dans certaines régions du monde par exemple » (*Définition Ameli*), c'est-à-dire « qu'elle est constamment présente dans une région ou une population donnée. La

prévalence de la maladie reste stable et sa propagation est assez prévisible dans le temps. », *Définition Public Health Ontario 2022*

- **Zoonoses** = « Une zoonose est une maladie infectieuse qui est passée de l'animal à l'homme. Les agents pathogènes zoonotiques peuvent être d'origine bactérienne, virale ou parasitaire, ou peuvent impliquer des agents non conventionnels et se propager à l'homme par contact direct ou par les aliments, l'eau ou l'environnement. Ils représentent un problème majeur de santé publique dans le monde entier en raison de notre relation étroite avec les animaux dans différents contextes (agriculture, animaux domestiques et environnement naturel). Les zoonoses peuvent également perturber la production et le commerce des produits d'origine animale pour l'alimentation ou à d'autres fins. », *Définition WHO 2020*

INTRODUCTION

De manière récurrente, ces dernières années, on parle du « réchauffement climatique », dû à l'élévation des émissions de gaz à effet de serre* (GES), des conséquences climatiques en général, et des moyens mis en œuvre afin de les limiter. Ce sujet d'actualité, avec le temps, s'inscrit de plus en plus dans la politique à l'image des premiers sommets de la Terre organisés par l'Organisation des Nations Unies (ONU) tous les 10 ans depuis 1972. Plus récemment, on peut citer les accords de Paris sur le climat en 2015. Ou bien encore la volonté de l'Union européenne (UE) d'atteindre la « neutralité carbone » d'ici 2050, c'est-à-dire l'équilibre entre les émissions et le stockage des gaz à effet de serre. Les catastrophes naturelles défraient la chronique et chaque fois la question d'un potentiel lien entre événements extrêmes et réchauffement climatique se pose. Crues et inondations mortelles au Pakistan, « méga-feux » en Australie et au Canada, cyclones aux États-Unis, vagues de chaleur de plus en plus fréquentes dans toutes les régions du globe ... Ce sont autant de problématiques susceptibles d'avoir des conséquences sur la santé et notamment sur celle des plus fragiles : les enfants.

Depuis l'ère préindustrielle, nous sommes rentrés dans une ère parfois qualifiée « d'anthropocène » afin de désigner les impacts multiples des sociétés humaines sur l'environnement. Et s'il est vrai que l'on assiste à un réchauffement climatique associé en partie aux activités anthropiques, il serait réducteur d'aborder uniquement ce paramètre. Le réchauffement de l'atmosphère est une des problématiques du dérèglement climatique global. Mais on peut également citer la perturbation du cycle de l'eau* à l'origine de la hausse des précipitations et des périodes de sécheresse, la fonte précoce des neiges, l'acidification des océans*, conséquence de la pollution atmosphérique*, la chute de la biodiversité... Avec les changements socio-économiques et les perturbations des écosystèmes, le dérèglement climatique fait partie de ce que l'on appelle le « changement global ». Tous trois sont étroitement liés, ils interagissent et sont susceptibles d'engendrer des problèmes de santé (*fig. 1*). Par exemple, aujourd'hui plus d'une personne sur deux vit dans une ville et les

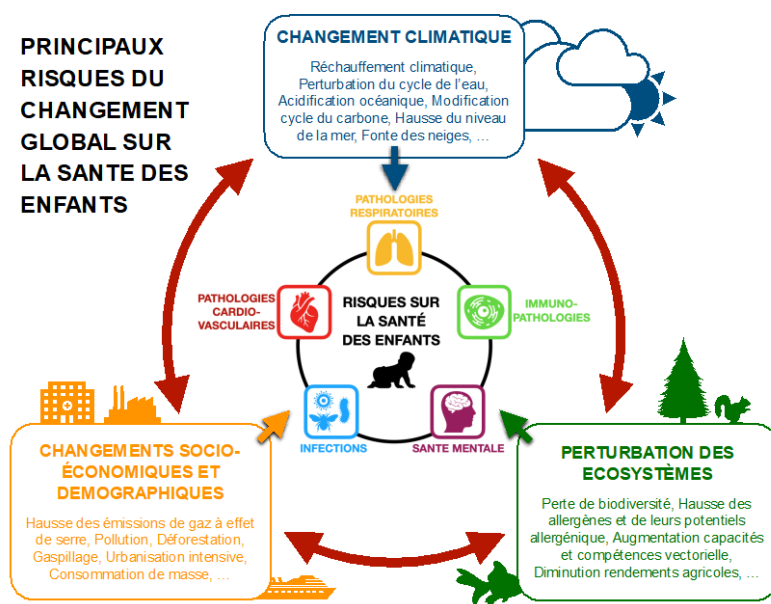


Figure 1 : Impact du changement global sur la santé des enfants

Le réchauffement du climat est une des multiples facettes du changement climatique que l'on peut également qualifier de dérèglement climatique si l'on se place du point de vue d'une modification induite par les activités anthropiques. Cependant ce changement interagit avec les écosystèmes et les sociétés. L'ensemble des changements socio-démographiques, des écosystèmes et du climat est regroupé sous l'appellation changement global. Chacun de ces paramètres est susceptible de modifier l'épidémiologie des pathologies infantiles.

Source : Illustration du changement global, STEINMETZ Vincent

climatiques avec la création d'îlots de chaleur urbains*, une hausse des précipitations ... Nos actions ont des conséquences beaucoup plus larges sur le monde qui nous entoure que le simple réchauffement du climat. Et *in fine*, ces changements impactent la santé des populations.

L'étude de ce changement global à l'échelle mondiale permet de mieux comprendre les tendances passées et futures de l'évolution climatique et leurs répercussions potentielles. S'il est vrai que toutes les régions du monde sont touchées par le changement amorcé, nous sommes inégalement soumis à ce changement. Et en fonction de la résilience et des moyens d'adaptation de chaque société, les conséquences ne sont pas les mêmes. Certaines régions sont davantage exposées à des événements extrêmes*. C'est le cas des régions côtières beaucoup plus soumises à l'érosion et aux aléas liés à l'eau telles les précipitations extrêmes et les inondations. Mais également les États insulaires* avec la montée des eaux, les territoires

projections montrent que cela sera le cas de quasiment sept personnes sur dix d'ici 2050. L'accroissement de la population mondiale entraîne des changements, notamment une urbanisation massive perturbant les écosystèmes à proximité des villes. On peut citer la diminution de la biodiversité à proximité des villes et la hausse de l'allergénicité des végétaux. La hausse du dioxyde de carbone* et des polluants* liés au trafic routier et maritime sont à l'origine de modifications

de montagne avec la fonte des neiges précoce, les régions chaudes, dont les vagues de chaleur aggravent les périodes de sécheresse et donc la fertilité des sols ... C'est pourquoi il est intéressant d'étudier les changements climatiques au niveau mondial, mais également à l'échelle régionale et locale. En plus d'être inégalement touchés, nous n'avons pas tous la même responsabilité, notamment vis-à-vis des gaz à effet de serre. Entre 1950 et 2012, l'Europe est responsable d'environ 17% des émissions mondiales cumulées. Nous avons donc plus que quiconque un rôle à jouer dans la meilleure compréhension des changements globaux et de leurs enjeux afin de mettre en place des actions préventives.

L'environnement naturel est un des déterminants de la santé globale d'un individu (fig. 2). L'ensemble de ces déterminants peut avoir des effets bénéfiques comme négatifs. Ils sont susceptibles d'impacter l'ensemble des aspects de la santé humaine ainsi qu'influer sur la qualité de vie. En Europe, *a minima* 15% des décès, soit 1,4 million/an, sont liés à des facteurs environnementaux et pourraient être évités selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). On parle de « santé environnementale » pour désigner ces impacts sur la santé humaine et de manière plus globale de « santé planétaire » sur la santé du monde vivant.

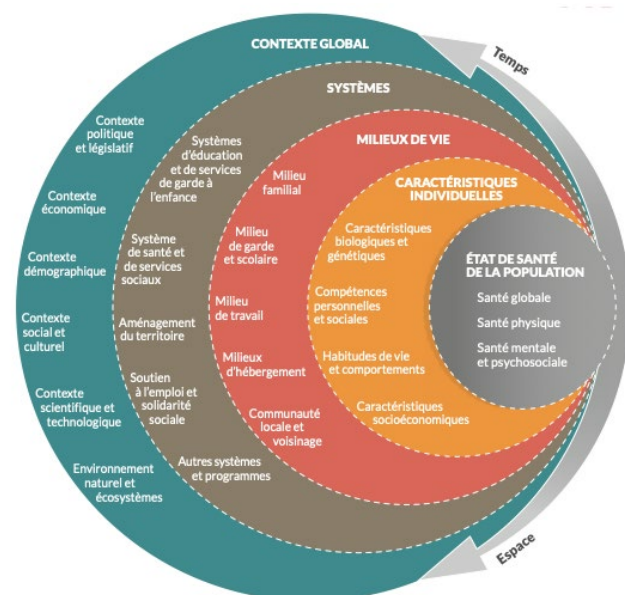


Figure 2 : Carte des déterminants de santé d'un individu

L'environnement naturel dans lequel évolue une personne rentre dans la catégorie du contexte global au même titre que le contexte économique, démographique et politique du milieu susceptible d'impacter l'état de santé de chaque individu.

Source : Carte de la santé et de ses déterminants [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur : <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2011/11-202-06.pdf>

On comprend bien qu'inexorablement la modification de notre environnement naturel et la perturbation des écosystèmes auront des conséquences sur la santé des populations. L'OMS

estime à 250 000 le nombre de décès annuel supplémentaire entre 2030 et 2050 lié au dérèglement climatique. Le rapport du *Lancet Countdown 2019* alerte sur les impacts d'un tel changement : « La vie de chaque enfant né aujourd'hui sera profondément affectée par le changement climatique*. Sans intervention accélérée, cette nouvelle ère viendra définir la santé des personnes à chaque étape de leur vie ». Actuellement, nous notons déjà des répercussions. La première provient de la hausse des températures. Selon un récent rapport du Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF) de 2021, « 538 millions d'enfants, soit 23 % des enfants dans le monde, sont actuellement frappés par des vagues de chaleur de longue durée » (soit plus de 4,7 jours en moyenne). En 2050, il s'agira de 1,6 milliard d'enfants si la hausse des températures n'excède pas +1,7°C et 1,9 milliard pour +2,4°C. Ces vagues de chaleur sont responsables d'affections rénales et cardiovasculaires, principalement chez les nourrissons et les enfants, chez lesquels la mortalité est la plus importante. Mais elle affecte également la santé mentale comme le montre la hausse des taux de suicide durant des épisodes de canicule. Enfin, les températures extrêmes rendent plus favorables les conditions de départ de feu dont les fumées toxiques sont responsables de l'aggravation de pathologies respiratoires et cardiaques. La dégradation de la qualité de l'air et la hausse des allergènes* liée aux saisons polliniques de plus en plus précoces affectent tout particulièrement les enfants souffrant d'asthme et d'allergie. Le réchauffement des eaux côtières et

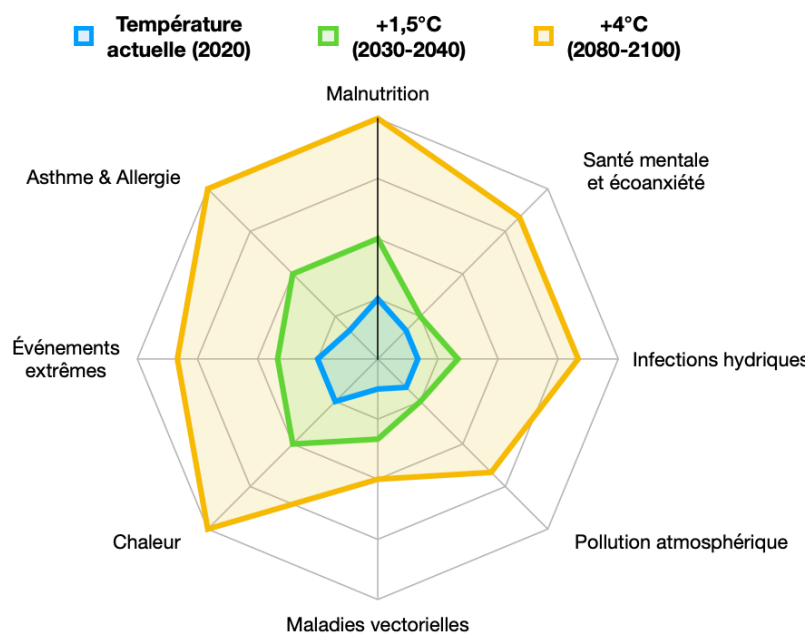


Figure 3 : Graphique des principaux effets de la hausse des températures sur la santé humaine infantile

Source : Interprétation à partir des données de Smith KR et al. (2014)

l'augmentation des zones inondées par les crues ou les tempêtes favorisent la prolifération de nombreux vecteurs* de maladies infectieuses et la transmission de zoonoses* et de bactéries, en particulier *Vibrio sp.* agent du choléra, responsable chez les enfants de diarrhées sévères pouvant conduire au décès par déshydratation. Les récoltes perdront leurs qualités

nutritives et les épisodes de sécheresse et d'inondation entraîneront une chute des rendements de l'ordre de 5 à 30% d'ici 2050. Ceci fait craindre une hausse de la malnutrition qui est extrêmement délétère chez les enfants, et à l'origine de retard de développement et de croissance, d'un affaiblissement du système immunitaire ... Il s'agit là uniquement de conséquences déjà visibles, ce qui laisse présager ce qu'elles pourraient être à l'horizon 2100 en fonction des projections (*fig. 3*). C'est pourquoi il est important de mieux évaluer quelles pourraient être les problématiques de santé de demain, principalement pour les générations futures.

Si les études scientifiques sur le sujet sont de plus en plus nombreuses dans les pays développés, ce n'est pas le cas dans les pays à plus faibles revenus. Cela pose un problème, car les données concernant certaines zones géographiques sont insuffisantes. De même, les effets à long terme sont pour le moment peu pris en considération, car plus difficiles à évaluer. La complexité provient entre autres du fait que l'évaluation du dérèglement climatique futur repose sur des projections. Et si certaines hypothèses sont robustes et quasi certaines, d'autres le sont bien moins. Il est donc difficile de déterminer un lien de causalité à l'exception de ce que l'on observe déjà. C'est pourquoi beaucoup de revues sont des études observationnelles qui font suite à des catastrophes naturelles, et les conclusions sur les potentiels impacts sont des extrapolations par modélisation mathématique. On note également de fortes disparités concernant les critères de santé évalués dans chaque étude. La plupart se focalisent sur une problématique unique de santé (asthme, pathologies cardiaques, infections ...) à la suite d'un événement particulier (vague de chaleur, inondation, cyclone ...) (évaluation « en silo »). Ainsi certains impacts sont très bien décrits dans la littérature scientifique là où d'autres le sont peu, voire très peu. C'est le cas de la santé globale de l'enfant et des conséquences à long terme d'une exposition *in utero* ou durant l'enfance. Et pourtant l'OMS estime que 88% des pathologies en lien avec le dérèglement climatique surviendraient chez les enfants de moins de 5 ans. Ceci s'explique en partie par leur immaturité physiologique et notamment celui du système immunitaire à l'origine d'une susceptibilité infectieuse. Ces dernières demeurent la principale cause de décès chez les enfants. Mais on peut également citer l'immaturité du système de détoxification, l'exposition à des polluants de longue durée de vie sur des organes en développement ...

L'objectif de cette thèse est donc d'étudier quelles pourraient être les conséquences du changement global et plus précisément celles du dérèglement climatique et environnemental sur la santé future d'un enfant par rapport à celle d'aujourd'hui. On entend par *enfance* la période définie par l'OMS entre 0 et 17 ans incluant les nouveau-nés (0-27j), les nourrissons (28j-23m), les enfants (2-11ans) et les adolescents (12-17ans). Une exposition materno-foetale pouvant avoir des répercussions sur la santé de l'enfant, il est important de la prendre en considération. Et par *santé* il s'agit « (d') un état complet de bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité » (définition de l'OMS).

On se limitera à analyser les seuls impacts du dérèglement climatique et non les changements démographiques, économiques et sociaux futurs. Cela signifie que nous ne parlerons pas des problématiques migratoires, conflictuelles, de précarité ou bien encore de travail infantile. Nous n'aborderons pas non plus les éventuelles mesures préventives. Le but étant de mieux comprendre en quel sens et comment les variations climatiques influent sur la santé.

Une première partie s'articulera autour des principaux changements climatiques et environnementaux susceptibles d'entraîner des conséquences sur la santé. Elle s'appuiera principalement sur les derniers rapports du Groupe d'experts Intergouvernemental sur l'Évolution du Climat (GIEC). Le but étant d'analyser à l'échelle globale, mais également locale, quels sont les prévisions et le degré de confiance concernant leur survenue ? Ceci nous permettra ensuite de mieux comprendre quelle est la relation entre le changement qui s'opère et son incidence sur la santé de l'enfant. Par la suite, on regroupera les différentes problématiques de santé identifiées dans la littérature scientifique, avec une partie sur les pathologies respiratoires dont la prévalence est en constante augmentation. On fera un point sur les processus immunopathologiques, notamment l'asthme et les rhinoconjonctivites allergiques. Puis sur la hausse des pathologies infectieuses qu'elles soient d'origine vectorielle ou hydrique et alimentaire. Puis sur une autre problématique majeure chez l'enfant qu'est la santé mentale. Et l'on terminera par l'évaluation de l'impact de ces changements sur les problèmes cardiovasculaires et rénaux.

PARTIE I : MODÈLES PRÉVISIONNELS CONCERNANT LES INFLUENCES DES CHANGEMENTS GLOBAUX SUR L'ENVIRONNEMENT SUSCEPTIBLES D'IMPACTER LA SANTÉ DES ENFANTS

Cette partie s'appuie sur les données issues des publications du 6^{ème} rapport de synthèse du GIEC parues en août 2021 et février 2022, ainsi que sur les publications de 2019 et 2022 du *Lancet Countdown*.

Il est aujourd'hui indéniable que le changement global est en grande partie lié aux activités humaines. Les modifications météorologiques (pollution atmosphérique, hausse des températures, variation des précipitations, hausse du niveau de la mer) se traduisent par l'augmentation du nombre d'évènements climatiques extrêmes (inondations, sécheresses, cyclones, incendies ...). Tout ceci engendre des conséquences sur les écosystèmes (hausse des allergènes, augmentation des capacités vectorielles, diminution des rendements agricoles ...) et *in fine* sur la santé des enfants. C'est ce dont nous allons discuter dans cette première partie.

I. MODIFICATIONS MÉTÉOROLOGIQUES ET PROJECTIONS

a) Changement global et modèle prévisionnel

Si l'on compare la période 2010/2019 à celle de 1850/1900, on observe une hausse globale de 1,07 degré Celsius (°C) (0,8-1,3) de la température moyenne de la surface terrestre*. Cette hausse est sans précédent sur les 100 000 dernières années. Ces variations s'expliquent par les déterminants naturels (rayonnement solaire, cycle du carbone* ...) contribuant à des variations de température de l'ordre de 0,1°C et par la variabilité interne de la terre, de l'ordre de 0,2°C. Les activités humaines sources de production de GES contribuent quant à elles à un réchauffement de 1 à 2°C. À cela s'ajoutent d'autres polluants, principalement des aérosols*, qui refroidissent l'atmosphère de 0 à 0,8°C. Il est ainsi quasiment certain que ce sont ces GES qui sont responsables de plus de 50% du réchauffement climatique auquel on assiste depuis 1979 (*fig. 4*) (1).

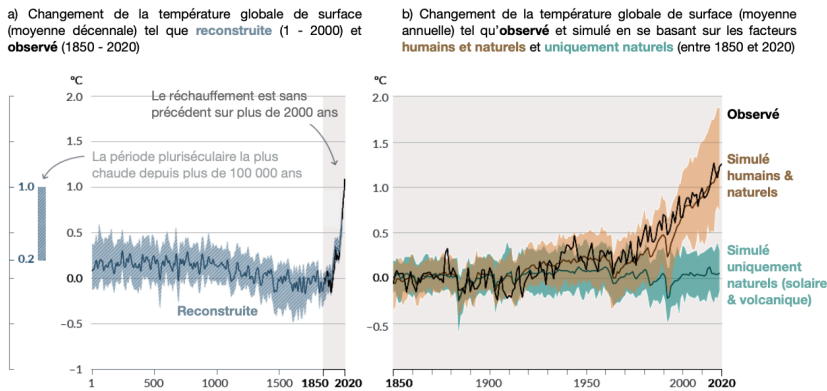


Figure 4 : Graphiques présentant le changement de la température globale de surface observée (1850 et 2020) et reconstituée (1 à 1850) avec ou sans facteurs humains

a) Moyenne décennale des températures montrant la hausse sans précédent depuis la période préindustrielle. La dernière période où les températures étaient aussi importantes (+1°C) remonte à plus de 100000 ans.

b) Moyenne annuelle avec ou sans les facteurs humains montrant que cette hausse ne peut s'expliquer uniquement par les facteurs naturels. Ce sont donc les activités humaines qui sont responsables de cette hausse.

Source : Traduit du rapport GIEC 2021 (1)

Pour mieux comprendre le rôle des différents déterminants et leurs impacts potentiels sur le climat, il nous faut parler des processus climatiques influençant la température moyenne de la surface terrestre.

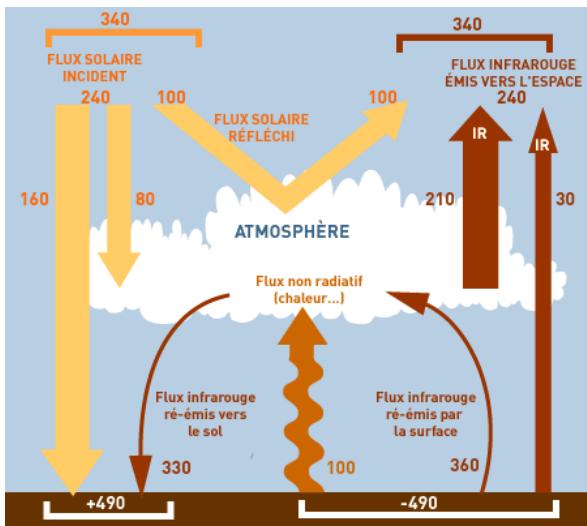


Figure 5 : Schéma représentant le bilan radiatif de la terre expliquant les variations de températures qu'elle subit

La température moyenne de surface de la terre dépend de la balance entre énergie reçue et celle émise. La principale source d'énergie de la Terre provient du rayonnement solaire et dans une bien moindre mesure de l'énergie interne de la terre. En arrivant à la surface terrestre, une partie du rayonnement solaire est réfléchi dans l'espace par l'atmosphère et n'est donc pas absorbée. L'autre partie va être absorbée par les constituants de l'atmosphère (notamment l'ozone et la vapeur d'eau) ou bien par la surface terrestre. Le deuxième phénomène contribuant au réchauffement est le rayonnement infrarouge. La surface terrestre ou océanique perd de l'énergie par rayonnement tout comme l'atmosphère. Chaque rayonnement est susceptible d'être absorbé par la surface terrestre/l'atmosphère ou bien émis vers l'espace et donc perdu. C'est ce mécanisme qui fournit le plus d'énergie. Quant au refroidissement il dépend du cycle de l'eau (évaporation de l'eau refroidissant l'atmosphère), de la perte de chaleur (flux non radiatif) et enfin du flux infrarouge émis par la surface terrestre. Néanmoins une grande partie de celui-ci sera absorbé par l'atmosphère (environ 90%), et seul 10% seront réellement éliminés. C'est ce que l'on appelle « l'effet de serre ».

Source : Effet de serre et Bilan radiatif [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.polarpod.fr/fr/encyclopedie/arctique/2->

Énergies exprimées en watt/m²

La surface terrestre est chauffée en grande partie par le rayonnement solaire et par le rayonnement infrarouge réémis par l'atmosphère et le sol (fig. 5). La principale source de chaleur provient du fameux *effet de serre*. Concernant l'absorption du rayonnement, les molécules d'eau sont responsables de près de 50% de l'absorption et le CO₂ près de 25%. Or il ne représente que 0,04% de la composition de l'air. C'est pourquoi, afin de mieux

Qu'est-ce que le cycle du carbone ?

De manière simple, le carbone émis par l'homme dans l'atmosphère sous forme de CO₂ gazeux peut être absorbé par les océans (hydrosphère) sous forme dissoute. Ensuite, la biosphère module cette teneur par la respiration (hausse) ou la photosynthèse (diminution). Enfin, la lithosphère stocke une partie sous forme de sédiments. L'hydro-, la bio- et la lithosphère sont donc des « puits de carbone* », car ils contribuent à diminuer la teneur atmosphérique, mais ils peuvent être saturés et devenir des sources de carbone. Ainsi la déforestation, la décomposition des matières organiques sont des exemples pour lesquels un puits de carbone peut se transformer en source.

Source : affiche_infographie_cea-cycle-carbone.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur:

https://www.cea.fr/multimedia/Documents/infographies/posters/affiche_infographie_cea-cycle-carbone.pdf

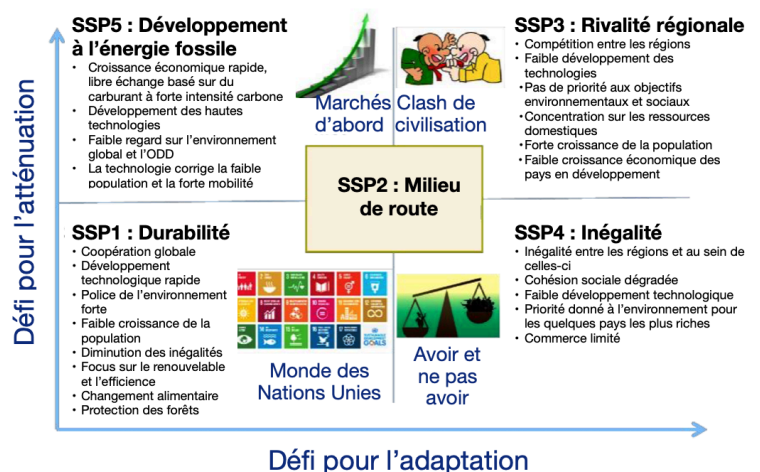
appréhender les modifications climatiques futures, les scénarios prévisionnels se basent principalement sur la variation des émissions de dioxyde de carbone. Cette teneur, élément essentiel du dérèglement climatique, est un équilibre qui dépend du cycle du carbone (cf encadré), c'est-à-dire de la balance entre stockage et émission par l'hydro-, la bio- et la lithosphère. Néanmoins, les variations de température ne dépendent pas uniquement de ce seul paramètre pourraient donc être plus importantes que projeté initialement (2).

Par la suite, les projections climatiques sont basées sur ce que l'on appelle des trajectoires socio-économiques* et sont présentées sous la forme SSPX-Y (fig. 6).

Figure 6 : Schéma des trajectoires socio-économiques utilisées pour les projections climatiques

Le développement futur du monde est modélisé par cinq trajectoires (abrégé en anglais par « SSPX-Y »). Le « X » dépend du développement (dvp) futur 1 = Durabilité, 2, Milieu de route, 3 = rivalités régionales, 4 = Inégalités et 5 = développement à l'énergie fossile. On associe en « Y » le taux approximatif de forçage radiatif* prédit en 2100 (en W/m²), c'est-à-dire le différentiel entre les énergies radiatives reçues et celles émises.

Source: Traduit de United Nations Economic Commission for Europe (3)



b) Polluants atmosphériques et contribution au dérèglement climatique

Une des nombreuses problématiques du changement global pour la santé humaine est la pollution atmosphérique. Cette pollution correspond à la diminution de la qualité de l'air du fait de la présence de molécules d'origines naturelles (éruptions, incendies ...) ou anthropiques (chauffage, transport, engrais ...) pouvant avoir un impact direct, ou indirect sur la santé humaine et sur l'environnement.

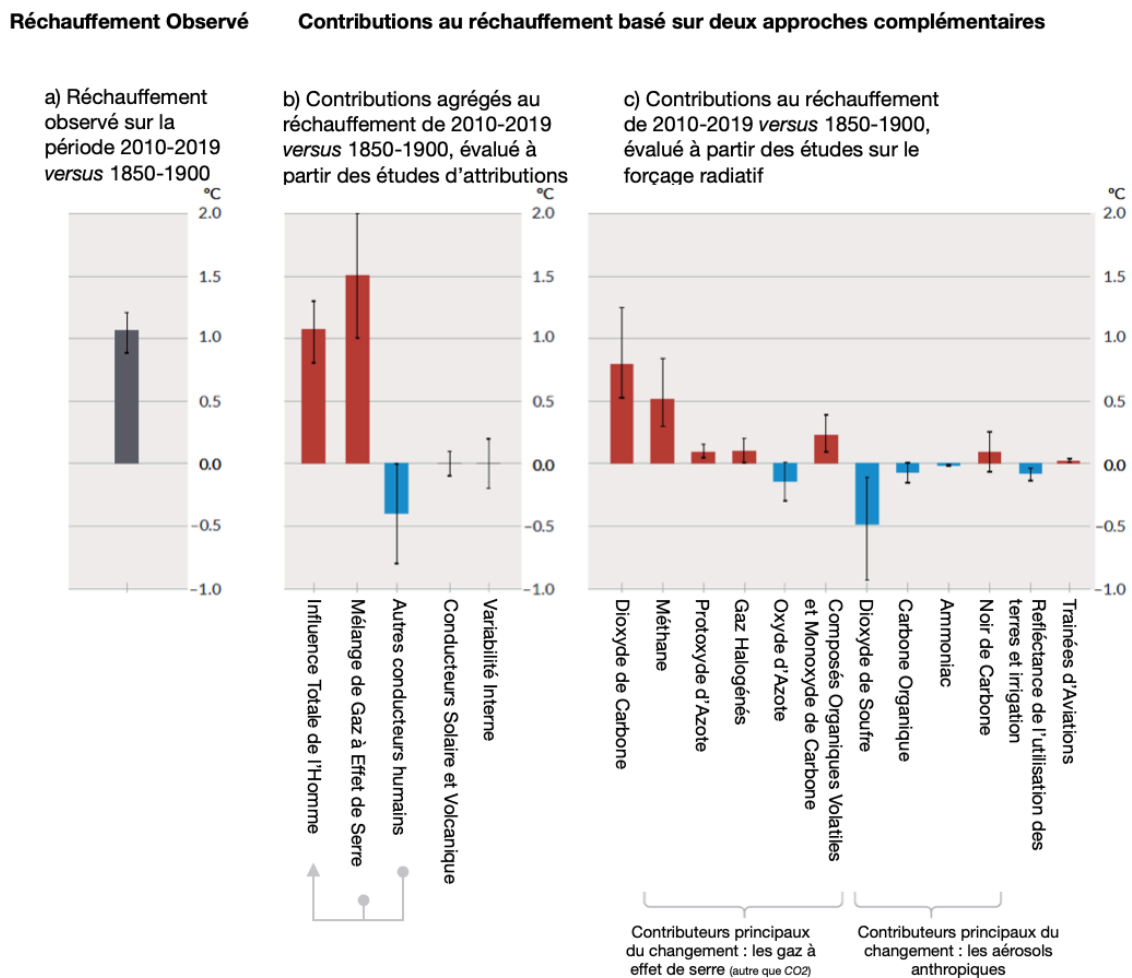


Figure 7 : Graphiques présentant l'impact de chaque molécule sur le réchauffement observé

a) Hausse observée d'environ 1°C depuis 1850-1900 sur 2010-2019. b) Principaux contributeurs aux variations de température : l'influence humaine étant indéniablement en cause. c) Détail de l'impact de chaque molécule. Parmi les émissions humaines contribuant au dérèglement climatique, on note l'importance des gaz à effet de serre : le dioxyde de carbone et le méthane et le protoxyde d'azote. À eux trois ce sont les principaux contributeurs au réchauffement climatique. D'autant que le CO₂ et le N₂O persistent longtemps dans l'atmosphère. Enfin les aérosols comme le dioxyde de soufre (SO₂) contribuent au refroidissement de l'atmosphère.

Source : Traduit du rapport GIEC 2021 (1)

Parmi ces polluants, certains ont une durée de vie relativement courte et donc modifient le climat à court terme (une dizaine d'années). C'est le cas de certains aérosols, certains composés halogénés et leurs précurseurs, certains gaz à effet de serre comme le méthane (= CH₄), ou bien encore l'ozone (= O₃).

Quand d'autres persistent plus longtemps dans l'atmosphère et sont responsables des effets à long terme du dérèglement climatique. C'est le cas de certains gaz à effet de serre comme le dioxyde de carbone et le protoxyde d'azote (ou oxyde nitreux = N₂O) (4).

Parmi ces polluants, quatre molécules sont les principaux contributeurs des variations de température (*fig. 7*). Il s'agit de trois gaz à effet de serre (CO₂, CH₄ et N₂O) et d'un aérosol (SO₂). Ce sont par conséquent ces molécules qui sont utilisées dans les modèles prévisionnels du GIEC. Le reste des molécules a un impact moindre sur la température. Les données présentées par le GIEC d'après les reconstructions montrent que les concentrations en CO₂ en 2019 étaient plus élevées qu'au cours des deux derniers millions d'années, celle du méthane et du protoxyde d'azote qu'au cours des 800 derniers millénaires. Depuis 1750, les concentrations en dioxyde de carbone ont augmenté de près de 47% et de 157% pour le méthane et sont bien différentes des concentrations dépendantes de la variabilité interne, retrouvées fluctuantes en fonction des périodes glaciaires et interglaciaires.

c) Hausse des températures

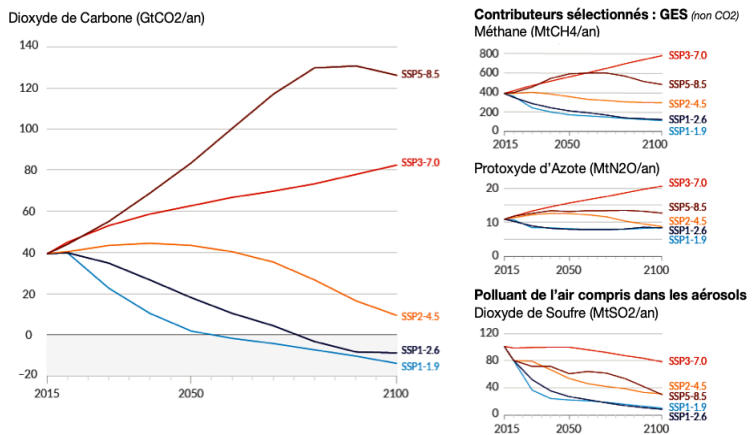
Cinq scénarios d'émissions sont présentés ci-dessous et utilisés afin de prévoir les conséquences engendrées sur le climat (*fig. 8*). Ils se basent sur les trajectoires socio-économiques et les projections concernant les émissions des quatre principales molécules impliquées dans le réchauffement climatique. La hausse des températures observée est liée à l'activité humaine sans aucun doute possible. Il est à noter que depuis 1850 chaque décennie est plus chaude que la précédente. Si l'on compare la température moyenne à la surface de la Terre sur la période 2001/2020 à celle de 1850/1900, cette dernière était de +0,99°C (+1,59 au-dessus des terres ; +0,88 au-dessus des océans). De plus, les températures sur les dernières décennies excèdent celles enregistrées sur les 6500 dernières années et depuis 70 ans augmentent plus rapidement qu'aucune autre période sur les deux derniers siècles.

Quel que soit le scénario choisi, la hausse des températures devrait se poursuivre *a minima* jusqu'à la moitié du XXI^{ème} siècle. Cependant chaque année on peut observer des variations de l'ordre de plus ou moins 0,25°C du fait de la variabilité interne et des facteurs naturels de la terre accentuant ou au contraire masquant les changements induits par l'homme.

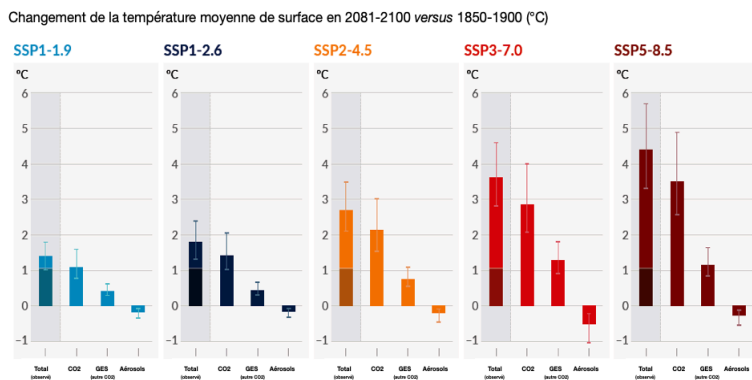
La hausse des températures est en grande partie liée aux émissions de CO₂. À tel point qu'il existe quasiment une relation linéaire entre les émissions cumulées* de dioxyde de carbone et la température (fig. 9). Du fait de cette hausse de concentration des GES par rapport à 1750, en 2019, le forçage radiatif* était de +2,72 W/m² (1,96-3,48). C'est-à-dire à l'origine d'une accumulation d'énergie partiellement compensée par les pertes d'énergie dans l'espace du fait de ce réchauffement superficiel.

Les émissions futures causent un réchauffement additionnel, et le réchauffement total sera dominé par les émissions passées et futures en CO₂

a) Futures émissions annuelles de CO₂ (à gauche) et les principaux autres contributeurs (à droite) à travers cinq scénarios d'illustrations



b) Contribution à la hausse de la température moyenne à la surface de la terre des différentes émissions, avec un rôle dominant des émissions de dioxyde de carbone



Réchauffement climatique total (tel qu'observé actuellement en sombre), réchauffement provenant du CO₂, réchauffement provenant des autres gaz à effet de serre et du refroidissement des aérosols et de l'utilisation des terres

Figure 8 : Graphiques présentant les différents scénarios des émissions futures en CO₂, CH₄, N₂O et SO₂ jusqu'en 2100 et la hausse des températures associée

a) Émission des principaux contributeurs au réchauffement en giga (G) tonne (t) ou méga (M) par an en fonction des scénarios jusqu'en 2100.

b) Hausse des températures associées, avec la zone sombre représentant la température observée actuellement.

D'une part on retrouve deux scénarios de faibles voir très faibles émissions de GES (SSP1-1,9 et SSP1-2,6), un scénario intermédiaire (SSP2-4,5) où les émissions serait similaire à celle d'aujourd'hui et deux scénarios de fortes à très fortes émissions (SSP3-7,0 et SSP5-8,5) où elles seraient doublées (schéma a). A long terme la température devrait atteindre +1 à +1,8°C (SSP1-1,9) ; +2,1 à +3,5°C (SSP2-4,5) et +3,3 à +5,7°C (SSP5-8,5) par rapport à la moyenne des températures de la période 1850-1900 (schéma b).

Source : Traduit du rapport GIEC 2021 (1)

Chaque tonne d'émission de CO₂ contribue au réchauffement climatique
 La température moyenne de surface augmente depuis 1850-1900 en fonction des émissions cumulées de CO₂ (GtCO₂)

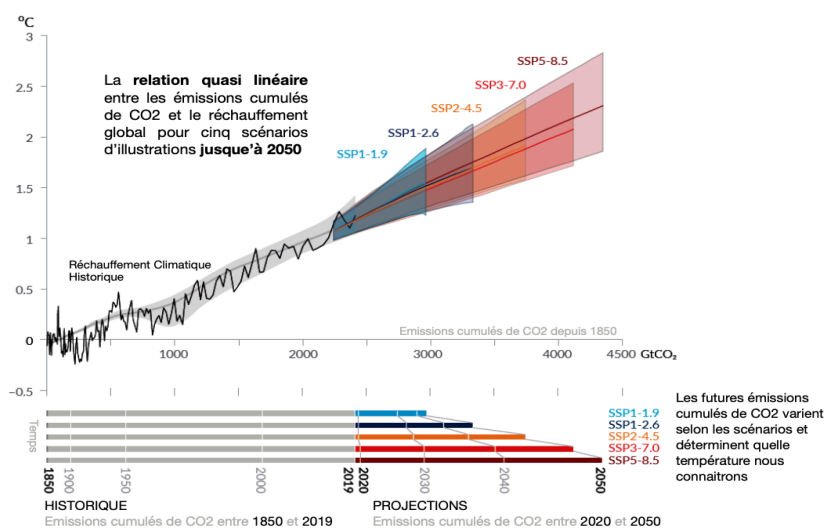


Figure 9 : Graphique représentant la relation entre les émissions de dioxyde de carbone et la température de 1850 jusqu'à 2050

Le schéma présente les émissions de CO₂ en Gt/an et la hausse de la température de surface moyenne annuelle que l'on a pu observer de 1850 à maintenant ainsi que les projections. Chaque 1000 Gigatonnes de CO₂ d'émissions cumulées est susceptible d'entraîner le réchauffement de la surface terrestre de l'ordre de 0,45°C (0,27-0,63). Entre 1850 et 2019 on note un total d'émission de l'ordre de 2390 GtCO₂.

Source : Traduit du rapport GIEC 2021 (1)

Et les effets des différents polluants (CH₄, aérosols, précurseurs d'ozones ...) n'étant pas les mêmes, une diminution simultanée serait susceptible d'induire un réchauffement à court et moyen terme.

Même si une réduction importante de cette pollution atmosphérique permettrait de limiter les hausses de températures à long terme, certains changements, notamment la hausse des eaux et la fonte des glaciers, seront irréversibles sur plusieurs siècles, voire millénaires (1).

Les scénarios de forte réduction de GES (SSP1-1,9 et 2,6) entraîneraient à court terme une amélioration de la qualité de l'air sans pour autant modifier les températures (fig. 10). Et l'amélioration de la qualité de l'air serait dans de nombreuses régions insuffisantes pour atteindre les recommandations de la World Health Organisation (WHO).

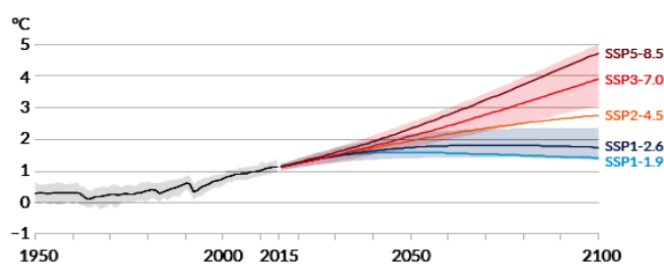


Figure 10 : Graphique des variations de la température moyenne de surface versus celle observée en 1850-1900

Quel que soit le scénario, la hausse des température devrait se poursuivre sans possible diminution avant une vingtaine d'années (SSP1-1,9).

Source : Traduit du rapport GIEC 2021 (1)

d) Fonte des neiges et perte de masse de la calotte glaciaire

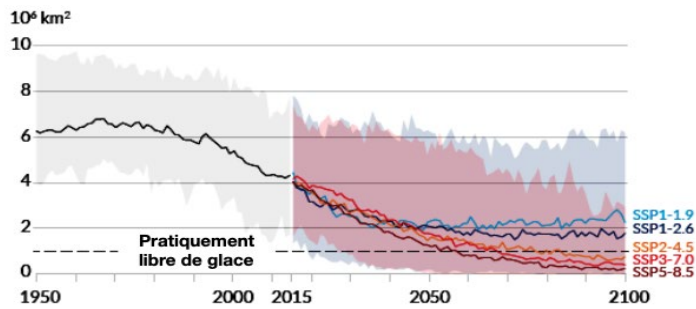


Figure 11 Graphique de la surface de glace sur la mer Arctique en septembre depuis 1950

La hausse des températures est susceptible d'accélérer la fonte de la couverture neigeuse, du permafrost, des glaciers et de la calotte glaciaire arctique. Cette dernière étant par ailleurs susceptible de connaître au moins un épisode sans glace en septembre (c'est-à-dire moins de 1 million de Km²) d'ici 2050 sous la majorité des scénarios.

Source : Traduit du rapport GIEC 2021 (1)

Les données concernant la calotte glaciaire arctique entre la période 1979/1988 et 2010/2019 montrent une diminution de près de 40% de la masse en septembre et de 10% en mars. Le niveau de glace annuel n'a jamais été aussi faible que depuis 1850 ; et le niveau en été, que depuis un millénaire (fig. 11). À cela s'ajoutent le recul des glaciers depuis 1990 et la perte de couverture neigeuse au printemps

dans l'hémisphère nord depuis 1950. Il est très fortement probable que ces changements soient de notre fait. En revanche, les données concernant l'Antarctique sont limitées.

Cette fonte du pergélisol* entraîne la libération dans l'atmosphère de dioxyde de carbone stocké, aggravant le réchauffement climatique. Cette perte est irréversible sur plusieurs siècles. Enfin, il est à noter que sous des scénarios de fortes émissions, des points de non-retour concernant la fonte des glaciers pourraient survenir (1).

e) Acidification et hausse du niveau des océans

Pour parler des perturbations climatiques impactant l'océan, il faut comprendre quels sont les échanges ayant lieu dans l'océan. De manière simplifiée, les eaux sont plus au moins stratifiées. On parle de stratification pour désigner les différentes couches composant l'océan. Ces dernières varient en fonction de la température et de la salinité de l'eau. Ainsi les couches supérieures, moins denses, ont tendance à être plus chaudes et moins salées et à l'inverse les fonds océaniques plutôt composés d'eau froide et salée. Entre elles, il existe des échanges : de température, d'oxygène, de nutriments, de carbone ... Ces échanges dépendent des vents,

des marées, des courants ... Plus il existe de stratification, plus les échanges sont difficiles. Par exemple, l'océan Arctique est un des océans les plus stratifiés du fait de la fonte des glaces rendant l'eau de surface bien moins saline et beaucoup plus pauvre en nutriment que les eaux profondes.

Le CO₂ atmosphérique est absorbé en grande partie par les océans où il se dissout sous la forme de gaz carbonique entraînant leur acidification (fig. 12). La hausse des températures atmosphérique s'observe également dans les eaux de surfaces. Au cours du dernier siècle, la température océanique augmente plus que depuis la dernière période déglaciaire, soit il y a 11000 ans. Or, il est à noter que les gaz atmosphériques comme le carbone ou l'oxygène sont moins solubles lorsque la température de l'eau augmente. Ainsi, la hausse des températures atmosphérique, en plus d'accroître la stratification par le réchauffement des eaux de surfaces, engendre une solubilité des gaz moins bonne, tous deux contribuant à la diminution du stockage en profondeur du carbone. De plus, cette stratification diminue les échanges d'oxygène et de nutriments et

pH global de la surface océanique (mesure de l'acidité)

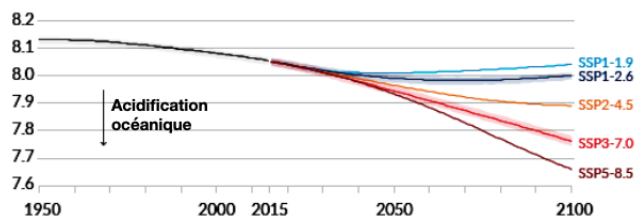


Figure 13 : Graphiques représentant l'évolution du pH océanique depuis 1950

Le dioxyde de carbone atmosphérique est absorbé par les puits de carbone dont l'océan. Il se combine à des molécules d'eau selon la relation : $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + H_2CO_3^-$

Et ainsi la dissolution du dioxyde de carbone entraîne la diminution du pH océanique. Jusqu'à récemment le pH océanique avait tendance à augmenter mais depuis peu en surface il diminue et n'aurait pas atteint ce taux depuis deux millions d'années.

Source : Traduit du rapport GIEC 2021 (1)

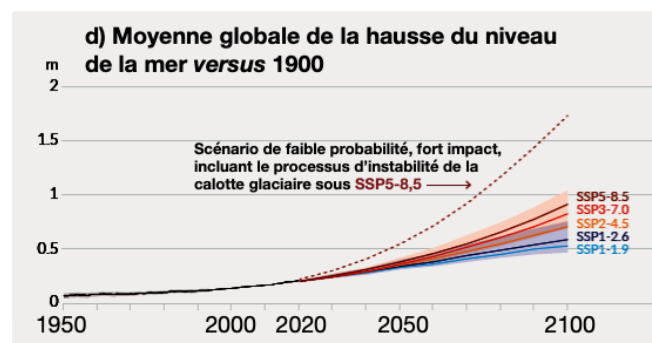


Figure 13 : Graphiques représentant l'évolution du niveau de la mer depuis 1950

En réponse à la hausse des températures, une dilatation thermique a lieu expliquant en partie la hausse du niveau de la mer qui devrait se poursuivre quel que soit le scénario. Entre 1901 et 2018, on note une hausse de 0,2m du niveau moyen mondial de la mer. Le taux moyen de hausse était de 1,3mm/an entre 1901 et 1971. Il atteint aujourd'hui 3,7mm entre 2006 et 2018. Par rapport au niveau de 2014, en 2100 il devrait augmenter de 0,28-0,55m (SSP1-1,9) ; 0,32-0,62m (SSP1-2,6) ; 0,44-0,76m (SSP2-4,5) et 0,63-1,01m (SSP5-8,5).

Source : Traduit du rapport GIEC 2021 (1)

perturbe ainsi l’approvisionnement alimentaire de la flore marine (4). On observe donc une migration de nombreuses espèces de poissons modifiant ainsi leur distribution. Enfin, l’acidification océanique s’accompagne d’une diminution de certains minéraux, notamment le carbonate de calcium essentiel à la croissance de certaines espèces de planctons (5).

L’hydrosphère est un puits de carbone majeur, mais elle devrait diminuer dans la seconde moitié du siècle et devenir une source faible de dioxyde de carbone d’ici 2100 (SSP2-4,5), lorsque la concentration au niveau océanique sera saturée.

Enfin, cette hausse de la température est à l’origine d’une dilatation thermique* responsable de la hausse du niveau de la mer de l’ordre de 50%, la fonte des glaciers de près de 22%, la fonte des calottes glaciaires 20% et le stockage terre-eau 8% (fig. 13). Le niveau de la mer devrait continuer d’augmenter sur des millénaires du fait de la fonte des glaces (calotte, banquise ou glacier) et du réchauffement des profondeurs de l’océan (1).

f) Hausse des précipitations et perturbation du cycle de l’eau

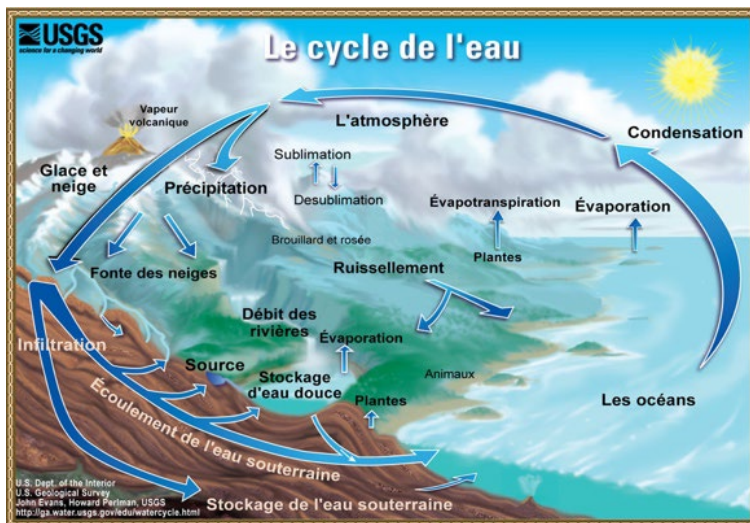


Figure 14 : Schéma du cycle de l’eau susceptible de s’intensifier sous l’impact du changement global

Sur terre, l’eau suit un cycle fermé : de manière générale, elle subit une évapotranspiration au niveau de l’hydro- ou de la biosphère puis condense et précipite pour donner naissance aux pluies. Cette eau peut ensuite soit s’infiltrer dans le sol rechargeant ainsi les nappes phréatiques soit ruisseler en surface.

Source : Watercycle-french.jpg (900x623) [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/d/d3/Watercycle-french.jpg>

Le réchauffement climatique tend à intensifier le cycle de l’eau (fig. 14) incluant les précipitations globales, mais également l’évapotranspiration* conduisant à des épisodes de sécheresses. Depuis 1950 on note une hausse des précipitations sur l’ensemble des continents, et elles tendent à augmenter de manière plus rapide depuis 1980. De manière globale, elles devraient être en hausse de +0 à 5% (SSP1-1,9) ; +1,5 - 8% (SSP2-4,5) et +1 - 13%

(SSP5-8,5) en 2081/2100 relativement à 1995/2014. Ces précipitations et l'écoulement de surface devraient être de plus en plus variables en fonction des saisons, mais également des années. De plus, il y a une disparité en fonction des régions étudiées. Il devrait y avoir une hausse des précipitations dans les régions de hautes latitudes, les régions soumises à la mousson, l'Équateur et le Pacifique et une baisse dans les régions subtropicales (1).

Concernant la mousson, entre 1950 et 1970 on note une diminution globale des précipitations sous l'influence des émissions d'aérosols. Ces derniers du fait de leur effet radiatif* modifient la quantité d'énergie reçue, mais pourraient également interférer avec la formation des nuages. Depuis 1980, la hausse des précipitations est liée aux concentrations de GES. À long terme, les précipitations en lien avec la mousson devraient augmenter en particulier en Asie du Sud et du Sud-Est ainsi qu'en Afrique de l'Ouest (à l'exception du Sahel). La saison devrait commencer plus tôt (Amérique du Nord et du Sud, Afrique de l'Ouest) et/ou finir plus tard (Afrique de l'Ouest).

Enfin, les précipitations liées au phénomène météorologique El Niño/Oscillation australe* (ENSO), un phénomène cyclique naturel survenant dans le Pacifique et impactant fortement les régimes climatiques à grande échelle, devraient se renforcer aggravant le risque d'inondation et de sécheresse selon la région.

II. ÉVÈNEMENTS EXTRÊMES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE IMPACTÉS

Les modifications climatiques induites par le changement global peuvent engendrer des événements extrêmes qui sont, ces dernières années, de plus en plus fréquents. Il n'existe pas de consensus quant à leur définition, néanmoins on entend par là tout événement dont la mesure (température, quantité de pluie, vitesse du vent ...) dépasse les valeurs rencontrées habituellement. Si une partie de ces événements est en hausse et trouve une origine dans le changement global induit par l'homme, de tels événements dépendent également fortement de la variabilité interne de la terre. De plus, une multitude de paramètres entrent en jeu et les projections quant à leurs variations ne sont pas toujours évidentes. On verra par la suite ceux impactés par le dérèglement climatique et donc à risque pour la santé des enfants.

a) Chaleurs extrêmes et vagues de chaleur

Le changement climatique affecte d'ores et déjà chaque région habitable dans le monde, avec l'influence de l'Homme contribuant pour beaucoup dans le changement observable et les climats extrêmes

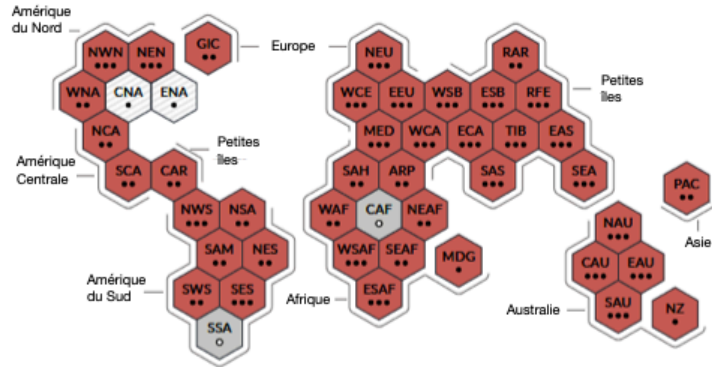
a) Synthèse de l'évaluation des changements observés pour les chaleurs extrêmes et degré de confiance quand à la contribution humaine en fonction de chaque région

Type de changement observé pour les chaleurs extrêmes

- Hausse (41)
- Baisse (0)
- Aucun accord concernant le type (2)
- Donnée et/ou littérature insuffisante (2)

Confiance quand à la contribution de l'homme dans ce changement observé

- Forte
- Moyenne
 - Faible liée au manque d'accord
 - Faible liée au manque d'évidence



Régions définies dans les rapports du GIEC : **Amérique du Nord (A)**: NWN (Nord et Nord Ouest), NEN (Nord et Nord Est), WNA (Ouest Nord), CNA (Centre Nord), ENA (Est Nord), **Amérique Centrale (CA)**: NCA (Nord), SCA (Sud), CAR (Caraïbe), **Amérique du Sud (S/SA)**: NWS (Nord Ouest), NSA (Nord), NES (Nord Est), SAM (Région Mousson Sud Américaine), SWS (Sud Ouest), SES (Sud Est), SSA (Sud), **Europe (E/EU)**: GIC (Groenland/Islande), NEU (Nord), WCE (Centre et Ouest), EEU (Est), MED (Méditerranée), **Afrique (AF)**: MED (Méditerranée), SAH (Sahara), WAF (Ouest), CAF (Centre), NEAF (Nord Ouest), SEAF (Sud Est), WSAF (Sud Ouest), ESAF (Sud Est), ESAF (Est Sud), MDG (Madagascar), **Asie (A)**: RAR (Russie Arctic), WSB (Sibérie Ouest), ESB (Sibérie Est), RFE (Plein Est Russie), WCA (Centre Ouest), ECA (Centre Est), TIB (Plateau Tibétain), EAS (Est), ARP (Péninsule Arabique), SAS (Sud), **Australie (AU)**: NAU (Nord), CAU (Centre), EAU (Est), SAU (Sud), NZ (Nouvelle Zélande), **Petites Iles**: CAR (Caraïbe), PAC (Iles du Pacifiques)

Figure 15 : Carte des variations observées depuis 1950 des chaleurs extrêmes en fonction des régions du monde et contribution de l'homme quant à ce changement

L'ensemble des régions sont d'ores et déjà concernées par cette hausse des chaleurs extrêmes et la confiance quant à la responsabilité de l'homme (nombre d'étoiles) est forte dans quasiment l'ensemble des régions du globe.

Source : Traduit du rapport GIEC 2021 (1)

On entend par chaleurs extrêmes des températures anormalement élevées sur une journée. Elles sont comparées à celles rencontrées habituellement à la même période dans la zone géographique déterminée. Ainsi, en fonction de la région, les valeurs ne seront pas les mêmes. La succession de plusieurs jours dont les chaleurs sont qualifiées d'extrêmes correspond à une « vague de chaleur »*.

À l'échelle globale, on assiste depuis 1950 à des chaleurs extrêmes de plus en plus fréquentes et de plus en plus intenses (fig. 15). À l'opposé, les froids extrêmes sont de moins en moins fréquents et intenses. Ces évènements sont fortement liés au dérèglement climatique et avaient donc de fortes probabilités de ne pas survenir sans l'influence de l'homme. Les vagues de chaleur surviennent également dans les océans, où elles ont doublé en fréquence depuis 1980. Elles sont à l'origine notamment du blanchiment et de la destruction des récifs coralliens. À long terme, chaque degré supplémentaire aggravera leur fréquence et intensité. Ainsi les vagues de chaleur terrestres et marines devraient être plus importantes à +2°C qu'à

+1,5°C. Les régions de moyennes latitudes, semi-arides et les régions d'Amérique latine soumises à la mousson sont celles qui devraient connaître les plus importantes hausses des températures sur les jours les plus chauds. Durant les jours les plus froids, c'est l'Arctique qui devrait connaître la plus forte hausse (1).

Les impacts sur la santé dépendent de la population affectée et du cadre de vie de chaque individu. Ainsi, les zones urbaines ont tendance à aggraver ce phénomène et accentuer le réchauffement au niveau local. En effet, les bâtiments, routes et autres infrastructures absorbent et réémettent la chaleur du soleil créant des îlots de chaleur (6). En plus d'être directement responsables de mortalité et de morbidité, les vagues de chaleur aggravent la pollution atmosphérique. Lors des tels évènements, on observe une hausse de la consommation d'énergie, notamment avec l'utilisation des climatiseurs. De plus, les conditions anticycloniques retrouvées bien souvent lors de tels évènements bloquent la masse d'air au-dessus des villes. Cette masse d'air piégé et cette consommation d'énergie supplémentaire entraînent une libération plus importante de polluants primaires qui associés aux composés organiques volatils et aux rayonnements solaires entraînent la création de polluants secondaires et d'ozone.

b) Épisodes de sécheresse

La sécheresse correspond à une période pour laquelle on note un déficit anormal de l'humidité du sol. En fonction du sol touché, on parle de sécheresse agricole, à l'origine de diminution des rendements des cultures, ou de sécheresse écologique si l'on parle des sols en général. Lorsque la sécheresse fait suite à une diminution des précipitations, on parle de sécheresse météorologique. Enfin, lorsqu'il s'agit d'une diminution des niveaux des lacs, rivières, nappes phréatiques, etc., on parle de sécheresse hydrologique.

Les causes de sécheresse peuvent être multiples. La modification du cycle de l'eau déjà évoquée en fait partie. Les chaleurs extrêmes et de manière globale la hausse des températures devrait intensifier les météos avec des saisons humides qui devraient devenir très humides et des climats chauds qui devraient être de plus en plus chauds. Cette chaleur est à l'origine d'une plus forte évapotranspiration diminuant ainsi l'humidité des sols et

c) Synthèse de l'évaluation des changements observés pour les sécheresses hydro- / écologiques et degré de confiance quand à la contribution humaine en fonction de chaque région

Type de changement observé pour les sécheresses hydro- et écologiques

- Hausse (12)
- Baisse (1)
- Aucun accord concernant le type (28)
- Donnée et/ou littérature insuffisante (4)

Confiance quand à la contribution de l'homme dans ce changement observé

- Forte
- Moyenne
- Faible liée au manque d'accord
- Faible liée au manque d'évidence

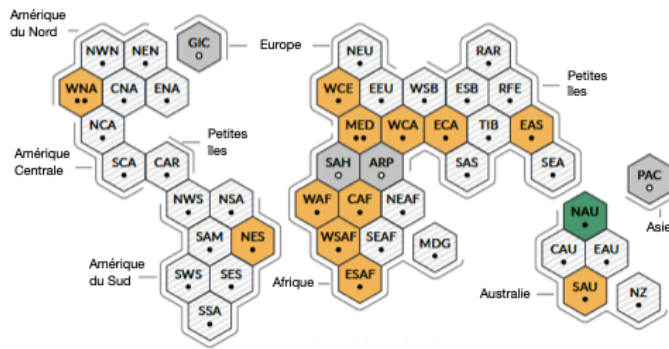


Figure 16 : Carte des variations observées depuis 1950 des sécheresses en fonction des régions du monde et contribution de l'homme quant à ce changement

Par rapport aux données de 1950, aujourd'hui on peut noter une hausse des sécheresses agricoles et hydrologiques principalement sur le continent africain. Et on note que la hausse dans la région méditerranéenne et le Nord-Ouest américain, serait liée aux activités humaines. Seule l'Australie du Nord connaît une diminution des sécheresses hydro-écologiques. (1)

Source : Traduit du rapport GIEC 2021 (1)

engendrant des sécheresses. Les précipitations au niveau mondial devraient augmenter, mais les périodes de sécheresse également. De plus, de fortes pluies ne régénèrent que peu les nappes phréatiques. Les chaleurs sont à l'origine de la hausse du nombre de végétaux, qui absorbent une grande partie de l'eau de pluie. Et dans les régions arides, les sols secs forment une surface peu perméable favorisant le ruissellement plus que la pénétration de l'eau (7).

De manière globale, actuellement le continent africain est le plus touché (fig. 16). Au niveau européen, on note également une hausse du risque de sécheresse. Afin d'évaluer ce risque, le *Lancet Countdown* s'appuie sur un index : le SPEI-6 évaluant à la fois le risque d'évapotranspiration sur la base des températures, et les précipitations sur une période de 6 mois. Entre 1951 et 2019, 184 des 334 régions européennes (soit 55%) ont subi une sécheresse extrême à exceptionnelle, dont 30% survenus durant la dernière décennie (6).

À long terme, plus la hausse des températures globales est importante et plus les épisodes de sécheresse seront fréquents, longs et intenses. À +2°C, il devrait y avoir une hausse de la fréquence et/ou intensité des sécheresses écologiques en Afrique, Amérique du Sud et Europe (forte confiance) et en Australie, Amérique Centrale et du Nord, Caraïbe (moyenne confiance), ainsi qu'une hausse des sécheresses hydrologiques de manière plus localisée avec plus de régions subissant une hausse qu'une baisse (1).

c) Incendies, éruptions volcaniques et fumées

Les incendies ces dernières décennies se multiplient. On entend parler d'incendies extrêmes, de « méga-feux » ... Bien que, là encore, il n'existe pas de définition scientifique de ces termes, l'actualité nous montre qu'il y a une recrudescence de ces feux de grande ampleur. Ceci s'explique principalement par la combinaison de différents facteurs météorologiques (températures, sécheresse, vent) qui favorisent leurs survenues. Ainsi la hausse des températures au niveau global et les événements extrêmes comme les vagues de chaleurs et les périodes de sécheresse expliquent en partie la hausse de survenue des feux ces dernières années. Depuis 1950, l'impact des activités humaines a probablement augmenté la survenue de ces événements extrêmes. Actuellement, on note des conditions favorables au départ de feux sur l'ensemble des continents (1). Au niveau européen, on estime que sans adaptation, la surface des zones brûlées pourrait augmenter de 200% durant ce siècle par rapport à la période 2000-2008 (6).

Les fumées de feux sont responsables de la libération dans l'atmosphère d'un grand nombre de particules et notamment de PM_{2,5}. Ces fumées sont à l'origine d'une hausse de la mortalité et morbidité en aggravant diverses pathologies respiratoires et cardiaques.

En se basant sur les données du paléoclimat et les données historiques, il est probable que l'on assiste à au moins à une éruption volcanique de grande ampleur au cours de ce siècle. Une grande éruption volcanique pourrait entraîner un refroidissement de l'atmosphère et une diminution des précipitations sur les années qui suivent. Un tel événement pourrait masquer temporairement les changements causés par l'homme (1). La libération de dioxyde de soufre induite peut se combiner à l'oxygène dans l'atmosphère et former des particules fines sous la forme d'aérosols sulfatés (SO₄). Tout comme la fumée des feux, la libération de ces particules fines sont à fort risque pour la santé humaine d'autant qu'elles peuvent perdurer dans l'atmosphère plusieurs semaines (8).

d) Fortes précipitations et inondations

Avec l'accentuation du cycle de l'eau, les précipitations devraient augmenter. Cela vaut également pour les événements extrêmes comme les pluies intenses et extrêmes.

Contrairement à la hausse des précipitations, ces évènements se distinguent par leur durée relativement courte : de l'ordre de quelques heures à quelques jours et par leur intensité. Le seuil des cumuls de précipitation varie d'un endroit à l'autre afin d'être considéré comme évènement extrême. Bien souvent, le cumul dépasse la somme des précipitations sur un voire plusieurs mois. Météo France définit comme seuil critique 50 mm/j (= 50 L/m²/j) en plaine et 100 mm/j en montagne.

Ces fortes précipitations peuvent engendrer un grand nombre de problèmes en fonction du territoire, notamment des crues dévastatrices et des inondations en particulier en ville où l'eau ruisselle sur les surfaces imperméables. La combinaison de plusieurs évènements extrêmes liés à l'eau (tempêtes, forte pluie, sécheresse des sols) associée à la hausse du niveau de la mer rend les inondations plus probables en particulier dans les villes côtières. Cette hausse de la fréquence et de l'intensité des inondations participe à l'érosion du littoral.

De manière globale, les pluies extrêmes impactent surtout l'Europe et le continent asiatique (fig. 17). Depuis 1990, on note une hausse statistiquement significative du nombre d'inondations et du nombre de personnes concernées en particulier en Afrique, Asie et Amérique. Sur la période 2000-2008, l'Amérique du Sud et l'Asie du Sud-Est sont les deux régions ayant connu la plus forte augmentation du nombre de pluies extrêmes (9). À long terme, si le réchauffement se limite à +1,5°C, on devrait observer une hausse de l'intensité et

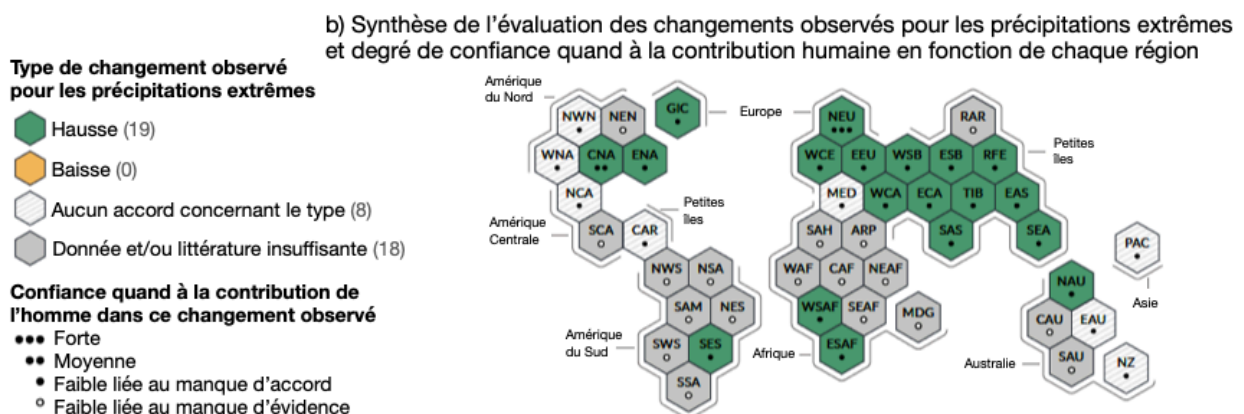


Figure 17 : Carte des variations observées depuis 1950 des précipitations extrêmes en fonction des régions du monde et contribution de l'homme quant à ce changement

Depuis 1950 on note une hausse des fortes précipitations dans un grand nombre de régions du monde. Et il est quasiment certain que de tels évènements soient de plus en plus fréquents à l'avenir. L'influence humaine est plus incertaine à l'exception de l'Europe du Nord.

Source : Traduit du rapport GIEC 2021 (1)

de la fréquence des fortes précipitations et des inondations associées en Afrique et Asie (forte confiance), Amérique du Nord (moyenne à forte - fonction de la région) et en Europe (confiance moyenne). Pour chaque degré supplémentaire à l'échelle globale, les précipitations extrêmes journalières devraient s'intensifier d'environ 7% (1). La hausse du niveau de la mer menace également les populations impactées. À moyen terme, une élévation de plus de 0,15m par rapport au niveau de 2020 devrait exposer 20% supplémentaire de la population à une inondation extrême centennale, à +0,75m doubler et à +1,4m tripler (10).



Figure 18 : Schéma et cause de la formation d'un cyclone

Pour se former un cyclone a besoin de trois éléments majeurs :

- La **température de la mer** > 26°C sur au moins les 50 premiers mètres de profondeur. C'est cette température qui va créer des mouvements ascendants d'air liés à l'évaporation de l'eau. Cette masse d'air va ensuite refroidir et condenser donnant naissance aux pluies diluviennes qui l'accompagnent.
- Des **vents** soufflant dans la même direction sous l'impulsion de la force de Coriolis.
- Une **forte humidité** en lien également avec l'évaporation de l'eau et donc la température atmosphérique qui va permettre la création des nuages : les cumulonimbus.

En dehors de ces éléments du fait de l'étendue très importante d'un tel phénomène, de nombreux autres paramètres météorologiques entrent en jeu. (définition - Tempêtes en France métropolitaine)

Source : FORMATION-CYCLONES.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: <https://etab.ac-reunion.fr/clg-mille-roches/wp-content/uploads/sites/19/2021/06/0.-FORMATION-CYCLONES.pdf>

e) Tempêtes et cyclones

Une tempête ou un cyclone est une perturbation atmosphérique violente caractérisée par des vents violents bien souvent associés à des précipitations intenses. Les tempêtes se forment lorsque deux masses d'air se rencontrent en créant des vents violents. On parle de tempête lorsque la vitesse du vent dépasse les 89 km/h. Au-delà de 119 km/h, on parle de cyclone, ouragan ou typhon en fonction de la zone géographique touchée. On classe les cyclones en fonction de la vitesse des vents. La formation d'un cyclone dépend principalement de la température océanique, du vent et de l'humidité ambiante (fig. 18).

Il existe une grande variabilité dans le nombre de cyclones en fonction des années, ce qui rend difficile de dégager des tendances. Néanmoins, il semblerait que les cyclones de catégorie 3 à 5 (> 178 km/h à > 249 km/h) aient augmenté au cours des quatre dernières décennies. Il est à noter qu'on observe un décalage vers le nord de la latitude à laquelle les cyclones tropicaux du Pacifique Nord atteignent leurs pics d'intensité. Cette donnée ne semble pas pouvoir être expliquée par la simple variation interne de la terre. L'impact du réchauffement climatique sur les cyclones demeure incertain et il n'existe pas de consensus scientifique sur ce point (1).

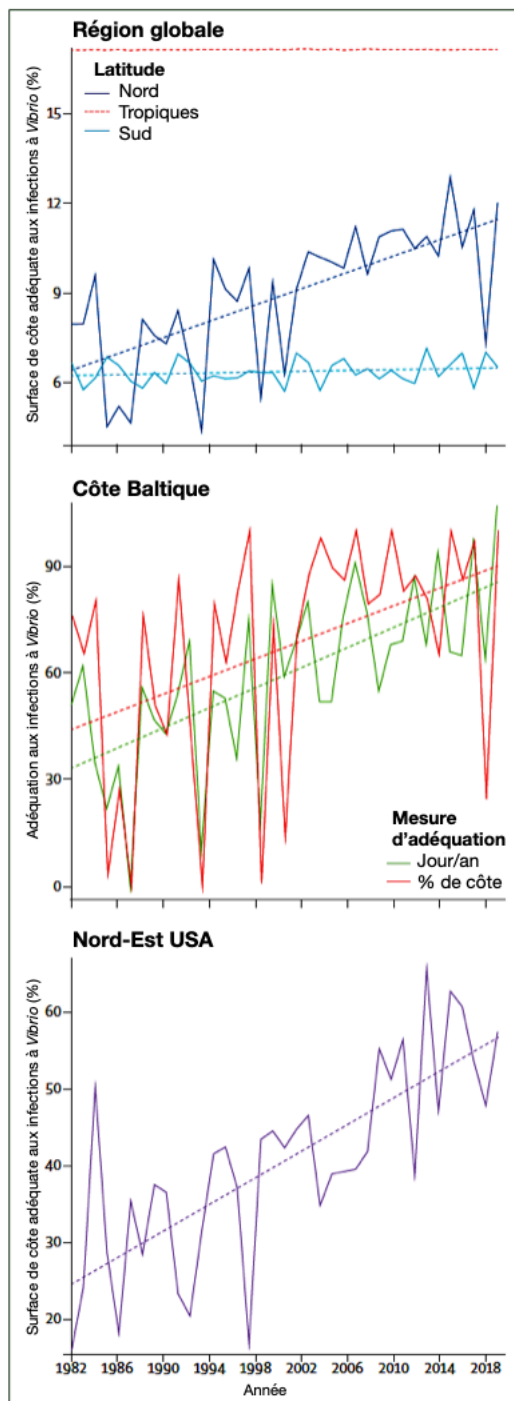
Néanmoins, à long terme, la plupart des prévisions scientifiques prévoient une diminution du nombre de cyclones, mais une hausse de l'intensité des plus violents (catégorie 4-5) et une hausse des précipitations associées (11). Ceci pourrait s'expliquer par la stratification océanique et le réchauffement superficiel des océans. Sous les scénarios d'émission de GES moyenne à forte (SSP3-7.0, SSP5-8.5) à long terme on devrait assister à un déplacement vers les pôles des tempêtes tropicales et de leurs précipitations dans l'hémisphère sud (1).

III. CONSÉQUENCES DES MODIFICATIONS MÉTÉOROLOGIQUES SUR LA BIOMASSE

Tous ces changements en plus d'affecter directement la santé humaine induisent des changements sur les écosystèmes qui à leur tour sont susceptibles d'avoir des répercussions sur la santé.

a) Pathogènes à risque d'infection hydrique et alimentaire

De manière globale bien que la mortalité diminue, les infections demeurent chez les enfants une grande cause de décès. On note parmi celles-ci notamment les diarrhées infectieuses (12). Les données issues du GIEC montrent que les infections d'origine alimentaire ou hydrique sont en augmentation, et ce quel que soit le modèle prévisionnel. C'est le cas de certains pathogènes climato-sensibles tels *Vibrio sp.* dont l'agent du choléra, et potentiellement certaines cyanobactéries (microalgues) (10).



Ceci s’explique par des conditions climatiques plus favorables : hausse des températures, hausse des précipitations, et la hausse d’évènements extrêmes comme les inondations (6).

En Europe concernant les vibrioses, on note une hausse régulière des cas dans l’ensemble des pays ayant un système de surveillance particulier. Les infections à *Vibrio* sont influencées par des paramètres tels que la salinité de l’eau, les températures de surface ou bien encore les concentrations en chlorophylles A. Ceci explique pourquoi l’augmentation est surtout visible sur la côte baltique où les eaux sont saumâtres et donc plus propices au développement de ces bactéries (fig. 19).

À l’opposé, la côte méditerranéenne est peu concernée avec seulement 4% de côte propice en Espagne et 2% en Italie. De manière plus globale, il s’agit principalement des régions du Nord qui sont impactées par cette hausse. Les tropiques demeurent très impactés, mais l’on ne note pas d’augmentation de la surface propice au développement de *Vibrio sp.* (9).

Figure 19 : Graphiques représentant la surface de côte adéquate à la survenue d’infection à *Vibrio sp.* depuis 1950 en fonction de la zone géographique

On observe une hausse du nombre de jours et de km propice au développement de *Vibrio sp.* depuis 1982. On voit que ce sont principalement les régions du Nord qui sont concernées comme le montre le doublement des zones côtières propices au développement de *Vibrio sp.* entre 1982 et 2018 dans le Nord-Est des États-Unis (25% à plus de 50%) et dans les régions de hautes latitudes (6 à quasiment 12%). Les régions tropicales demeurent quant à elles très impactées avec plus de 15% de la superficie des côtes touchées. Néanmoins, on ne note pas de différence entre 1982 et 2018.

Source : Traduit du Lancet Count Down2019 (9)

On note également d'autres pathologies d'origine hydrique et alimentaire dont les paramètres météorologiques peuvent impacter la survenue. C'est le cas des gastro-entérites à *E. coli*, salmonelloses ... Néanmoins, les études sont moins nombreuses et le lien de causalité avec le réchauffement climatique plus incertain.

b) Infections vectorielles

On parle de vecteur pour désigner tout « organisme vivant capable de transmettre des maladies infectieuses d'un hôte (animal ou humain) à un autre » (définition OMS). Les maladies vectorielles sont liées à des pathogènes variés, transmis à l'homme par l'intermédiaire d'un insecte hématophage* (moustique, phlébotome, poux, punaise ou tique). Les pathologies sont multiples et elles touchent principalement les zones tropicales à faible revenu (13). Néanmoins pour certaines, on note un accroissement des zones géographiques concernées, touchant également des pays de l'hémisphère Nord. Ainsi qu'une extension dans des zones de plus hautes altitudes. Il existe une forte confiance pour soutenir que cette hausse est liée au dérèglement climatique (10). Parmi les événements climatiques susceptibles de participer à cette extension géographique, on peut citer la hausse des précipitations et autres événements extrêmes liés à l'eau, favorables à la prolifération de certains vecteurs. La hausse des températures accroît le risque de sécheresse, et le stockage de l'eau en prévision est particulièrement propice au développement larvaire. La diminution des jours froids réduit la diapause* des vecteurs et accroît donc le nombre de jours propices à la propagation de maladies. Ce sont autant d'exemples pouvant favoriser de telles infections. Cependant, l'épidémiologie dépend de la relation entre l'agent pathogène, son vecteur et son environnement et ainsi l'impact des paramètres météorologiques est susceptible de varier d'une pathologie à l'autre, rendant l'analyse du lien entre dérèglement climatique et infection vectorielle complexe.

Concernant les pathologies préoccupantes on peut citer le paludisme / malaria (lié au parasite *Plasmodium sp.*, transmis par les moustiques du genre anophèle), et la dengue (liée au virus de la dengue, transmis par des moustiques du genre *Aedes*) largement répandus dans le monde et dont les enfants sont particulièrement vulnérables. Si la mortalité des infections

diminue, il n'en est pas de même pour la dengue, en particulier en Asie du Sud-Est (9). L'incidence* de ces pathologies devrait augmenter avec le dérèglement climatique.

La malaria est éradiquée du continent européen depuis 1974, mais on voit encore des cas sporadiques importés*. Les précipitations, l'humidité relative ainsi que les températures élevées sont autant de paramètres climatiques favorisant la transmission du principal pathogène : *Plasmodium vivax*. L'évaluation de ces paramètres montre en Europe une hausse de l'ordre de 4 à 5% du nombre de mois propices à sa transmission entre la période 1951/1986 et celle de 1986/2020 (6).

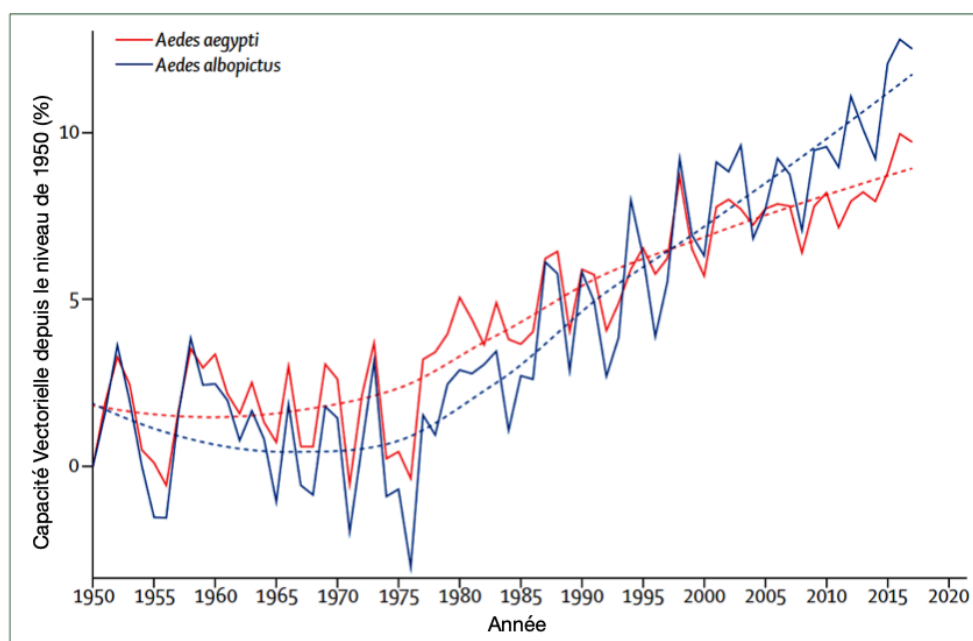


Figure 20 : Graphique représentant la hausse de la capacité des vecteurs de la dengue du genre *Aedes* sp. depuis 1950

*La capacité vectorielle d'*Aedes aegypti* et *albopictus* augmentent depuis 1950 en adéquation avec la hausse du nombre de mois propice à la transmission de la pathologie en lien avec les fortes chaleurs.*

Source : Traduit du Lancet Count Down 2022 (6)

L'extension géographique des vecteurs *Aedes aegypti* et *A. albopictus* (moustique tigre) et la hausse de leurs capacités* fait craindre une hausse des cas de dengue (*fig. 20*), chikungunya et zika (même vecteur). Comparativement à la période 1951-1985, sur la période 1986-2020 en Europe centrale, la saison de transmission de la dengue a augmenté de 0,2 mois. Et si la majorité des cas demeurent des cas importés à la suite d'un voyage en zone endémique*, le

taux estimé était en hausse de 600% entre 1990 et 2019. Et l'on note également l'apparition de cas autochtones* en France et en Espagne au cours de ces 5 dernières années (6). Au niveau mondial d'ici la fin du siècle, la dengue devrait concerner un milliard de personnes supplémentaires (10). La transmission du virus du Zika devrait également augmenter et il est particulièrement problématique chez l'enfant puisqu'une transmission materno-fœtale peut être à l'origine d'anomalies congénitales (6,14).

On peut également citer les encéphalites au virus du Nil Occidental (ou West Nile Virus) dont la fréquence, l'intensité et les zones géographiques semblent augmenter en Europe. Depuis 1951, la hausse des températures médiée par le dérèglement climatique serait à l'origine d'une hausse de la capacité vectorielle du moustique *Culex sp.*, porteur du virus. L'épidémie* la plus importante en Europe est survenue en 2018 avec 11 pays concernés. Les plus fortes hausses de ces infections s'observent en Europe du Nord et de l'Ouest (6).

c) Allergènes atmosphériques : pollens et moisissures

Afin de mieux comprendre le rôle du dérèglement climatique sur la hausse des allergènes liée aux végétaux, il nous faut comprendre comment fonctionne la reproduction des plantes (*fig. 21*). Les pollens responsables des allergies sont formés au cours de la reproduction sexuée d'une plante à fleurs. L'allergie survient lorsque les anticorps humains présents dans les voies respiratoires reconnaissent le pollen comme élément étranger et développent une réaction immunitaire. Ainsi pour être inhalé il faut que le pollen soit en suspension dans l'air. C'est pourquoi seuls les pollens d'arbres et de plantes anémophiles* sont allergisants. Enfin en fonction de la structure moléculaire du pollen il peut ou non y avoir réaction immunitaire. Cela dépend du potentiel allergisant de l'espèce en question. Parmi les plus allergisantes, on peut noter chez les arbres l'aulne, le bouleau, le frêne, le cyprès. Pour les plantes : les graminées, l'ambrosie et l'armoise sont particulièrement problématiques (15).

Plusieurs paramètres météorologiques sont susceptibles d'impacter la production de pollen. C'est le cas de la hausse des températures à l'origine d'une période de floraison précoce de la plupart des plantes (*fig. 22*).

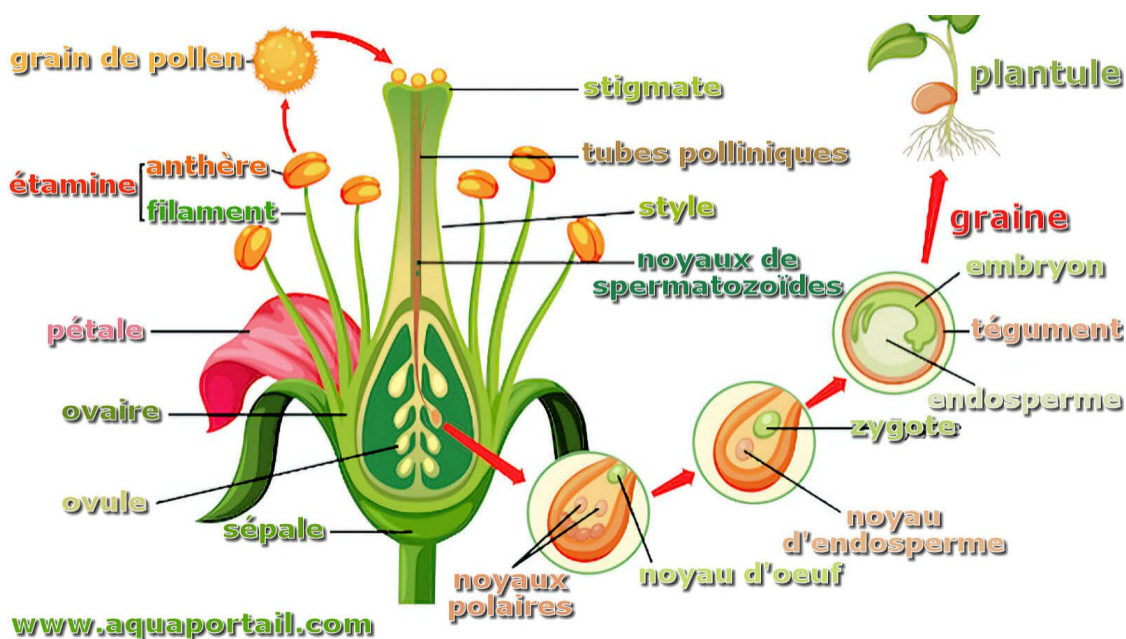


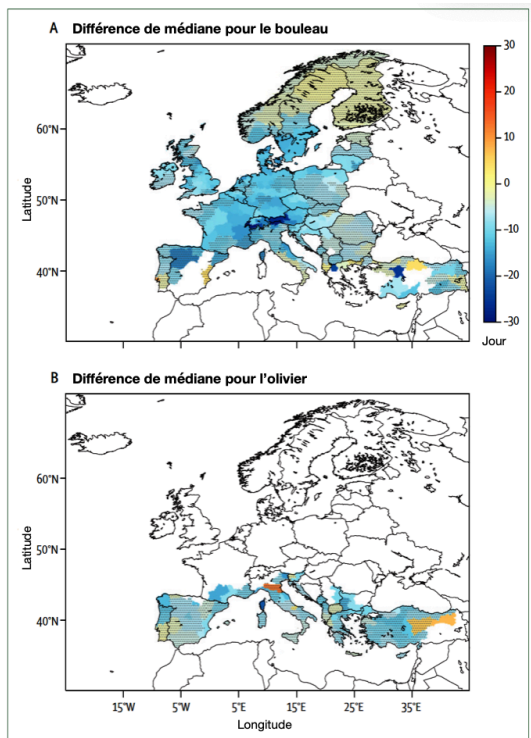
Figure 21 : Schéma de la reproduction sexuée des plantes à fleurs

Les plantes à fleurs possèdent deux modes de reproduction :

- La reproduction asexuée qui correspond à une multiplication végétative à l'origine d'un « clone » génétique de la plante mère.
- La reproduction sexuée, permettant un brassage génétique puisqu'elle nécessite la fusion des gamètes mâles et femelles. La plupart des plantes possèdent à la fois des organes reproducteurs mâles (les étamines) et un organe femelle (le pistil). Les étamines vont libérer des grains de pollen (de l'ordre de 20 à 50 microns) contenant le gamète mâle qui va devoir atteindre le pistil. Dans la grande majorité des cas ce transport est assuré par des insectes pollinisateurs, mais il peut s'agir d'éléments météorologiques tel le vent (espèces anémophiles). Une fois déposé sur le stigmate (haut du pistil), le grain de pollen va germer afin de rejoindre l'ovule (à la base du pistil), c'est le développement du tube pollinique. Ensuite l'ovule donne naissance à une graine et le pistil se transforme en fruit. Fruit qui en tombant par terre donnera une nouvelle plante.

Source : Reproduction des plantes : définition et explications [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/dictionnaire/definition/14927/reproduction-des-plantes>

La hausse des températures engendre également une augmentation de la production d'ozone qui semble impliquée dans la hausse de l'allergénicité notamment du bouleau. La hausse du CO₂ semble augmenter la production de pollens et la pluie à diminuer leur suspension dans l'air et donc les allergies. Néanmoins, les tempêtes durant une saison pollinique sont à l'origine du « thunderstorm asthma », c'est-à-dire une hausse des bronchospasmes*. Les fortes pluies concentreraient les grains de pollen au sol et la tempête entraînerait un choc osmotique entraînant la libération dans l'air de fort taux d'allergènes (16).



Différence de médiane décennale (en jour) concernant le début cliniquement pertinent de la saison pollinique en Europe
 Concernant le bouleau en A et l'olivier en B en fonction du découpage territoriale NUTS 2, sur la période 2011-2020 comparativement aux données de 1981-1990. Ombre à point = tendance statistiquement significative (p value > 0,1). Surface blanche (sans ombre) = saison cliniquement significative survenant moins de 5 fois entre 1981 et 1990 ou 2011 et 2020.

Figure 22 : Carte représentant la date médiane de début de saison pollinique pour le bouleau et l'olivier entre 2011-20 par rapport à 1981-90 en Europe

Les cartes indiquent la date de début de saison pollinique en Europe pour laquelle on observe les premières manifestations cliniques d'allergie pour le bouleau (Fig. 4a) et l'olivier (Fig. 4b) pour la période 2011/2020 comparativement à 1981/1990. De manière générale on constate un début significativement plus précoce de l'ordre de 10 à 20 jours pour le bouleau et l'olivier. Le changement le plus important survient en altitude (Alpes, Balkans) avec un début plus précoce de l'ordre d'un mois.

Source : Traduit du Lancet Count Down 2022 (6)

pression démographique et l'utilisation non durable de nos ressources font craindre une perte de biodiversité dont les conséquences pourraient être irréversibles avec l'extinction de certaines espèces, la destruction de nombreuses forêts, de récifs coralliens et de zones côtières.

Autre allergène également à l'origine d'asthme allergique et de rhinoconjonctivite : les spores. Bien que moins étudiées que les pollens, les spores sont libérées dans l'atmosphère par des moisissures* lors de leurs reproductions et impactent fortement la vie des personnes allergiques. On retrouve dans l'environnement principalement *Aspergillus sp.*, *Alternaria alternata*, et *Penicillium sp.*. Ces champignons se développent davantage dans un milieu chaud et humide. C'est pourquoi des épisodes de tempêtes et de fortes pluies ainsi que la hausse des températures sont autant de paramètres à risque pour la santé des enfants (16).

d) Perte de biodiversité

Depuis 1970, les zones climatiques tempérées se rapprochent des pôles. Dans l'hémisphère Nord, les saisons de croissance de la biosphère ont augmenté de deux jours par décennie depuis 1950 (1). De la même manière, la moitié des espèces terrestres ou marines se sont déplacées vers les basses ou les hautes latitudes et/ou en altitude. De nombreuses pertes d'espèces sont liées au réchauffement climatique ainsi qu'aux événements extrêmes. Associées à cela, la forte

Les projections sont encore plus alarmistes. À court terme (2021-2040), la hausse globale de la température à +1,5°C entraînerait une hausse certaine des aléas climatiques et serait à risque de perte de biodiversité moyenne à forte dans les forêts, forte à très forte dans les eaux arctiques et dans les récifs coralliens des eaux chaudes. À moyen et long terme, les conséquences seront encore plus importantes et chaque degré supplémentaire aggraverait cette perte. Au niveau de l'écosystème terrestre, il est quasiment certain que 3 à 14% des espèces seraient menacées d'extinction à +1,5°C ; 3 à 18% à +2°C ; 3 à 39% à +4°C et 3 à 48% à +5°C (10).

Cette redistribution des espèces animales en particulier marines et la perte de biodiversité affectent négativement la distribution équitable des ressources alimentaires (10). Les vagues de chaleur marines, l'acidification des océans, la hausse du niveau de la mer, la dégradation des récifs coralliens, l'intensification des événements extrêmes sont autant de problématiques menaçant la pêche et l'aquaculture. Or la pêche représente quasiment 20% des sources protéiques d'origine animale pour 3,2 milliards de personnes dans le monde (9). De manière générale, cela rend vulnérables de nombreuses sociétés dont la source d'aliment est étroitement liée au climat (chasse, fermiers, pêche ...). Les zones les plus touchées sont situées en Afrique de l'Ouest et Centrale, en Asie du Sud et Centrale, en Amérique du Sud, en Arctique et enfin dans les petits États insulaires (10).

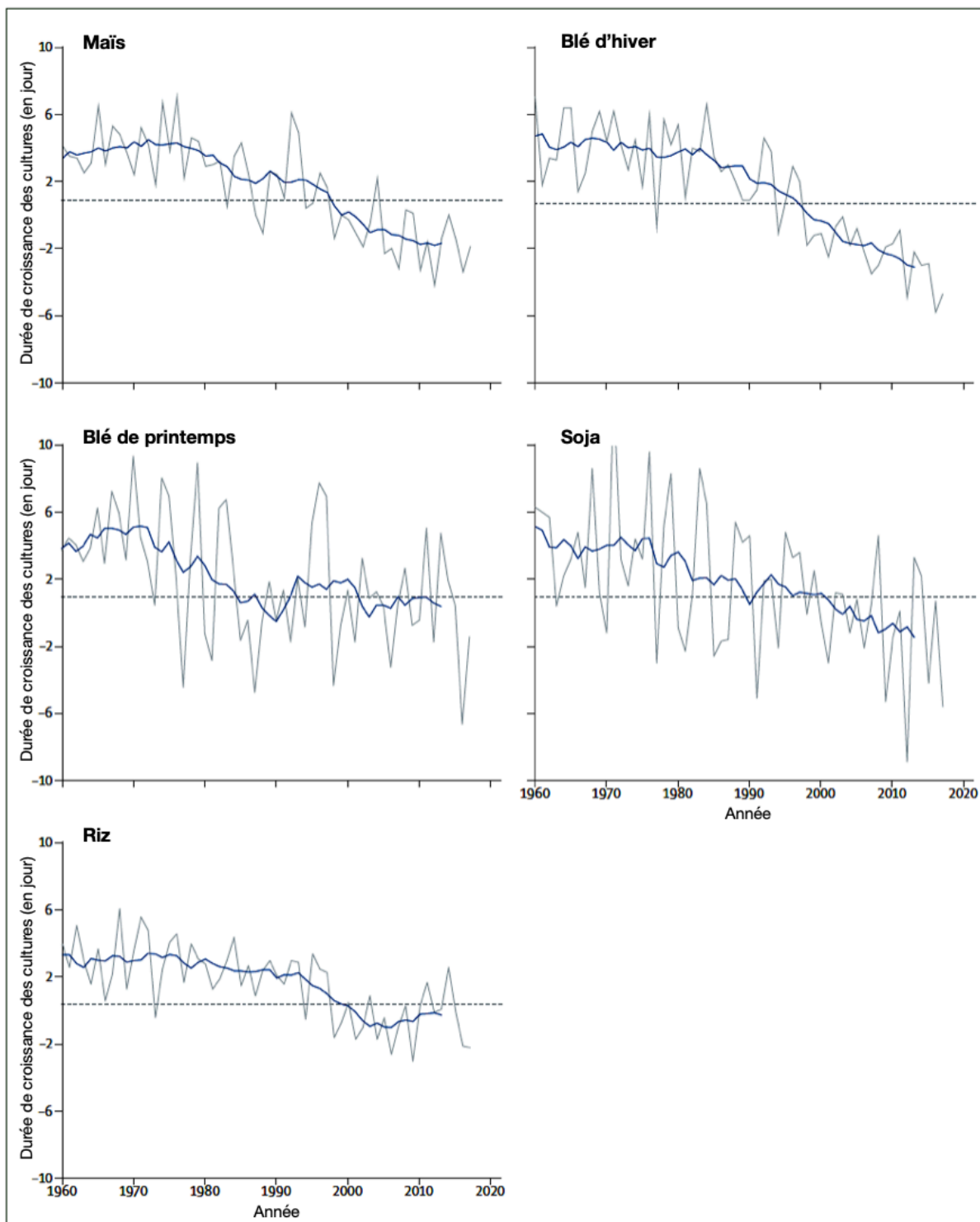
Associée à cette perte macroscopique, cette pression environnementale est susceptible d'impacter les micro-organismes. Or on retrouve une population aussi importante que diverse au sein de chaque individu dans ce que l'on appelle le microbiote. De plus en plus d'études semblent indiquer qu'une perturbation de cette flore (= dysbiose) pourrait être à l'origine de pathologies notamment inflammatoires (maladies inflammatoires de l'intestin, diabète ...) et d'une sensibilité accrue à certaines, comme l'asthme. Néanmoins, l'impact du dérèglement climatique sur la biodiversité microscopique est largement inexploré et les conséquences difficilement prévisibles (17).

e) Pression agricole et hydrique : menace pour la sécurité alimentaire et hydrique

Associé à la perte de biodiversité, le dérèglement climatique risque d'impacter fortement la qualité et la quantité des aliments provenant de l'agriculture et ainsi menacer la sécurité alimentaire. La hausse de la fréquence et de l'intensité des périodes de sécheresse et d'inondation devrait augmenter la pression sur la production alimentaire et sur son accès. L'humidité résiduelle faisant suite aux inondations et les fortes chaleurs sont également particulièrement favorables au développement de moisissures qui sont responsables de la contamination des cultures, en particulier céréalières par des mycotoxines* (18). Associés à cette diminution des rendements, les événements extrêmes sont à l'origine d'une perte soudaine de production. La diminution de la biodiversité pourrait également se faire sentir notamment avec la baisse potentielle des insectes pollinisateurs et la hausse des nuisibles. Enfin, la hausse des températures et des vagues de chaleur devrait diminuer le temps de travail des agriculteurs diminuant un peu plus les rendements. Si la hausse de +2°C est atteinte, l'insécurité alimentaire* devrait devenir un problème majeur à l'origine de malnutrition et de carences en micronutriments aboutissant à des retards de croissance et des déficits immunitaires particulièrement préoccupants chez les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes. Ici encore, l'Afrique subsaharienne, l'Asie du Sud, l'Amérique Centrale et du Sud et les États insulaires devraient être les plus touchés (10).

La diminution des rendements agricoles du fait de la hausse des températures est déjà un élément que l'on observe, et ce quelle que soit la culture étudiée (maïs, blé d'automne ou d'hiver, soja et riz) (*fig. 23*). Les projections semblent montrer que pour chaque degré supplémentaire, il pourrait y avoir une diminution des rendements agricoles d'environ 6% pour le maïs, 3,2% pour le blé, 3,1% pour le soja et 7,4% pour le riz. Et alors que les données montraient une décroissance de la sous-nutrition dans le monde, la tendance semble s'inverser depuis 2014 (9). D'après les récentes données de l'OMS, en 2021, 828 millions de personnes souffraient de la faim dans le monde (soit 9,6% de la population mondiale). C'est 46 millions de plus qu'en 2020, et 150 millions de plus qu'en 2019.

Le dernier rapport du GIEC estime qu'environ une personne sur deux dans le monde connaît actuellement une grave pénurie d'eau en partie liée à des facteurs climatiques. Et les risques quant à sa disponibilité physique devraient s'aggraver.



Changement dans la durée de croissance des cultures comme indicateur de rendement de celles-ci

Ligne pointillé = variation moyenne de la durée de croissance des cultures des niveaux de références 1981-2010. Ligne grise = Variation pondérée de la zone globale. Ligne bleue = Moyenne glissante sur 11 ans (5 ans après, 5 avant).

Figure 23 : Graphiques représentant les durées de croissance de différentes cultures entre 1960 et 2020

Les lignes grises représentent les variations annuelles et les bleues les moyennes sur 11 ans en incluant les 5 années passées et les 5 futures. Depuis 1960, on observe une diminution du nombre de jour de croissance de ces cultures de l'ordre de deux jours.

Source : Traduit du Lancet Count Down 2019 (10)

Si le palier de +2°C est atteint, l'eau permettant l'irrigation des terres issue de la fonte des neiges risque de diminuer de près de 20%. Ce changement pourrait doubler à +4°C. Les inondations et autres événements extrêmes menacent également l'accès à l'eau potable à l'origine de contamination et de destruction. Enfin, l'agriculture étant également très demandeuse d'eau, une utilisation non durable des terres accroîtra la compétition pour l'accès à cette ressource. Tout ceci participe à l'insécurité hydrique* et menace également les rendements agricoles participant à l'insécurité alimentaire (9).

Les répercussions larges des modifications climatiques sur la biomasse devraient être à l'origine de problématiques sanitaires majeures : augmentation des côtes propices au développement de pathogènes climato-sensibles comme *Vibrio sp.*, extension géographique et redistribution de certains vecteurs favorisant l'essor mondial de pathologies (Dengue, virus du Zika, du Nil Occidental ou bien encore du Chikungunya), accroissement des saisons polliniques et de l'allergénicité de certains pollens ... Or les enfants sont les principaux impactés par des pathologies tel que le Paludisme, les diarrhées infectieuses ou par l'asthme. La redistribution des espèces animales, en particulier marines, menace les enfants de zones à faibles revenus comme les États insulaires fortement dépendants de la pêche. Il s'agit pour les enfants de la principale source de protéine, vitale pour leur bon développement. Cette menace associée à la sécurité hydrique fait craindre de graves problèmes (malnutrition, déshydratation). Qu'il s'agisse d'une dénutrition, ou de carence en micronutriments essentiels, les risques sont multiples (affaiblissement immunitaire, fatigue extrême, dysfonctions d'organes, retards de croissance ou de développement ...) et quand elle n'est pas mortelle, la malnutrition est à risque de séquelles à vie, en particulier chez les enfants de moins de deux ans.

PARTIE II : INFLUENCE DU DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE SUR LES PATHOLOGIES RESPIRATOIRES : L'EXEMPLE DE L'ASTHME ET DE LA BPCO

Concernant l'impact du changement global sur la santé humaine, la santé respiratoire semble être l'une des plus impactée. Elle est très bien décrite dans la littérature scientifique : d'après une méta-analyse étudiant les publications provenant du monde entier, un quart (23/94) des publications retenues dans cette revue citent l'impact sur la santé respiratoire (19). Parmi les facteurs l'influençant, on retrouve pour 17 des publications les conditions météorologiques (hausse des températures, humidité ...) qui sont décrites, six d'entre elles s'intéressent plus précisément à la qualité de l'air (pollution, fumée de feu ...), une décrit l'impact des événements météorologiques extrêmes (cyclone, sécheresse ...), enfin une dernière s'intéresse aux problèmes des allergènes de l'ambroisie.

Quand on parle de santé respiratoire, on retrouve bien souvent l'impact sur les pathologies respiratoires chroniques telles que l'asthme et la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive* (BPCO) touchant les voies aériennes et les poumons. Mais également les infections respiratoires durant l'enfance pouvant avoir des conséquences à long terme. Le principal facteur à l'origine de ces pathologies est lié à l'exposition à la pollution atmosphérique, aux fumées de tabac et de polluants chimiques, aux allergènes ainsi qu'à la poussière (20).

La méta-analyse ne s'intéresse pas spécifiquement aux enfants, mais du fait de la maturation pulmonaire ayant lieu durant l'enfance, ils sont bien plus susceptibles d'être impactés par la pollution atmosphérique et les allergènes. On abordera donc ces différentes thématiques puis on s'intéressera à un sujet en plein essor, mais peu décrit concernant le dérèglement climatique : l'hypothèse d'une perturbation du microbiote pulmonaire sur le développement de pathologies respiratoires.

1. DÉVELOPPEMENT PULMONAIRE ET FRAGILITÉ DURANT L'ENFANCE : La « fenêtre critique de susceptibilité »

a) Les cinq stades de développement pulmonaire

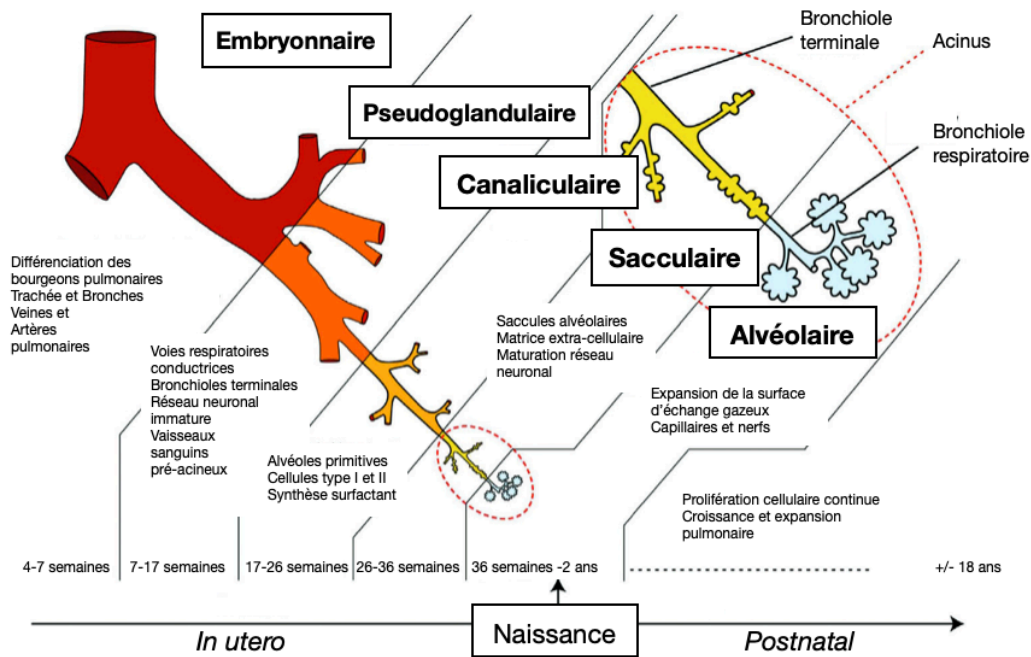


Figure 24 : Schéma représentant les principales étapes du développement pulmonaire, leurs chronologies et organisations

La formation des futurs poumons commence avec l'étape embryonnaire survenant durant les sept premières semaines de gestation. Aux alentours du 26^{ème} jour, les cellules de l'intestin primitifs envahissent le mésenchyme donnant naissance à une excroissance. Ensuite cette excroissance se divise rapidement en deux, donnant naissance aux deux bronches pulmonaires. Puis tout un processus de croissance et de morphogénèse donne naissance à l'arbre respiratoire. En parallèle, la circulation pulmonaire commence à se former. L'étape pseudo-glandulaire (7 à 17 semaines de gestation) est une étape cruciale permettant la ramification terminale de l'arbre respiratoire et la vascularisation avec la mise en place des capillaires sanguins. À 16 semaines de gestation, la formation de l'arbre bronchique est complète. Les échanges gazeux entre les alvéoles et les capillaires ont lieu au cours de la phase canaliculaire (16 à 24 semaines de gestation). Cette étape permet la formation des alvéoles primitives et des canaux alvéolaires. C'est également durant cette étape que la synthèse des tensioactifs* commence. Durant la phase sacculaire (27 à 36 semaines de gestation), la croissance pulmonaire continue et les voies aériennes s'élargissent contribuant à augmenter la surface d'échange gazeux. Enfin la phase alvéolaire survient (36 semaines jusqu'à l'adolescence) au cours de laquelle les alvéoles se multiplient d'abord rapidement durant les deux premières années de vie puis plus régulièrement avec la croissance de l'enfant. L'âge de fin de ce processus n'est pas connu du fait de la grande variabilité d'alvéoles chez l'adulte mais la croissance du poumon continue jusqu'à l'âge de 18-20 ans. Et jusqu'à 80% des alvéoles sont susceptibles de se former après la naissance. (21-23) Des données chez le primate suggèrent que le nombre d'alvéoles augmente au début de l'âge adulte. Si cela était également le cas chez l'homme cela augmenterait la période de susceptibilité durant laquelle la croissance pulmonaire pourrait être impactée. (21)

Source : Traduit de Kajekar R. Environmental factors and developmental outcomes in the lung. Pharmacol Ther. mai 2007;114(2):129-45.

Afin de mieux appréhender l'impact du dérèglement climatique sur la santé respiratoire, il nous faut comprendre ce qui rend l'enfant plus à risque. Le développement pulmonaire physiologique se fait en cinq étapes (*fig. 24*). Cela commence durant la phase fœtale avec la formation des structures primaires et la différenciation cellulaire, et continue durant l'enfance avec la croissance et la maturation pulmonaire, et ce jusqu'à l'âge de 18-20 ans. Au cours de ces différentes étapes, de nombreux processus sont susceptibles d'être impactés par l'environnement et la génétique et donc d'affecter la santé de l'enfant.

Le développement de l'arbre bronchique et en particulier la morphogénèse de la ramification du poumon est un processus hautement conservé dans l'évolution. Cette ramification permet à partir d'un bourgeon terminal, la croissance, l'élongation et *in fine* la subdivision en unités terminales permettant d'accroître la surface d'échange. Cette différenciation donne naissance dans un poumon mature à une quarantaine de phénotypes cellulaires différents. Ce processus que l'on retrouve ailleurs dans le corps est contrôlé par de nombreuses voies de signalisation, facteurs de croissance, récepteurs, molécules de la matrice extracellulaire ... et par leurs distributions spatio-temporelles. Ainsi du fait du nombre de molécules entrant en jeu, ces événements physiologiques sont plus sensibles à des perturbations pouvant engendrer des problèmes quant à la structure du poumon et à son bon fonctionnement. Les études ont montré que des expositions à des particules de l'atmosphère pouvaient ainsi être délétères sur les cellules immatures (néonatales), mais n'engendrer aucun effet sur les cellules matures (adultes). Il en résulte une capacité de différenciation potentiellement altérée pouvant aboutir à une croissance anormale (démonstré chez l'animal) (21–23).

Ainsi la « fenêtre de susceptibilité » chez l'enfant est à la fois pré- et postnatale comme ont pu le montrer des études sur l'exposition à de la fumée de tabac ambiant au cours de l'enfance aboutissant à une capacité respiratoire réduite (22).

b) Physiologie et métabolisme de l'enfant

En plus de cette période de susceptibilité, la physiologie de l'enfant explique leur plus grande sensibilité vis-à-vis des différentes molécules.

En comparaison d'un adulte, un enfant au repos a une fréquence respiratoire plus rapide, ce qui signifie que par unité de poids corporel, le volume d'air circulant dans ses poumons est deux fois supérieur au volume d'un adulte. Au fur et à mesure de la maturation pulmonaire, la fréquence respiratoire diminue (22).

D'un point de vue toxicocinétique :

- L'**absorption** est plus importante du fait de cette fréquence respiratoire accrue et explique l'exposition aux xénobiotiques* supérieure. Ainsi d'après les études « l'exposition de la surface pulmonaire aux molécules présente dans l'air serait 2 à 4 fois plus élevée chez un enfant de 3 mois » par rapport à un adulte.
- La **distribution** est également différente du fait d'une proportion en eau plus importante et en graisse plus faible que chez l'adulte. Ceci implique une plus grande dissolution des molécules hydrosolubles et inversement pour les molécules liposolubles. La distribution dépend également de la concentration en albumine qui varie au cours de la croissance et de l'affinité de liaison aux protéines plasmatiques qui sont plus faibles chez l'enfant.
- La **métabolisation** des molécules au sein de l'organisme se fait en deux phases : la phase I de transformation (par oxydation, réduction ou hydrolyse) effectuée majoritairement par les cytochromes P450 et la phase II de couplage à un groupement endogène (glucorono-, sulfoconjuguaison, ...) par diverses enzymes. Or la capacité de métabolisation d'un enfant est très faible du fait notamment d'un faible nombre de cytochromes, affectant la phase I (*fig. 25*). Et la capacité adulte des systèmes enzymatiques de la phase II n'est atteinte que plusieurs mois après la naissance. Ceci engendre une demi-vie des molécules plus importante.
- L'**élimination** est principalement liée à la filtration glomérulaire du rein qui est trois fois moindre à la naissance par rapport à la clairance d'un adulte et devient mature à 6 mois de vie (22).

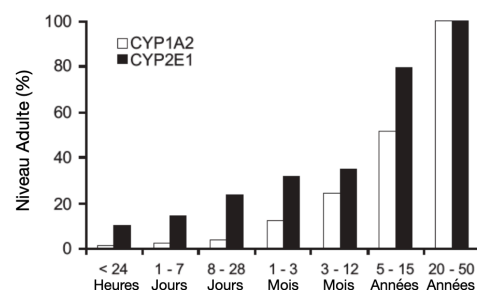


Figure 25 : Graphique représentant l'activité des cytochromes P450 1A2 et 2E1 chez l'enfant par rapport à l'activité d'un adulte en fonction de l'âge

Source : Traduit de WHO (22)

L'immaturation du système immunitaire les rend également bien plus vulnérables aux infections respiratoires. Or de nombreuses études ont montré aujourd'hui que les infections dans l'enfance peuvent avoir des répercussions bien plus tardives, à l'âge adulte (24).

c) Grossesse et allaitement

La majorité du développement pulmonaire ayant lieu au cours de la grossesse, l'exposition de la femme enceinte durant cette période peut avoir des conséquences délétères. Les molécules inhalées peuvent passer dans le sang maternel via la barrière alvéolo-capillaire puis atteindre le fœtus via le placenta et ainsi être responsables potentiellement de lésions et de perturbations de la morphogénèse*. Tout comme chez l'enfant, la physiologie de la femme enceinte diffère. Parmi les changements ayant un impact sur la toxicocinétique, on peut noter la diminution de la motilité gastrique, l'augmentation de la clairance rénale, la hausse du débit cardiaque (environ 30%), la hausse du volume respiratoire net sans modification de la fréquence respiratoire (environ 50%). Ainsi l'absorption des molécules est augmentée tout comme leur élimination. Ainsi, en fonction de chaque polluant, l'exposition du fœtus pourra être augmentée ou au contraire diminuée (22,24).

Même si la molécule inhalée n'atteint pas le fœtus, elle est susceptible d'impacter la fonction respiratoire maternelle pouvant affecter le transport de l'oxygène au fœtus. L'exposition à des concentrations particulières importantes est associée à une inflammation placentaire, une diminution de l'angiogénèse* placentaire et une invasion trophoblastique* pouvant avoir des répercussions sur le développement fœtal (24).

L'allaitement peut également être une source d'exposition de molécules toxiques pour l'enfant, en particulier les molécules liposolubles pouvant se dissoudre dans le lait maternel.

Associée à cette exposition accrue durant cette période charnière, la nutrition maternelle est primordiale. Une alimentation suffisante et riche en fruits et légumes, une supplémentation en vitamines, oméga 3 et vitamines E améliorent la santé de l'enfant en diminuant le risque de pathologies (23). Et à l'inverse, un faible poids à la naissance (<2,5kg) ou très faible poids (compris entre 1 et 1,5kg) est associé à des pathologies cardiologiques, neurologiques et pulmonaires. Plusieurs études ont mis en évidence des fonctions pulmonaires diminuées

durant l'enfance et qui perdurent à l'âge adulte prédisposant à des pathologies respiratoires. Une des hypothèses est qu'en réponse à une mauvaise nutrition lors du développement, des changements permanents structurels, métaboliques et fonctionnels s'opèrent. De la même manière, un retard de croissance intra-utérin* (IUGR = « *Intra Uterin Groth Restriction* ») pouvant être lié à une malnutrition maternelle est à risque, entre autres, de pathologies respiratoires et de diminution de la capacité pulmonaire durant l'enfance. Sur les modèles animaliers, ce retard est à l'origine d'une barrière alvéolo-capillaire épaissie diminuant ainsi les échanges gazeux. La fumée de tabac et l'exposition à la pollution atmosphérique sont également des facteurs de risques d'IUGR, de faible poids à la naissance, de prématuré* (21).

d) Paramètres génétiques et environnement individuel

Des caractéristiques individuelles expliquent également la plus forte susceptibilité de certains individus à être plus impactés. Le sexe en fait partie, tout comme les différences génétiques qui peuvent expliquer les différences entre individus : le polymorphisme sur des enzymes clés afin de prévenir le stress oxydatif (la Glutathion-S-Transférase (GST)) ou concernant le gène de contrôle de l'inflammation TNF en sont des exemples (23). De nombreuses études ont ainsi mis en évidence l'impact du polymorphisme de la GST sur les infections respiratoires, l'asthme et les limitations de fonction pulmonaire.

Il est à noter qu'un déficit des fonctions pulmonaires survenant tôt au cours de la vie est un facteur prédictif de limitation pulmonaire à l'âge adulte. Ainsi, de manière individuelle, une étude épidémiologique ayant suivi des enfants souffrant d'asthme durant leur enfance puis régulièrement au cours de leur vie, a montré que ceux souffrant d'asthme modéré à sévère durant leur jeune âge avaient des fonctions pulmonaires plus faibles au cours de leur vie. Ces données ont été corroborées par d'autres études démontrant que la croissance et la maturation pulmonaire sont déterminantes à l'âge adulte (23,24).

À côté de ces explications physiologiques, les enfants passent plus de temps à l'extérieur en particulier durant les beaux jours où les taux de pollens sont bien souvent élevés et la pollution atmosphérique à son paroxysme. Le lieu de vie participe pour beaucoup dans l'apparition de pathologies respiratoires. Ainsi des études sur la pollution atmosphérique ont montré que les

enfants vivant à moins de 500m d'une autoroute avaient plus de déficits que ceux vivant à plus de 1500m. Lors d'un déménagement dans une zone moins polluée, les marqueurs des fonctions pulmonaires s'amélioraient. Ces données rentrent dans les critères du statut socio-économique (SES) expliquant les paramètres de santé moins favorables dans les classes modestes. La pauvreté étant à l'origine de logements plus humides (plus de moisissure), moins aérés (plus d'acariens), dans des zones plus polluées ... L'alimentation, le travail, les déplacements rentrent également dans ces critères. Néanmoins, le lien entre SES et état de santé défavorable reste discutable, mais il semble significatif pour l'asthme (23).

Toutes ces données expliquent la sensibilité du fœtus et de l'enfant vis-à-vis des xénobiotiques. Une molécule chimique peut affecter l'expression de médiateurs et de régulateurs de la croissance, ce qui, en fonction de la période et de la durée d'exposition, peut affecter la croissance et donc la fonction pulmonaire. Et les variations toxicocinétiques liées à la physiologie du fœtus et de l'enfant, les données socio-économiques et les susceptibilités individuelles sont autant de facteurs qui peuvent majorer l'impact d'une molécule sur le corps et expliquer la toxicité de certaines molécules chez les enfants et non l'adulte.

2. EFFET DES DIFFÉRENTS POLLUANTS SUR LA SANTÉ RESPIRATOIRE DES ENFANTS

a) Molécules impliquées et origines des différents polluants

Comme on l'a déjà vu précédemment, quand on parle de polluants atmosphériques, on parle de plusieurs molécules ayant un impact sur la santé. L'essentiel des émissions résulte de l'activité humaine et dans les villes, la principale source provient de la combustion incomplète de différents combustibles liée aux transports. Et dans une moindre mesure de l'industrie, de l'énergie domestique et de l'agriculture. Concernant le dérèglement climatique au-delà d'augmenter les taux des différents polluants, l'augmentation des feux de forêt et de la biomasse est une grande cause de libération de polluants d'origine naturelle. Ces émissions sont d'autant plus délétères que les émissions peuvent être transportées sur de grandes distances. Certaines études expérimentales chez la souris semblent démontrer que les PM* résultant des feux étaient plus toxiques que ceux issus du trafic routier (24).

Les polluants sont classés en fonction de leur origine : les polluants primaires, émis directement dans l'atmosphère. Parmi ceux-ci, les différents États et l'OMS surveillent (25) :

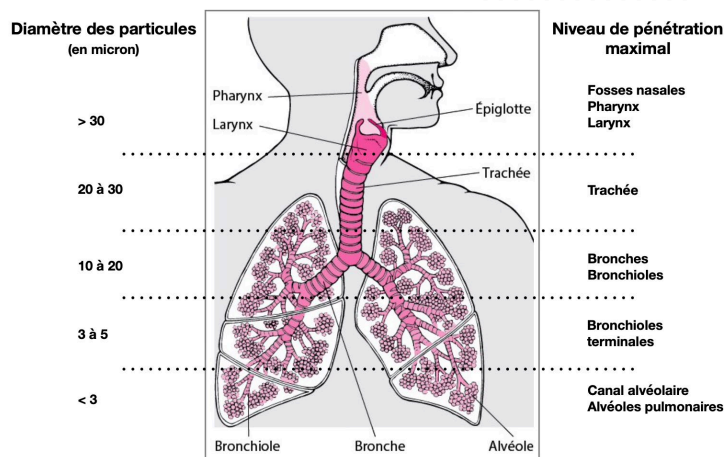


Figure 26 : Schéma de la pénétration des particules au sein de l'arbre pulmonaire en fonction du diamètre des particules

Source : Pénétration des particules dans l'arbre bronchique, STEINMETZ Vincent

- Les *PM* : ce sont des particules solides ou liquides en suspension dans l'air. Sous cette appellation, on retrouve un grand nombre de molécules, d'origines, de tailles et de compositions différentes. Bien souvent, elles possèdent un noyau carboné et différentes molécules absorbées à leur surface. Les *PM* englobent

certaines polluants gazeux, les poussières, cendres, moisissures, pollens ... Et en fonction de leur taille on distingue les PM_{10} ($< 10\mu m$) et $PM_{2,5}$ ($< 2,5\mu m$) (25,26). Parmi les $PM_{2,5}$ on retrouve les *Diesel Exhaust Particles* (DEP) ainsi que les Hydrocarbones Aromatiques Polycycliques (HAP), les particules ultra-fines ($< 0,1\mu m$) et les nanoparticules ($< 100nm$). Cette classification est primordiale, car les effets sur la santé ne sont pas les mêmes. Seules les $PM_{2,5}$ pénètrent dans les alvéoles, les PM_{10} sont normalement retenues par le parenchyme pulmonaire et éliminées par la barrière muco-ciliaire (fig. 26). Ainsi ce sont majoritairement les $PM_{2,5}$ qui sont responsables de pathologies respiratoires et cardiaques (23,27).

- Le monoxyde de carbone (CO), un gaz toxique dont l'origine anthropique résulte de la combustion incomplète des combustibles carbonés et des feux de forêt pour l'origine naturelle.
- Le dioxyde d'azote (NO_2), un gaz dont l'origine anthropique est la combustion de combustibles utilisés dans le secteur des transports et des industries. Les feux de forêt sont également un grand pourvoyeur de dioxyde d'azote.
- Le dioxyde de soufre (SO_2), un gaz issu de la combustion du charbon, du pétrole et en grande partie de sources naturelles (éruptions volcaniques) (23).
- Parfois les Composés Organiques Volatils* (C.O.V.).

Et les polluants secondaires, formés à partir des premiers :

- L'ozone est un polluant secondaire issu de la réaction photochimique entre le rayonnement solaire et des gaz atmosphériques tels l'oxyde d'azote (NO_x dont le NO_2), le CO et les COV. Indispensable à la vie, l'ozone est également considéré comme un polluant à risque pour la santé. La concentration en O_3 est prépondérante durant les jours chauds et les conditions anticycloniques.
- Les PM secondaires formés par des réactions physico-chimiques à partir de gaz ou de particules primaires. Ces PM peuvent s'associer avec d'autres molécules, notamment les aéroallergènes afin de former des mélanges complexes de plus grandes tailles.

Depuis que l'on passe près de 80% de notre temps à l'intérieur, la pollution intérieure est d'autant plus problématique. Parmi les molécules posant un problème on retrouve des molécules tels le dioxyde d'azote (issu principalement de la cuisson au gaz), le monoxyde de carbone et certains COV (issus des matériaux de construction, mais également des produits ménagers comme le formaldéhyde). Enfin, l'utilisation du charbon pour se chauffer ou cuisiner demeure une grande cause de pollution et les conséquences sanitaires sont réelles (28).

Toutes ces molécules deviennent préoccupantes lorsque les concentrations augmentent. Comme lors de pic de pollution par exemple où elles sont susceptibles de nuire à la santé. Ces épisodes de pollution dépendent en grande partie des conditions météorologiques (condition anticyclonique, chaleurs ...) et sont donc susceptibles de s'accroître avec le réchauffement climatique (25,26).

b) Pollution et fonction respiratoire globale

De manière générale en Europe, la pollution atmosphérique serait responsable de 6% de la mortalité et d'une diminution de la fonction respiratoire, principalement des enfants. Parmi les mécanismes délétères, la diminution de la croissance, une diminution de la fonction pulmonaire, une obstruction bronchique et une aggravation de la sévérité des infections pulmonaires sont souvent évoqués. Ces observations se basent sur les données issues des mesures pulmonaires comme le volume d'expiration forcé en une seconde (FEV1^*) et le volume total d'air expiré durant un effort maximal d'expiration (FVC^*). Ces deux paramètres

servent notamment à caractériser le degré d'obstruction bronchique. Ainsi l'étude prospective *Californian Children's Health Study* a mis en évidence que la proportion d'enfants (< 18 ans) ayant un FEV1 faible (< 80%) était statistiquement 5 fois plus importante dans les communautés les plus exposées aux NO₂ et PM_{2,5} (WJ Gauderman, 2015). Cette obstruction bronchique s'amenuisait lors de changement de cadre de vie dans une zone moins exposée. L'étude montrait également des résultats significatifs entre la fonction pulmonaire d'enfants vivant à moins de 500 mètres d'une autoroute californienne comparativement à ceux vivant à plus de 1,5 km. Ces résultats sont corrélés à d'autres études notamment en Europe avec la cohorte ESCAPE où l'exposition aux particules fines et au dioxyde d'azote était associée à une réduction de la fonction pulmonaire (28). Une autre étude montrait des résultats similaires entre des enfants vivant à proximité d'une usine pétrochimique à *La Plata* en Argentine comparativement à des enfants fortement exposés au trafic routier, ainsi qu'à des enfants bien moins exposés à la pollution de l'air (23). De nombreuses études ont mis en évidence la hausse de la prévalence* de l'asthme, l'impact sur la fonction pulmonaire ainsi que la hausse des symptômes (toux, respiration sifflante ...) liée à l'exposition chronique aux particules fines (23,28). Les données médico-économiques analysant le nombre d'hospitalisations et le recours aux traitements vont dans ce sens lors de pics de pollution (pollution liée au trafic, brûlage de la canne à sucre) (24). Enfin, l'exposition de la femme enceinte a des répercussions sur le nouveau-né comme le montre la diminution de la FEV1 et la FVC à 5 ans des enfants dont les mères étaient exposées à de forts taux de PM_{2,5} (AG Lee, 2018).

c) *Impact des différents polluants : une méta-analyse concernant les connaissances sur SO₂, NO₂, O₃ et CO*

Si des taux atmosphériques pour chacun des polluants sont définis par les autorités, la pollution intérieure est beaucoup plus compliquée à évaluer. Elle diffère d'un pays à un autre (concentrations de NO₂ variant entre 10-15 µg/m³ en Scandinavie et jusqu'à 65 µg/m³ en Pologne) et au sein même des pays, où ils peuvent s'accumuler dans un foyer et atteindre des concentrations bien plus importantes. De ce fait, la plupart des études prennent en considération la pollution globale à un instant donné, ou bien des données médico-économiques (admission aux urgences ou sur l'utilisation de médicament) sans prendre en

Molécules impliquées	Événements de santé	Unité	RR (95%) par unité de hausse
SO₂	Pathologies cardiovasculaires	10 µg/m ³	1,012 (1,007 - 1,018)
	Asthme (enfance)		1,111 (1,076 - 1,147)
	BPCO		1,016 (1,012 - 1,021)
	Cancer Pulmonaire		1,127 (0,978 - 1,298)
	Naissance pré-terme		1,200 (0,948 - 1,520)
NO₂	Pathologies cardiovasculaires	10 µg/m ³	1,059 (0,991 - 1,131)
	Asthme (enfance)		1,134 (1,084 - 1,186)
	BPCO		1,016 (1,012 - 1,120)
	Diabète sucré		1,019 (1,009 - 1,029)
	Cancer Pulmonaire		1,055 (1,010 - 1,101)
	Parkinson		1,030 (1,007 - 1,053)
	Naissance pré-terme		1,079 (1,007 - 1,157)
O₃	Pathologies cardiovasculaires	10 µg/m ³	1,002 (0,983 - 1,022)
	Cancer Pulmonaire		0,951 (0,791 - 1,144)
	Parkinson		1,067 (1,018 - 1,118)
	Naissance pré-terme		1,039 (1,004 - 1,075)
CO	Pathologies cardiovasculaires	1 mg/m ³	1,024 (1,011 - 1,038)
	Parkinson		1,574 (1,069 - 2,317)
	Naissance pré-terme		1,191 (0,996 - 1,423)

Tableau 1 : Tableau des Risques Relatifs des différents polluants atmosphériques analysés

Les résultats indiquent le Risque Relatif* pour chaque hausse de 10µg/m² de NO₂, O₃ et SO₂ et 1mg/m³ pour le CO. Après analyse des différents risques relatifs, 13 évènements de santé associés aux polluants ressortent significatifs. Et après analyse sur un sous-groupe d'analyse, 8 évènements sur les 13 semblent robustes. Le dioxyde de soufre est significativement associé aux pathologies cardiovasculaires (RR = 1,012 soit 1,2% de risque pour chaque 10µg/m²) et à la survenue de BPCO (RR = 1,016 soit 1,6% de risque accru). Le dioxyde d'azote, à l'apparition d'asthme (RR = 1,134 soit 13,4% de risque accru) en particulier chez l'enfant, de BPCO (RR = 1,016 soit 1,6% de risque accru), de diabète (RR = 1,019 soit 1,9% de risque accru), de cancer pulmonaire (RR = 1,055 soit 5,5% de risque accru) et de naissance pré-terme (RR = 1,079 soit 7,9% de risque accru) également à risque pour la santé respiratoire de l'enfant. Le monoxyde de carbone à la survenue de Parkinson (RR = 1,574 soit 57,4% de risque accru) et de naissance pré-terme (RR = 1,191 soit 19,1% de risque accru). Enfin aucun effet de l'ozone n'a pu être mis en évidence de manière robuste.

Source : Traduit et adapté de (29)

d) Pollution et pathologies obstructives chroniques : changements physiopathologiques

Les divers polluants atmosphériques sont également susceptibles de prédisposer et d'aggraver une pathologie asthmatique.

considération les grandes diversités pouvant exister. Ainsi la dose-réponse à ces polluants n'est pas toujours claire.

Les données présentées ci-contre (tab. 1) sont extraites d'une méta-analyse menée sur la période 1980 -2019 et analyse le lien de causalité sur la santé de 4 polluants principaux (CO, NO₂, O₃ et SO₂) (29). Les résultats sont robustes concernant la hausse du risque de BPCO avec le dioxyde de soufre, ainsi que de BPCO et d'asthme durant l'enfance avec le dioxyde d'azote. Il faut néanmoins garder en tête que ces données sont principalement issues d'Amérique du Nord, de Chine et d'Europe. Et que cette étude ne s'intéresse pas uniquement aux enfants et donc la toxicité pourrait être plus importante sur cette population.

Bien que la méta-analyse ne retrouve pas de lien robuste entre ozone et asthme infantile, certaines études semblent indiquer que l'exposition à l'ozone au cours des six premiers mois de la vie d'un nourrisson peut engendrer des changements structurels et fonctionnels sur l'arbre bronchique (fig. 27). Cette période est une des nombreuses fenêtres d'expositions pouvant avoir des conséquences délétères, puisque les nombres d'alvéoles et le diamètre des voies respiratoires augmentent fortement. Les résultats chez le singe indiquent une réduction du diamètre des voies aériennes, un impact sur leurs longueurs et une diminution du nombre de branches conductrice. Les changements étaient persistants 6 mois après l'exposition suggérant des modifications structurelles persistantes (21).

À cette même période, les fibres musculaires pulmonaires se développent. D'abord de manière perpendiculaire au grand axe puis de nombreuses fibres dans un axe de plus de 30° par rapport à la perpendiculaire. L'ozone semblait impacter cette orientation musculaire favorisant ainsi l'hyperréactivité bronchique, une des composantes de l'asthme. Ces changements pourraient être similaires chez l'homme et expliquer en partie l'impact que pourrait avoir l'ozone sur l'asthme, bien que les données ne soient pas unanimes sur ce fait (21).

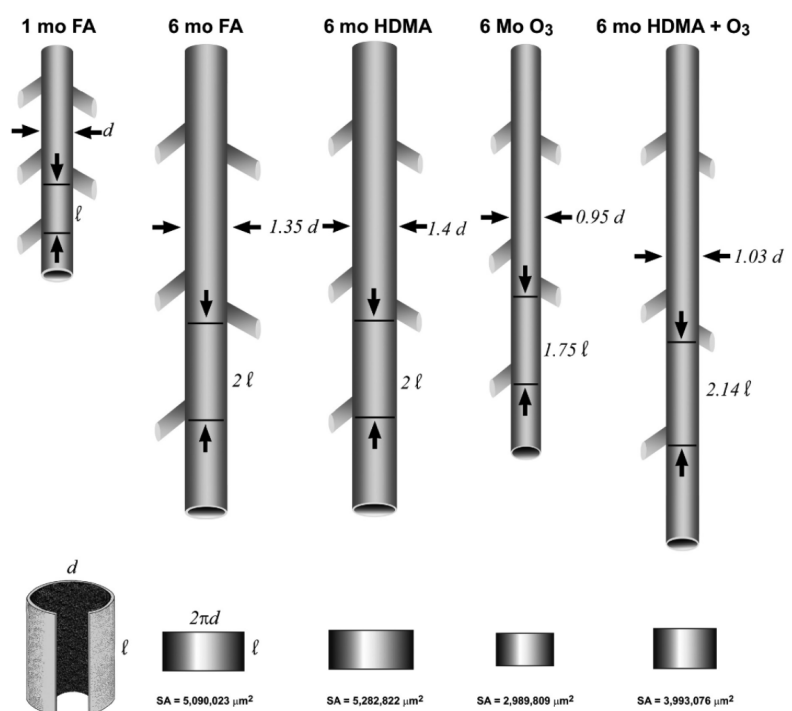


Figure 27 : Schéma des différences de diamètre et de la longueur de l'arbre bronchique chez un singe rhésus en fonction de l'exposition à des polluants ou des allergènes lors du développement pulmonaire

Comparaison schématique des différences de taille d'une génération de bronchiole distale dans le lobe supérieure gauche chez un singe rhésus (âgé de 180 jours) après une exposition de 11 cycles d'air filtré (= FA), d'allergène d'acariens (= HDMA), d'O₃ ou d'une association O₃/HDMA. La mesure des voies respiratoires va de la bronchiole proximale à celle terminale dans le trajet axial de chaque animal. L'échelle relative de la longueur (= l) et du diamètre (= d) est basée sur la valeur d'un animal de 30 jours. L'exposition seule ou associée aux allergènes d'acariens était à l'origine d'une réduction du diamètre (0,95 vs 1,35 normalement), et de la longueur (1,75 vs 2) des voies respiratoires à l'origine d'une surface pulmonaire (=SA) plus faible.

Source : Traduit et adapté de Plopper CG, Smiley-Jewell SM, Miller LA, Fanucchi MV, Evans MJ, Buckpitt AR, et al. Asthma/allergic airways disease: does postnatal exposure to environmental toxicants promote airway pathobiology? *Toxicol Pathol.* janv 2007;35(1):97-110.

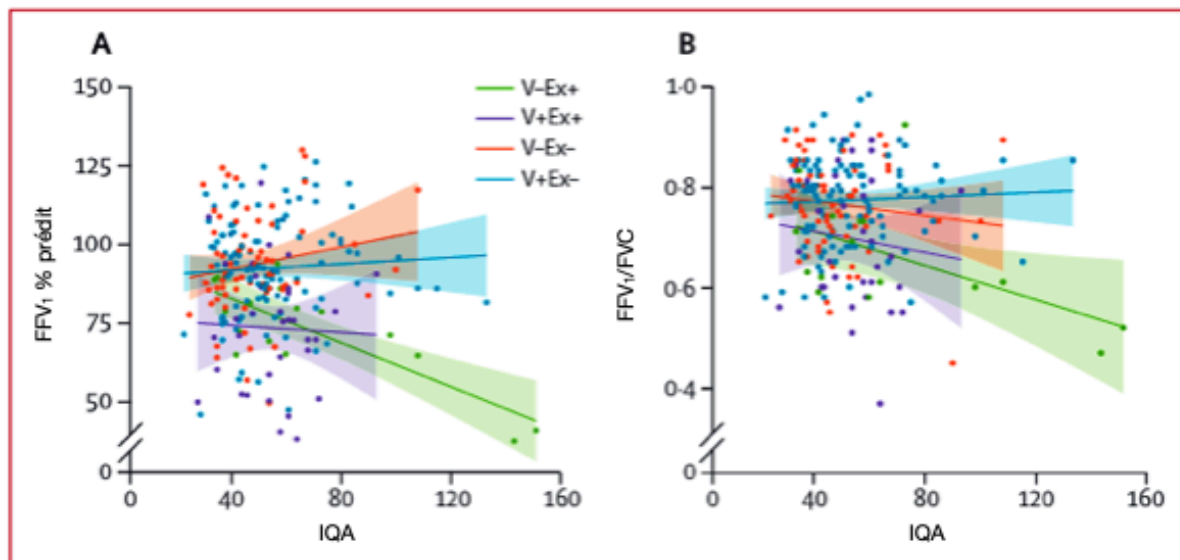
Le NO₂ et le SO₂ sont tous deux associés à la survenue de pathologies obstructives chroniques que ce soit la BPCO et/ou l'asthme. Bien que la relation concentration-réponse de l'ozone ne soit pas suffisamment robuste, les études épidémiologiques semblent indiquer à long terme un impact sur l'asthme et la BPCO et une diminution des capacités pulmonaires (diminution de la FVC et FEV1) (23,27).

Les mécanismes physiologiques expliquant cette survenue ne sont pas pleinement connus néanmoins il s'agit tous deux de gaz oxydants. Leur inhalation, comme pour l'ozone induit de l'inflammation comme démontré par la hausse de marqueurs de l'inflammation (ex. : IL-1a, IL-1b, IL-6 et IL-8) retrouvés dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire et nasal. Ils seraient responsables d'une peroxydation des membranes des cellules épithéliales et de lésions de la muqueuse respiratoire des voies aériennes supérieures et inférieures générant des radicaux libres endogènes. Si ces molécules surpassent les défenses antioxydantes, cela aboutit à l'activation de complexes moléculaires et *in fine* à la synthèse de molécules de l'inflammation. Cette inflammation peut être délétère et entraîner des modifications de l'ADN ainsi qu'une fibrose pulmonaire pouvant conduire à l'apparition de BPCO. Des études ont pu mettre en évidence que cette inflammation systémique était positivement associée aux taux de SO₂ et NO₂ ambiants et à la fonction pulmonaire de patients atteints de BPCO, négativement (24,29). De manière similaire, les DEP sont à l'origine de la hausse des taux d'éosinophiles, d'IL-5 ainsi que de diverses autres molécules de l'inflammation non allergique. Ils seraient également responsables d'une suppression de l'activité des macrophages et des cellules dendritiques, cellules clés de la réponse immunitaire (27). Sur des modèles murins, la hausse même faible d'expositions aux particules fines était à l'origine de stress oxydatifs, d'inflammations et de lésions tissulaires pulmonaires (24). Les études menées sur les cellules épithéliales ciliées des voies respiratoires en réponse aux PM montrent une libération forte en cytokine IL-6 et en CXCL-1 (une chimiokine de plusieurs cellules de l'immunité). Enfin, il semblerait que les particules fines interagissent avec NLRP-3, un récepteur de l'immunité innée (PRR cytosolique), à l'origine de l'activation de l'inflammasome (28).

e) Pollution et exacerbation bronchique non allergique

En plus d'être à l'origine de modifications physiologiques et structurales pouvant expliquer l'apparition de pathologies respiratoires chez l'enfant, les polluants peuvent également être à l'origine d'exacerbation des pathologies respiratoires à l'origine d'hospitalisation et de décès. Et si la dégradation de la fonction pulmonaire et l'aggravation des symptômes respiratoires chez les patients souffrant d'asthme ou de BPCO résultent souvent d'une infection respiratoire, les pics de pollution semblent également impliqués. Une étude menée sur 3676 enfants californiens montrait une hausse des symptômes respiratoires d'environ 2,7 fois pour chaque ppb* de NO₂.

Une autre étude chinoise menée sur 4454 individus asthmatiques montrait une hausse de la mortalité de 7%, 9% et 11% associés au PM_{2,5}, O₃ et NO₂ respectivement. Les données épidémiologiques concernant la BPCO sont similaires (24).



IQA = Indice de Qualité de l'Air ; FEV₁ = Volume expiratoire forcé en 1s en pourcentage de la valeur prévu ; FEV₁/FVC = ratio entre FEV₁ et Capacité vitale ; V = Viral ou non ; Ex = Exacerbation ou non

Figure 28 : Graphique comparant la fonction pulmonaire selon l'Indice de Qualité de l'Air

Analyse du FEV₁ % prédit (A) et du ratio FEV₁/FVC (B) en fonction des valeurs d'IQA mesuré le même jour. Les données montrent une atteinte pulmonaire (valeur de FEV% faible) dans les deux groupes souffrant d'exacerbation (violet et vert). Et l'atteinte était d'autant plus importante pour le groupe V-Ex+ que la qualité de l'air dégradée. Là où l'atteinte ne variait que peu chez ceux dont la cause était liée à une infection virale.

Source : Traduit de (30)

Si le lien entre pollution et exacerbations bronchiques est aujourd’hui bien connu, les mécanismes moléculaires sont eux moins compris. L’étude présentée ci-dessous analyse les niveaux individuels de pollutions et les voies d’expressions géniques impliqués dans l’exacerbation d’asthme (30). Elle se base sur l’analyse rétrospective d’une étude de cohorte menée sur 208 enfants de 6 à 17 ans vivant dans une grande ville américaine et la validation par une autre étude (n = 419) :

- Sur l’ensemble des exacerbations survenues sur la période de l’étude, les exacerbations non liées à une infection représentaient 29,8%. Dans ce sous-groupe, l’analyse de la qualité de l’air (IQA) au cours des 9 jours précédant la crise était moins bonne et se poursuivait 9 jours après le début des symptômes (*fig. 28*). Cet indice de

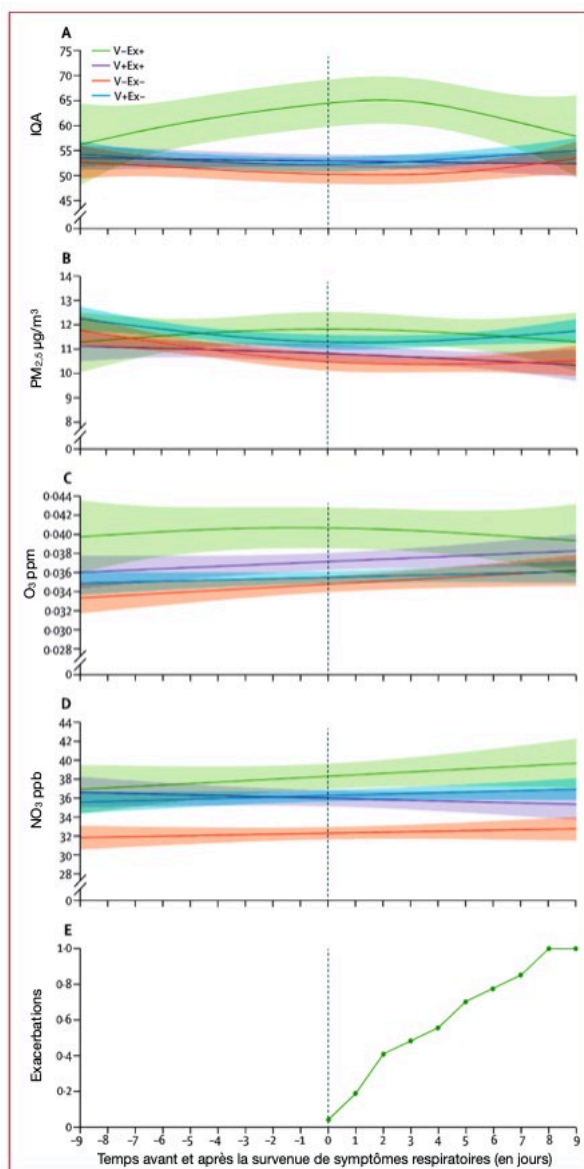


Figure 29 : Graphique représentant les taux de polluants atmosphériques lors des jours précédant la survenue d’exacerbation pulmonaire et après le début des symptômes

Tendance des 9 jours précédant les symptômes respiratoires (JO) et les 9 jours suivants pour l’Indice de Qualité de l’Air (= IQA) (A), les PM_{2,5} (B) l’O₃ (C), le NO₂ (D) et l’incidence cumulée des exacerbations dans le groupe V-Ex+ (ou 1.0 équivaut à 14 exacerbations) (E). On dénombre 14 évènements dans le groupe V-Ex+, 33 dans celui V+Ex+, 38 dans celui V-Ex- et 69 dans celui V+Ex-. Les données montrent bien que les enfants souffrant d’exacerbation non virale (V-Ex+ en vert) étaient soumis à une qualité de l’air moins bonne (valeurs plus élevées), et à des teneurs en polluants plus importantes les jours précédant l’exposition. Là où ceux souffrant d’exacerbation virale (V+Ex+ en violet) étaient exposés à des valeurs similaires aux enfants n’ayant pas d’exacerbation bronchique (V-Ex- en rouge).

Source : Traduit de (30)

V = Viral ou non ; Ex = Exacerbation ou non

qualité de l'air, se basant sur les teneurs en PM_{2,5}, O₃ et NO₂, était significativement associé à l'obstruction bronchique. Il est à noter que l'IQA et les valeurs de chaque polluant au cours de cette étude n'ont jamais dépassé les valeurs maximales acceptables, excepté à quelques occasions pour les particules fines suggérant l'impact potentiel lors de pics de pollution sur cette population.

- La fonction pulmonaire mesurée par le FEV% était similaire dans les deux groupes souffrants d'exacerbation bronchique (virale ou liée à la pollution) témoignant de l'obstruction des voies aériennes (*fig. 29*).

L'analyse dans chacun des sous-groupes de l'étude lors d'une exacerbation (Ex+) qu'elle soit virale ou non (V+ ou V-) des lavages nasaux et des échantillons sanguins permet de mettre en évidence les voies pathologiques impliquées communes ou spécifiques à chaque type d'exacerbation. Ainsi, en altérant la qualité de l'air, les polluants sont à l'origine d'une obstruction bronchique aggravant la pathologie respiratoire des enfants. Et si l'effet sur la capacité respiratoire est similaire à celle d'une infection virale, les voies physiologiques impliquées semblent en partie différentes. Et chaque polluant est également différent agissant sur des voies qui parfois lui sont propres (*tab. 2*).

Tableau 2 (ci-dessous) : Tableau concernant les différences d'expressions géniques lors d'une exacerbation asthmatique en fonction de la cause

Chaque polluant est également responsable de l'activation de voies spécifiques. Ainsi les particules fines sont responsables de changements transcriptionnels au niveau des cellules de l'épithélium respiratoire. Au niveau inflammatoire, elles sont responsables de l'augmentation tissulaire de la kallikréine, une protéase clivant le kininogène et bradykinine à l'origine d'une vasodilatation et d'une perméabilité vasculaire permettant l'initiation des processus inflammatoires. Elles semblent jouer un rôle sur la libération de l'IL-23, une cytokine pro-inflammatoire ayant la capacité d'induire la différenciation des lymphocytes Th17. Un élément important de l'inflammation locale et également dans les phénomènes d'inflammations chroniques. Cet axe IL-23/IL-17 serait également responsable de la hausse des éosinophiles au niveau des voies respiratoires (Li Y, Hua S. Mechanisms of pathogenesis in allergic asthma : Role of interleukin-23: IL-23 and allergic asthma). Les PM_{2,5} sont également associés à des voies de remodelages (EGFR, la production de Matrice Extra Cellulaire (MEC), la voie de signalisation SMAD3 impliquée dans les facteurs de croissance, TGFβ). Enfin elles agissent également sur l'activation des éosinophiles et induisent l'hyperproduction de mucus. Ces résultats montrent qu'indépendamment de l'exacerbation, les particules fines induisent des changements profonds au niveau pulmonaire et que c'est le degré d'exposition qui est responsable ou non de la crise chez l'asthmatique. L'ozone quant à elle, est responsable d'une inflammation de type II potentiellement à l'origine de la production d'IL-4, 5 et 13. Il s'agit d'une des formes d'inflammation la plus répandue dans l'asthme. Ces données sont corrélées aux données chez l'animal et l'humain. (30)

Source : Traduit et adapté de (30)

	Association cellulaire	FDR IQA	FDR PM _{2,5}	FDR O ₃
Modules spécifiques au groupe V-Ex+				
Kératinisation, développement épithélial, adhésion cellulaire et jonctions serrés	Epithélium	0,023	0,0060	0,44
Kallikréine tissulaire et axe IL23 - IL17	Aucune	0,074	0,019	0,83
Epithelium squameux	Epithélium	0,0019	0,018	0,44
Modules principaux				
Différenciation cellulaire liée à SMAD3	Epithélium	< 0,0001	0,0008	0,42
Activation eosinophile et hypersécrétion de mucus	Epithélium et eosinophile	0,0092	0,012	0,10
Production de cellules membranaires et de matrice extra-cellulaire	Epithélium	0,0092	0,0035	0,42
Signalisation EGFR et adhésion cellulaire	Epithélium	0,0092	0,0035	0,42
Prolifération lymphocytaire	Lymphocyte	0,49	0,72	0,59
Signalisation des récepteurs des cellules-B	Lymphocyte	0,91	0,97	0,83
Modules spécifiques au groupe V+Ex+				
Réponse interféron type-1	Aucune	0,012	0,054	0,56
Chimioattraction et cytotoxicité	Macrophage	0,011	0,062	0,44
Protéines de choc thermique ou réponse au stress	Aucune	0,054	0,59	0,59
Réponse ciliaire et IL-33	Aucune	0,074	0,0087	0,65
Co-stimulation des cellules présentatrices de l'antigène	Lymphocyte et macrophage	0,080	0,20	0,59
Traitement et présentation des antigènes	Macrophage	0,011	0,12	0,42
Non annoté *	Macrophage	0,13	0,22	0,44
Inflammation type II	Eosinophile	0,039	0,73	0,037
Modification de la chromatine et régulation de l'expression génique	Aucune	0,039	0,15	0,83
Catabolisme protéinique	Aucune	0,023	0,10	0,91

Description : L'expression de certains modules est significativement associée aux valeurs d'Indice de Qualité de l'Air (=IQA), aux concentrations de PM_{2,5} ou d'O₃. L'expression de ces différents modules était analysé au cours des 2 jours précédents et le jour du prélèvement nasal lorsque les valeurs des polluants ou de l'IQA dépassait les seuils définis. Les résultats sont considérés comme significatif lorsque FDR < 0,05.

FDR = *False Discovery Rate* ; V = Viral ou non ; Ex = Exacerbation ; *La biologie n'a pas pu être déterminée

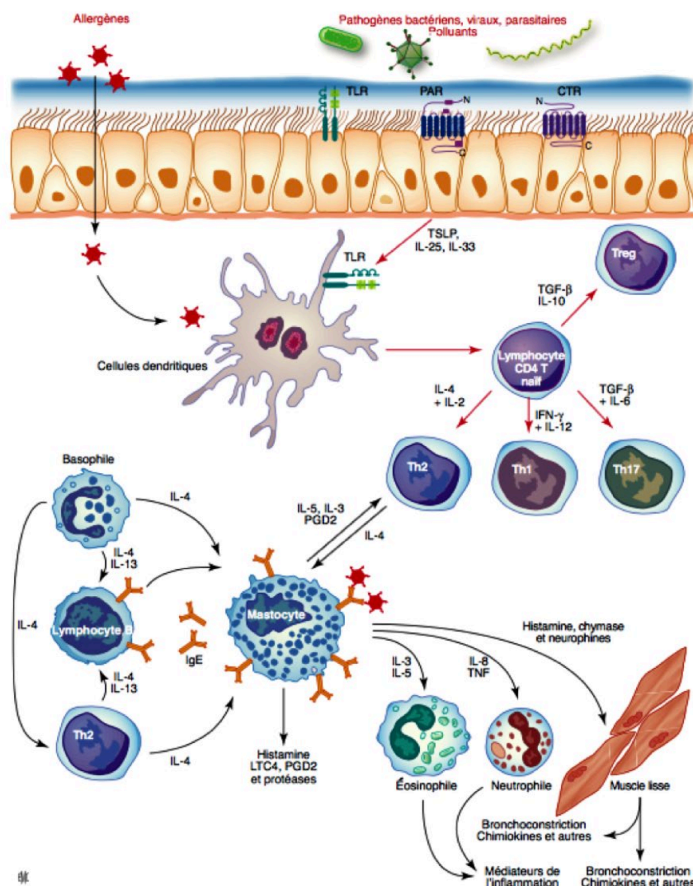
f) Pollution et infections respiratoires : impact sur la santé respiratoire au long cours

Chaque hausse de 10 µg/m³ de PM₁₀ serait à l'origine d'une hausse de 5% de la mortalité postnéonatale, parmi laquelle 22% seraient liés à une infection respiratoire (23,24). Ainsi en plus d'être à l'origine d'exacerbation bronchique non virale, les PM pourraient favoriser les infections virales ou bactériennes. Des études suggèrent également que la pollution pourrait être un cofacteur augmentant la mortalité liée au COVID-19 (24). Le lien entre infection et pollution semble impliquer des modifications immunitaires, mais également des lésions pulmonaires aiguës pouvant aboutir à des déficits fonctionnels. Ces infections durant l'enfance peuvent aboutir à des diminutions de la fonction pulmonaire à l'âge adulte et à des pathologies respiratoires. L'une des hypothèses repose sur le continuum qu'il y aurait entre l'asthme atopique, l'asthme non atopique et la BPCO (23).

L'une des causes expliquant le rôle des différents polluants atmosphériques sur les infections pulmonaires serait les dommages tissulaires induits par ces derniers. Une étude brésilienne menée sur des modèles murins exposés à différents degrés de pollution durant 6 mois a observé à l'issue de l'expérimentation des changements dans la rhéologie du mucus, ainsi qu'une destruction ciliaire plus importante pouvant avoir conduit à une hausse de la colonisation bactérienne. L'autopsie pulmonaire de patients vivant dans des zones exposées au Brésil a également retrouvé davantage de dommages histopathologiques que dans d'autres régions moins exposées (24).

g) Pollution et mécanismes allergiques

Aujourd'hui, on note une hausse des pathologies allergiques (rhinite, asthme, eczéma ...). Cette hausse est en partie liée à l'exposition à la pollution. Comme on a déjà pu le voir, certains polluants et notamment l'ozone sont responsables d'une inflammation de type II. Mais ils ne sont pas simplement responsables de l'augmentation de la fréquence et de l'intensité des symptômes, ils jouent également un grand rôle dans la sensibilisation des individus à certains allergènes. En effet, certains haptènes* ne sont pas immunogènes* et donc n'induisent pas de réponse immunitaire. Néanmoins, ils peuvent se lier à d'autres molécules, nommées



Initiation en entretien de la réaction inflammatoire dans l'asthme de l'adulte

Description : TLR = Toll like receptors ; PAR = Protease-activated receptors ; CTR = C-type lectin receptors ; TSLP = Thymic stromal lymphopoeitin ; IL = Interleukine ; TGF-β = Transforming growth factor-β ; IFN-γ = Interferon-γ ; PGD = Prostaalandine D ; Ig = Immunoalobuline ; LTC4 = Leucotriène C4 ; TNF = Tumor necrosis factor.

Figure 30 : Schéma de la réaction inflammatoire et des médiateurs impliqués lors d'une crise d'asthme

Lors de l'inhalation de polluants associés à l'allergène, les lésions de l'épithélium respiratoire par le polluant entraînent la libération de cytokines pro-inflammatoires : les alarmines (TSLP, HSP, IL-25, IL-33, ...). Ces molécules aussi appelées DAMP (« Damage Associated Molecular Patterns ») ont la capacité d'activer le système immunitaire via les PRR (« Pattern Recognition Receptor ») comme les TLR (Toll-Like Receptor) présents sur les cellules dendritiques. Le recrutement de ces cellules sur le site inflammatoire va reconnaître l'antigène associé au polluant et le capturer. Après migration et maturation dans les ganglions lymphatiques cette Cellule Présentatrice de l'Antigène (CPA) va pouvoir stimuler les Lymphocytes T naifs (LTnaif). L'établissement de la synapse immunologique* entre les deux cellules est important puisqu'elle favorise la polarisation du LT vers un sous type. Dans le cas de l'allergie il s'agit majoritairement d'une polarisation vers une production de cytokines IL-4, IL-5 et IL-13 nommé « Th2 ». En réponse à ces cytokines et après contact avec les LT, les lymphocytes B (LB) se différencient en plasmocyte producteurs d'antigènes. Dans ce cadre-là : les IgE, médiateurs importants de l'allergie. Ainsi à l'occasion d'une nouvelle exposition avec l'allergène, l'IgE va se fixer aux récepteurs de FcεRI présents à la surface des mastocytes et des basophiles. Cette fixation entraîne la dégranulation et la libération de médiateurs inflammatoires (histamines, prostaglandines, tryptases, ...) à l'origine des symptômes (52).

Source : Freymond N. Asthme et allergie [En ligne]. Lyon; 2019 [cité le 30 oct 2024]. Disponible: https://allergolyon.fr/wp-content/uploads/2021/09/All_Asthme_et_allergie_FREYMOND-N_DESC2019.pdf

« carrier », et ainsi devenir immunogènes. Parmi ces « carrier », on retrouve un certain nombre de polluants, dont les particules fines. Ainsi l'inhalation des polluants est responsable d'une inflammation pulmonaire et d'une altération de la clairance muco-ciliaire à l'origine d'une plus grande perméabilité épithéliale, de lésions cellulaires et donc d'une hausse de la stimulation immunitaire de l'allergène potentiellement associé (27,31).

Il a été démontré que de manière globale les polluants atmosphériques sont responsables d'une

diminution de la fonction des lymphocytes Treg et de la promotion des lymphocytes Th2 en impliquant la libération de cytokines pro-inflammatoires par l'épithélium respiratoire. Or cette polarisation des LT vers une réponse Th2 est une des causes de l'allergie (fig. 30) (24).

La polarisation des lymphocytes T naïfs vers un type Th1 ou Th2 dépend des cytokines produites par la CPA, mais également de celles présentes dans l'environnement lors de l'établissement de la synapse immunologique. Il y a aujourd'hui de plus en plus de preuve que cette polarisation, dépendante de molécules de signalisations, soit contrôlée par une régulation transcriptionnelle des gènes médiée par des modifications épigénétiques (fig. 31) (32). Il s'agit de modifications réversibles conduisant à inactiver la lecture de l'ADN et donc inactiver certains gènes. Ces changements dans l'expression génique peuvent être transitoires ou pérennes et persister y compris après la disparition du signal initialement responsable.

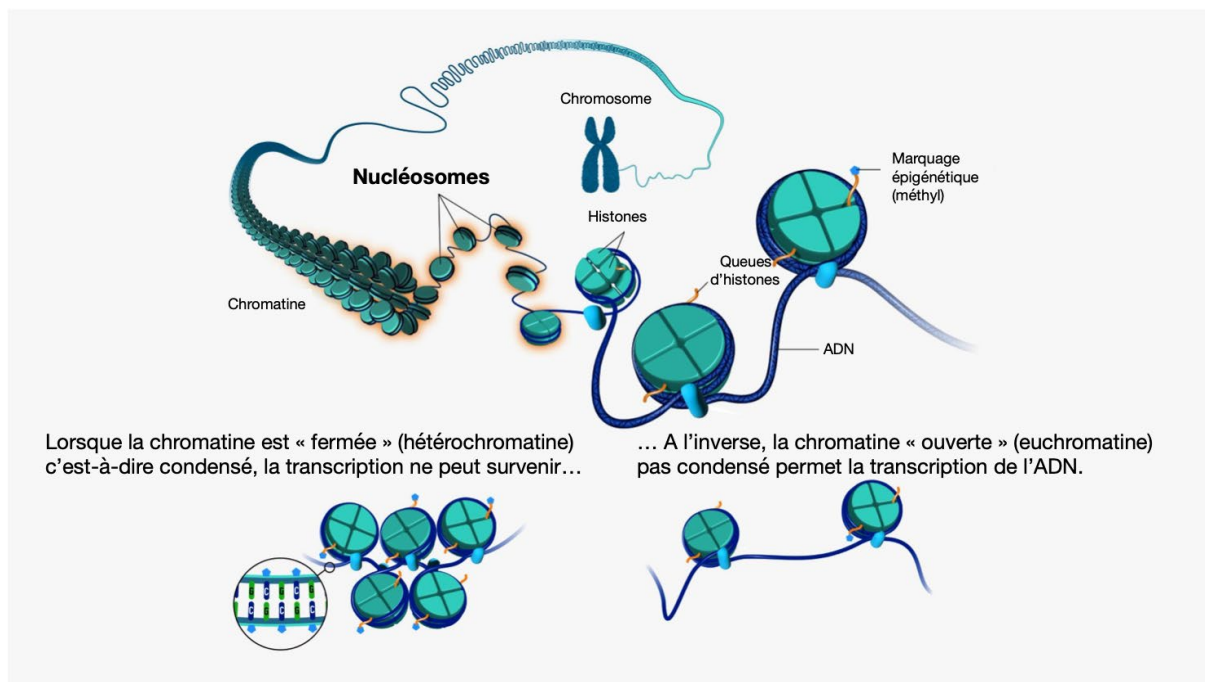


Figure 31 : Schéma des modifications épigénétiques à l'origine des variations d'expressions géniques

Quand on parle de modifications épigénétiques, on parle principalement de la méthylation de l'ADN et la méthylation et l'acétylation des histones. Les brins d'ADN s'enroulent autour de structures protéiques nommées histones pour former le nucléosome, qui sont à leur tour compactés pour former la chromatine. Ainsi lorsque la chromatine est dense, ou que des modifications épigénétiques surviennent, le brin d'ADN n'est pas accessible au complexe moléculaire permettant la lecture et la transcription de l'ADN. Ainsi le gène ne s'exprime pas. À l'inverse lorsque l'ADN est déméthylé et que la chromatine est moins dense, un gène peut être transcrit et les protéines synthétisées (33).

Source : Nucleosome [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur : <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Nucleosome>

De récentes études ont montré une relation entre asthme et schéma de méthylation anormal concernant les LT liés à l'exposition aux HAP. Ces derniers peuvent pénétrer les cellules de revêtement bronchique et se fixer à des récepteurs aryl-hydrocarbures (AhRs). Le complexe qui découle de la cascade de signalisation peut induire secondairement l'augmentation de la transcription de cytochrome P450. Ces cytochromes sont responsables de la conversion des HAP en des molécules intermédiaire dio-époxydes réactives capables de se fixer de manière covalente aux bases nitrogénées de l'ADN (adduit). Cette modification est susceptible d'impacter la méthylation de gène et notamment ceux impliqués dans les voies de signalisation de l'immunité. Il en résultait une hausse de GATA-3, un facteur de transcription des cellules Th2 et donc la hausse de la production de cytokines inflammatoires comme IL-4 impliqué dans l'asthme allergique (32). Ce niveau de méthylation plus faible était davantage significatif chez les enfants asthmatiques (28). Ces modifications épigénétiques induites par les différents polluants sont donc susceptibles de promouvoir la persistance de l'inflammation bronchique liée à un allergène pouvant conduire au développement d'une pathologie asthmatique.

Bien qu'il existe un continuum entre asthme allergique et rhinite allergique, les données concernant le lien potentiel entre pollution atmosphérique et rhinite sont moins consistantes.

h) Pollution et cancer pulmonaire

Les données concernant l'association entre polluants atmosphériques (HAP, DEP ...) et cancer pulmonaire sont nombreuses. Les données mondiales estiment à 2,16 millions de nouveaux cas chaque année et 1,88 million de décès dont 14% seraient liés à la pollution. L'effet des polluants peut être direct : effet génotoxique avec la formation d'adduit, des cassures de brins d'ADN, des dommages chromosomiques ... pouvant engendrer des modifications oncogéniques. Ou indirect via le stress oxydatif et l'inflammation persistante pouvant aboutir à des mutations cancéreuses (24). Néanmoins chez l'enfant, les cas de cancers pulmonaires liés à l'environnement sont rarissimes. La plupart n'ont pas de cause connue ou tirent leur origine d'infections infantiles ou de prédispositions génétiques (34).

Dérèglement climatique et pollution sont intimement liés, et le niveau des différents polluants devrait augmenter selon la majorité des scénarios prévisionnels accentuant un peu plus le réchauffement climatique. Réchauffement qui devrait à son tour accroître les taux de polluants. Or cette pollution a un impact certains sur la santé respiratoire, en particulier des enfants dont le développement pulmonaire a lieu jusqu'à l'âge adulte. Tout ceci contribue à accentuer la survenue d'exacerbations bronchiques, d'asthme allergique, de BPCO à l'âge adulte ...

3. ALLERGÈNES ET DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE : Le cas du pollen et des moisissures

a) Dérèglement climatique et impact sur les espèces de plantes rencontrées

Tout comme les polluants, les pollens et les moisissures sont étroitement surveillés, en partie par le Réseau National de Surveillance Aérobiologique (RNSA), car ce sont les principaux allergènes responsables de pathologies allergiques (rhinite allergique, asthme allergique, atopie, eczéma, ...). Près d'un Français sur quatre serait atteint de rhinite allergique soulignant l'importance de cette surveillance. D'autant plus que la prévalence de ces pathologies devrait augmenter notamment car les allergies semblent être parmi les pathologies les plus impactées par le réchauffement climatique. La sévérité des symptômes dépend d'un grand nombre de paramètres parmi lesquels le type de pollen, la quantité d'allergènes présents dans l'air et donc la période et la région, des paramètres météorologiques, de la sensibilité de l'individu (26) ...

Comme on a pu le voir précédemment, les variations climatiques futures varieront d'une région à une autre. Ces paramètres météorologiques conditionnent le transport des aéroallergènes tels les grains de pollens des plantes anémophiles libérés en grande quantité dans l'atmosphère. Parmi ces derniers on note l'importance du vent, et de la pluie (responsable de la diminution des taux).

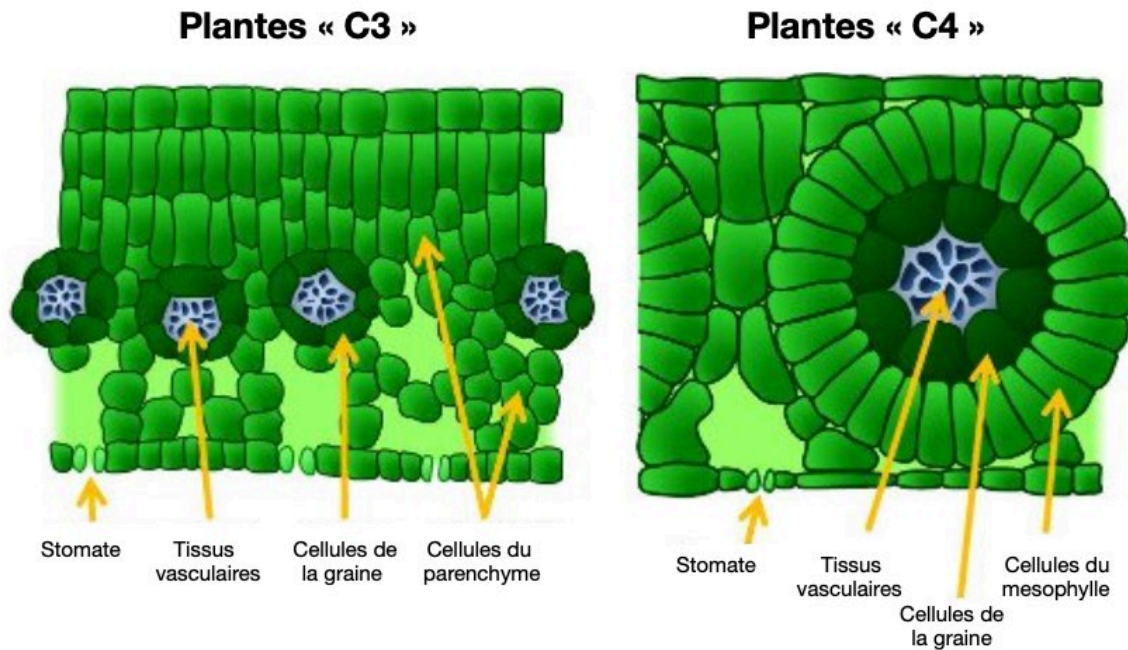


Figure 32 : Schéma des différences de structure entre une plante dite « C3 » et une « C4 »

En fonction de différences métaboliques et structurelles, on classe les plantes en deux catégories. Les plantes dont la première molécule organique synthétisée à partir du CO_2 par la photosynthèse possède 3 atomes de carbones (plantes « C3 ») et celle dont la molécule en possède 4 (plantes « C4 »). Cette fixation du carbone est effectuée par une enzyme clé, le Rubisco. Ces catégories de plantes possèdent des structures anatomiques différentes. Ainsi le CO_2 est absorbé par le stomate puis utilisé par les cellules du parenchyme ou du mésophylle pour produire des composés organiques vitaux pour la plante. Ces composés sont ensuite redistribués via le tissu vasculaire. Les plantes en C3 possèdent beaucoup de tissu vide derrière les stomates permettant de stocker le CO_2 quand les plantes en C4 fixent le CO_2 dans les cellules du parenchyme, puis exportent les composés organiques obtenus (le malate) aux cellules de la graine où sa dégradation libère du CO_2 qui est alors utilisé dans le même cycle que les plantes en C3. Il faut savoir que le Rubisco peut également fixer du dioxygène à la place du dioxyde de carbone et qu'à température élevée son affinité pour l'oxygène devient supérieure à celle pour le CO_2 . La réaction qui découle de la fixation de l' O_2 permet de fabriquer d'autres molécules, on appelle cela la photorespiration. Bien que pouvant être bénéfique, la réaction consomme de l'énergie et ne permet pas de produire du sucre, vital pour la plante. Lors d'une période de sécheresse, les plantes ferment leurs stomates de manière à éviter les pertes d'eau par évaporation. Les plantes en C3 vont alors consommer le CO_2 stocké. Il en résulte une chute du CO_2 et une hausse de l'oxygène produit par photosynthèse. La disponibilité de l'oxygène accroît alors la photorespiration. Chez les plantes en C4, le malate a pu s'accumuler dans les cellules de la graine et ainsi ces plantes stockent de manière plus imperméable le dioxyde de carbone. Ainsi les plantes en C4 en milieu tropical ou aride n'utilisent quasiment pas la photorespiration et donc réduisent considérablement les pertes énergétiques. Elles possèdent ainsi un avantage et à l'inverse possèdent un rendement moins avantageux que les plantes en C3 dans les climats tempérés et humides (Fractionnement isotopique du carbone chez les plantes vasculaires – Planet-Terre ENS). Parmi les familles de plantes dont les pollens sont très allergéniques on peut citer la famille Poaceae sp. (ex graminées) principalement responsable du « rhume des foins ». Quasiment tous les types de graminées sont responsables d'allergies. Or c'est au sein de cette famille que l'on retrouve le plus de plantes C4 avec notamment le maïs, le sorgho, la canne à sucre, ...

Source : Farquhar GD, Hubick KT, Condon AG, Richards RA. Intérêt du métabolisme en C4 en zone aride - Différences dans l'anatomie de la feuille : C3 vs C4 [Internet]. 1989 [cité 30 oct 2024]. (Ecological Studies). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4612-3498-2_2

Mais ils conditionnent également la croissance et la durée de la saison pollinique des plantes, dépendantes des températures et des taux de CO₂ atmosphériques. De manière globale, on peut classer les plantes en deux catégories en fonction de différences métaboliques : les plantes « C3 » ou « C4 » (*fig. 32*). Cette distinction est importante, car les plantes de chaque catégorie ne se comportent pas de la même manière en réponse à la chaleur, expliquant également des saisons polliniques différentes. Ainsi le dérèglement climatique devrait accroître les zones arides et donc favoriser les plantes C4 dont font partie les graminées subtropicales, accentuant encore un peu plus la prévalence des allergies aux graminées (35). D'autant qu'au sein de cette famille il existe de nombreuses allergies croisées entre espèces de plantes du fait de structures antigéniques similaires.

De manière générale, chaque degré supplémentaire de la température moyenne annuelle pourrait être responsable d'une « translation d'environ 200 km vers le nord et/ou à une remontée d'environ 150 m en altitude » des espèces de plantes. C'est déjà le cas pour l'ambrosie initialement native d'Amérique du Nord qui touche aujourd'hui l'Europe et devrait bientôt émerger dans les pays nordiques (28). Néanmoins, il est difficile de prédire ce que pourrait être la nouvelle aire de répartition de la biosphère à l'horizon 2100. D'autant que les modèles actuels ne tiennent pas compte des aléas climatiques extrêmes ni de l'impact du réchauffement climatique sur les nuisibles (parasites, insectes, ...) (36).

b) Dérèglement climatique et impact sur les allergènes : l'impact sur le pollen

La hausse des températures devrait ainsi être responsable d'une période de pollinisation accrue (*fig. 33*). De manière générale, on devrait assister à un début de pollinisation plus précoce de l'ordre de 4 à 5 jours pour chaque degré supplémentaire sur la période janvier-mars. La synthèse de toutes les données actuelles évalue à 2,5 jours d'avancée moyenne chaque décennie dans l'hémisphère nord avec de grande variabilité régionale. Les îlots de chaleur urbains devraient être les plus impactés avec des taux de CO₂ et des températures plus élevées qu'à la campagne (28,35,36). Néanmoins, pour certaines fleurs on assiste au contraire à un recul. C'est le cas du bouleau qui a vu son départ pollinique avancé jusqu'en 2002 avec une avancée de l'ordre de 0,2 à 12 jours en fonction des villes et dont le début de pollinisation aujourd'hui débute aux mêmes dates voir plus tard qu'il y a 30 ans (37). Une des

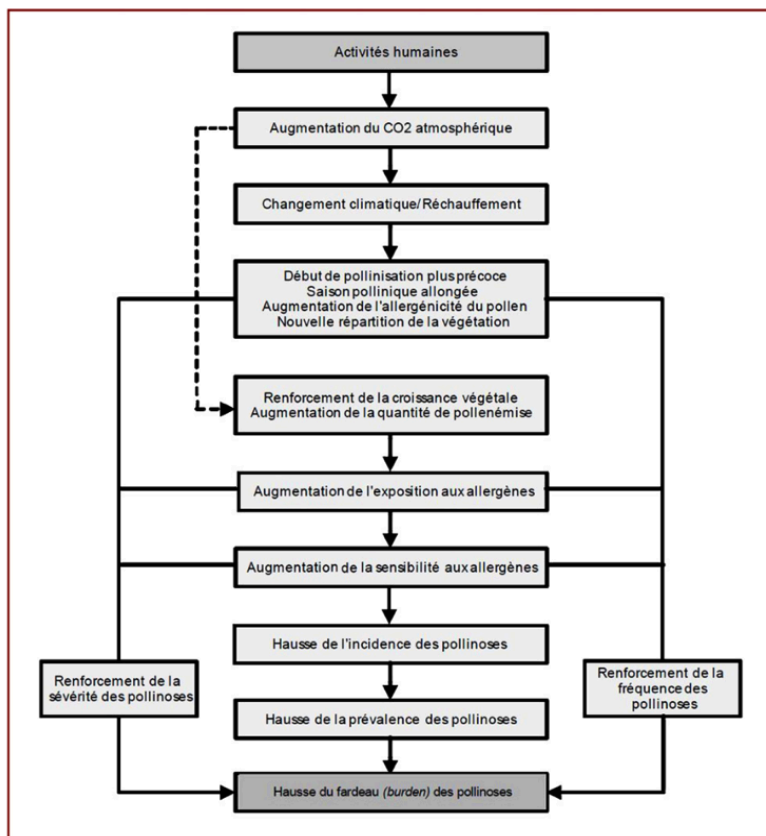


Figure 33 : Diagramme de la relation existant entre dérèglement climatique et hausse de la fréquence et de la sévérité des pollinoses

Source : (36)

La fin de la pollinisation est quant à elle sensiblement identique en moyenne retardée de 4,8 jours. Cela se traduit par une hausse de la saison pollinique principalement pour les arbres à pollinisation hivernale/printanière (66% des études), contre 20% pour les arbres à début plus tardif et 24% pour les herbacées (35,36).

L'analyse des sédiments a mis en évidence la relation entre température et hausse de la quantité de pollen libéré. Entre 1987 et 2005, la moyenne annuelle de la concentration en pollen atmosphérique est chaque année en hausse d'environ 0,5%. Cette donnée se vérifie pour quasiment l'ensemble des taxons dont *Alnus sp.*, *Artemisia sp.* et *Ambrosia sp.*. À titre d'exemple, d'ici à 2100 du simple fait de la hausse des températures, la quantité de pollen d'*Ambrosia* devrait augmenter de 32 à 55% au Massachusetts (32,36).

La température pourrait également être responsable d'une augmentation de la taille des grains de pollen qui pourrait passer de 21,2µm à 23,9 d'ici 2100. On ignore encore quelles seront les conséquences sur les symptômes allergiques : diminution de la pénétration bronchique, contenu plus riche en allergènes (36) ...

explications est que le passage de la phase végétative durant l'hiver à reproductrice nécessite une période suffisamment importante à des températures basses. Ainsi donc, les hivers tempérés seraient susceptibles de retarder la floraison. Une autre explication provient du fait qu'un redémarrage précoce expose davantage les plantes à des gelées tardives, diminuant ainsi la production pollinique. En France, c'est le cas actuellement pour le bouleau, le frêne, le platane et le chêne.

Si la hausse des températures devrait favoriser les plantes C4, la hausse du CO₂ atmosphérique devrait profiter aux plantes C3 qui verront leur photosynthèse stimulée. Or la production de pollen suit le processus de photosynthèse. Ainsi la production de pollen d'ambrosie en réponse à une concentration projetée de 600 ppm de CO₂, contre 412 actuellement, augmenterait de 320% par rapport à la production préindustrielle. (35,36) Et les projections prédisent une multiplication de ces derniers par quatre au cours des 30 prochaines années (fig. 34) (31).

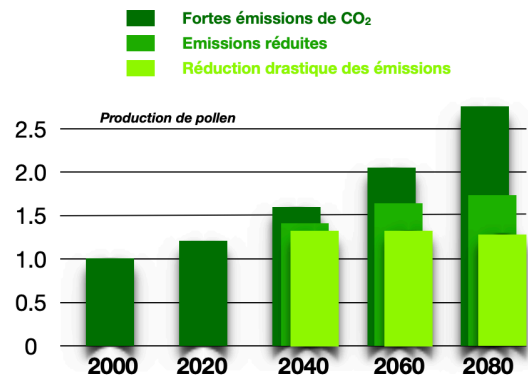


Figure 34 : Graphique de la relation entre production de pollens et dioxyde de carbone

Production des pollens de graminées en fonction des estimations d'émission de CO₂ comparativement au niveau des années 2000. La hausse du dioxyde de carbone devrait se traduire inévitablement par la hausse de la production de pollen.

Source : Traduit et adapté des données Albertine JM, Manning WJ, DaCosta M, Stinson KA, Muilenberg ML, Rogers CA. Projected Carbon Dioxide to Increase Grass Pollen and Allergen Exposure Despite Higher Ozone Levels. PLoS ONE. 5 nov 2014;9(11):e111712.

Enfin, la température et le CO₂ impactent également l'allergénicité des pollens. Concernant *Ambrosia*, la teneur en Amb a1 (allergène majeur de l'Ambrosie) augmenterait de 30 à 50% à +3,5°C et de 61% en passant de 350ppm à 700ppm de CO₂ pendant 84 jours indépendamment de la température. Il a été montré que le pollen d'ambrosie présent le long des routes à forts trafics présentait une allergénicité supérieure à celui collecté dans une zone moins exposée à la pollution (28,35,36). Le pollen de bouleau exposé à de forts taux d'ozone induisait également des réactions cutanées plus importantes comme cela a pu être observé lors de prick test* (35).

c) Dérèglement climatique et impact sur les allergènes : le cas des moisissures

Arrivant en troisième position en matière d'allergène derrière le pollen et les allergies alimentaires, l'allergie aux spores de moisissures représente en France environ 10% des allergènes (contre 40% pour le pollen). Présentes de manière ubiquitaire dans l'environnement, les spores représentent la plus grande proportion d'aéroallergènes atmosphériques avec des concentrations 100 à 1000 fois supérieures aux pollens (38). Elles sont libérées en grande quantité dans l'atmosphère lors de la reproduction asexuée des

moisissures. Bien que peu étudiés, trois types de moisissures sont surveillés. On retrouve *Cladosporium sp.* (représentant plus de 50% des spores extérieures), *Alternaria sp.* et *Basidiomycota sp.*. Les moisissures se développent sur des substrats végétaux qui diffèrent en fonction des espèces expliquant que bien qu'ubiquitaires il existe des variations locales. *Alternaria* est une des principales moisissures retrouvées à l'intérieur des logements et touche un grand nombre de plantes dont les céréales expliquant la hausse de ses spores lors des moissons. Les basidiospores sont issues de moisissures parasites d'espèces végétales. Ils sont présents majoritairement dans les prés et les forêts. Enfin, *Cladosporium* prolifère principalement sur les débris organiques en décomposition et est l'espèce la plus présente dans les logements humides (39).

En fonction des saisons et des paramètres climatiques comme la température et l'humidité, le type de moisissure est également différent. *Alternaria* présente un pic printano-estival, *Cladosporium* estivo-automnal et les basidiospores automnales. Les spores d'*Alternaria* et de *Cladosporium* sont libérées par temps sec et donc au cours de la journée, quand les basidiospores eux, le sont par temps humide et donc plutôt produits durant la nuit et à l'aube. Dans les pays chauds, *Alternaria* représente la principale espèce quand dans les pays tempérés il s'agit de *Cladosporium*. Les concentrations de spores sont extrêmement variables : de 50 spores/m³ en hiver à plus de 50 000 spores/m³ durant une saison chaude et humide. La hausse des températures est corrélée à la fois à l'augmentation de la période de reproduction des moisissures, mais également à la hausse de la production journalière de spores. Le CO₂ serait également responsable d'une hausse de l'exposition journalière (38).

L'air intérieur est le plus impacté par la pollution, quasiment cinq fois plus pollué que l'air extérieur. Or nous passons près de 80% de notre temps à l'intérieur. Ainsi la quantité d'allergènes intérieurs pose un véritable problème d'autant qu'elle est responsable de davantage de sensibilisation que les allergènes extérieurs. On considère que 10 à 15% des logements ont un taux d'humidité suffisant pour la colonisation de moisissures (28). Ces données montrent l'importance du contrôle de l'humidité et de la température sur la prolifération mycologique et donc le potentiel impact du changement global et des aléas climatiques extrêmes (tempête, pluie extrême, inondations, hausse du niveau de la mer ...) (35).

Néanmoins, les quantités de spores libérées peuvent être importantes, c'est la teneur en allergène présent dans les spores qui est responsable d'allergies. Et en fonction du stade de développement du champignon, les spores ne contiennent pas la même concentration d'allergènes. Ainsi, *Alternaria* libère des quantités variables d'antigène Alta1 responsable des symptômes (38).

d) Asthme allergique

On estime aujourd'hui qu'environ 25 à 30% de la population mondiale souffrent d'une maladie allergique et que ce chiffre devrait atteindre 50% d'ici 2050. Lorsque l'on parle de maladie allergique, cela fait référence à la dermatite atopique dont la prévalence en France est estimée à 15-20% ; l'asthme allergique à 7-10% ; la rhino-conjonctivite allergique 15-20% et les allergies alimentaires autour de 5% chez l'enfant. Si les manifestations cliniques varient, les mécanismes en jeu sont sensiblement les mêmes. Comme on a déjà pu le décrire dans ce chapitre, le développement d'une allergie repose sur la présence d'un allergène, et de prédisposition génétique. Le système immunitaire est capable de reconnaître des molécules étrangères au corps et d'induire une réponse immune ou de tolérance selon la molécule détectée. Chez une personne saine, les allergènes perçus induisent une réponse de tolérance. Or chez les personnes ayant des prédispositions génétiques, la reconnaissance de l'antigène responsable de l'allergie aboutit à une réponse immune. Il s'agit bien souvent d'une réponse Th2 aboutissant à la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'IgE (*fig. 35*) (40).

Les grains de pollen ayant un pouvoir allergénique comme ceux des graminées et de l'ambrosie contiennent principalement une multitude de protéines et donc d'antigènes pouvant induire une réponse immune. Lorsqu'ils sont libérés par les anthères des plantes, ils sont déshydratés et lors d'un contact avec une surface humide ils absorbent l'humidité et subissent une transformation libérant leur contenu (35). Il a été démontré que les grains de pollen dans les conditions physiologiques ne libèrent pas seulement des allergènes, mais un grand nombre de protéines et des molécules comme des lipides jouant un rôle dans les processus de fertilisation des plantes (28,35). A l'origine d'une réponse allergénique, les cellules dendritiques* (DC) immatures après rencontre avec l'allergène subissent des

changements morphologiques leur permettant la migration, la présentation de l'antigène et l'expression de co-stimulateur qui permettra d'induire plutôt une réponse Th1 ou Th2. La sécrétion de cytokine IL-12 par la cellule dendritique polarise la différenciation des lymphocytes T vers une réponse Th1. La présence de signaux endogènes comme TGF- β , IL-10 ou PGE2 vers une réponse Th2. D'autres facteurs exogènes peuvent orienter cette différenciation. Les lipides libérés par le grain de pollen, également appelés PALMs (*Pollen Associated Lipid Mediators*) jouent un rôle sur la différenciation phénotypique de la cellule présentatrice de l'antigène vers une réponse Th2. Ils seraient capables d'inhiber la production d'IL-12 et la costimulation de la DC avec l'extrait aqueux du grain de pollen induirait alors une réponse allergique. *In vitro*, ces lipides seraient également capables d'activer les neutrophiles et les éosinophiles et semblent moduler l'expression des récepteurs impliqués dans les capacités migratoires de la DC : hausse de l'expression du récepteur CXCR4 permettant la

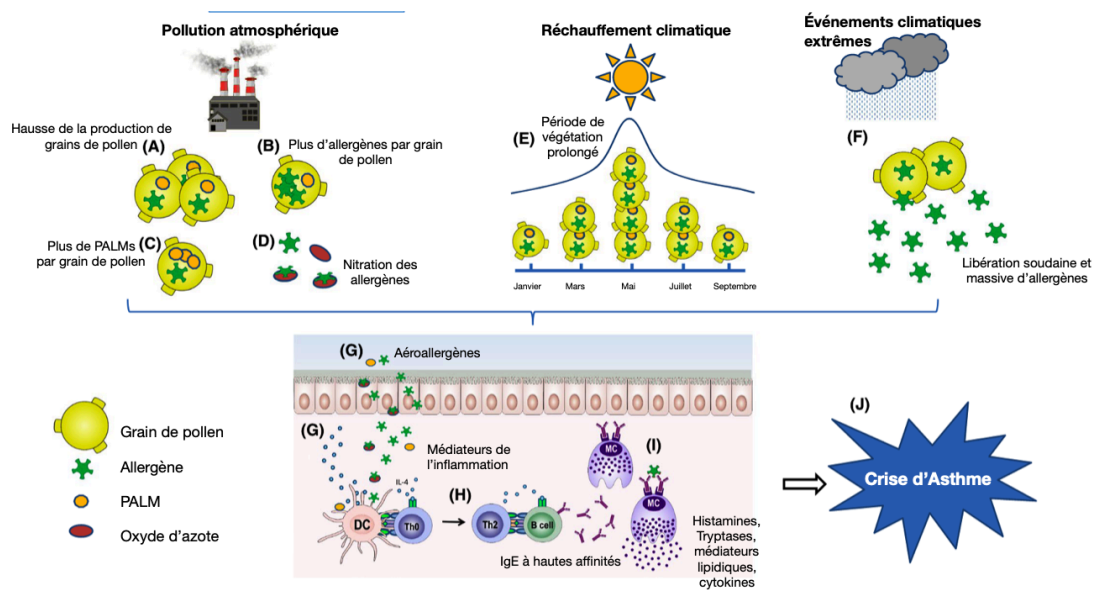


Figure 35 : Schéma représentant l'effet combiné de la pollution sur la saison pollinique et sur l'allergénicité du pollen à l'origine de la crise asthmatique

La pollution atmosphérique augmente les taux de pollens produit par les plantes (A), et à la fois le taux des allergènes (B) et des PALMs (*Pollen-Associated Lipid Mediator*) (C) par grain de pollen. De plus, les aéroallergènes peuvent subir des modifications chimiques par les oxydes d'azotes (D). Le changement global induit une période de végétation prolongée (E) et les événements extrêmes, comme les tempêtes, provoquent la libération soudaine et massive d'allergènes (F). Tous ces effets conduisent à la hausse des aéroallergènes, et à la hausse des interactions avec les cellules immunitaires de la muqueuse des voies aériennes. L'interaction avec les cellules épithéliales conduit à la production de médiateurs pro-inflammatoires (G) et la détection par les cellules dendritiques à la production d'IgE (H). Il faut noter une sensibilisation accrue par la hausse des PALMs et la nitration des allergènes (G). Enfin leur interaction avec les mastocytes sensibilisés par les IgE conduit à la libération d'autres médiateurs de l'inflammation (I), à l'origine des symptômes de la crise asthmatique (J).

Source : Traduit de (28)

migration de la CPA via la chimiokine CXCL12 vers les organes lymphoïdes secondaires. Toutes ces actions favorisent un environnement propice au développement d'une réaction allergique Th2 chez les personnes prédisposées pouvant conduire au développement de rhinoconjonctivite, asthme allergique ou dermite atopique (41). La pollution pourrait également jouer un rôle dans cette libération plus au moins importante de PALMs expliquant la plus grande allergénicité des pollens en ville ainsi que les macules plus importantes lors de prick tests de pollens exposés à la pollution (28).

Concernant les spores impliquées dans les allergies, les plus étudiées sont les basidiospores ainsi que les espèces provenant d'*Alternaria*, de *Cladosporium* et d'*Aspergillus*. La quantité de spores nécessaire pour induire des symptômes est très variable en fonction des espèces : 100 sp/m³ pour *Alternaria* et 3000 sp/m³ pour *Cladosporium*. Du fait de leurs petites tailles (généralement entre 2 et 10µm), les spores pénètrent plus profondément les poumons et sont plutôt responsables d'asthme allergique que de rhinite. Néanmoins, les données de la littérature ont montré leurs implications dans la rhinite et la rhinoconjonctivite déterminées par la présence d'IgE spécifiques. De manière générale, l'asthme allergique induit par les moisissures revêt un caractère de gravité par rapport au pollen. Les visites aux urgences, hospitalisations et séjours en réanimation pour exacerbation d'asthme ou pour asthme sévère avec arrêt respiratoire chez les enfants sont plus nombreuses avec les spores de moisissures et la mortalité est plus importante (27,35,38). Il existe une association entre sensibilisation aux moisissures et asthme persistant sévère, et entre exposition aux moisissures au cours des trois premiers mois de vie et sifflements chez l'enfant de deux ans (38). L'explication quant à la hausse de la gravité des symptômes comparée à d'autres allergènes n'est pas claire. Certaines se basent sur l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique et notamment la forme invasive. Dans cette pathologie, les spores d'*Aspergillus* colonisent une cavité nasale ou pulmonaire où elles vont former une « boule mycélienne ». Si le système immunitaire est défaillant et ne parvient pas à éliminer cette boule, les spores germent et forment des filaments mycéliens qui peuvent perforer la barrière alvéolo-capillaire et ainsi disséminer dans le sang (42). Cette capacité à changer de forme pourrait être une partie de l'explication (27). Enfin, les métabolites tels que les mycotoxines et les glucanes peuvent promouvoir l'inflammation des voies aériennes indépendamment de l'allergie respiratoire (28).

e) Le cas particulier du « Thunderstorm asthma »

Risque aujourd'hui bien connu d'exacerbation bronchique, l'asthme des orages (« *thunderstorm asthma* ») est un cas particulier d'asthme allergique survenant au cours d'une tempête durant la saison pollinique à l'origine de bronchospasmes aigus pouvant aboutir au décès (35). Responsable en 2016 à Melbourne de 9 décès et 8 500 visites aux urgences, l'incidence de ce bronchospasme devrait augmenter avec la hausse des précipitations et des aléas climatiques extrêmes (27). Lors d'un contact avec l'eau, le grain de pollen subit un changement morphologique aboutissant à la libération de son contenu. Si la pluie diminue la quantité d'aéroallergènes, sous de fortes pluies le pollen peut rompre par effet osmotique libérant ainsi un aérosol massif contenant de nombreuses particules cytoplasmiques de petites tailles dans l'air capable de pénétrer les voies aériennes inférieures et déclencher une crise d'asthme (28,31,32,35). Les personnes souffrant de rhinite allergique sont également susceptibles d'être touchées (35). De la même manière, les spores très présentes dans l'atmosphère pourraient également être impliquées. Et ceux d'autant qu'à la suite d'une tempête, le nombre de spores augmente à la différence du pollen. *Alternaria sp.* semble particulièrement impliqué dans ces exacerbations (35).

Il est aujourd'hui indéniable que le dérèglement climatique joue déjà un rôle sur la santé respiratoire des enfants. Avec des saisons polliniques toujours plus longues, des espèces toujours plus allergisantes, une production toujours plus importante, une libération de spores accrue à la suite de tempêtes et d'inondations ... et qui combinée à la pollution devrait accentuer encore un peu plus la prévalence des allergies (rhinoconjonctivite, asthme, atopie ...).

4. IMPACT SUR LE MICROBIOME DU DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE : Hypothèse quant au rôle sur le développement de pathologies respiratoires et immunes

a) Protection du microbiome sur la santé humaine : hypothèses et certitudes

Comme on a pu le voir, les pathologies allergiques impliquent la reconnaissance d'un antigène par un anticorps. Or dès la naissance, notre système immunitaire est en permanence stimulé par des antigènes sans forcément déclencher de réactions immunes. Les mécanismes de

tolérance permettent d'éviter le développement de ces pathologies. Ces mécanismes dépendent fortement de notre environnement et de la flore microbienne, appelée « microbiote » à laquelle nous sommes confrontés en permanence. Une étude (n=120 personnes) a été menée sur deux communautés semblables aux États-Unis, mais dont les techniques agricoles diffèrent : les Amish pratiquant l'agriculture traditionnelle et les Huttérites une agriculture industrialisée. Malgré des profils génétiques et des modes de vie semblables, les résultats montrent une prévalence asthmatique 4 à 6 fois plus importante chez les Huttérites, et une composition différente du microbiome environnemental. Plus intéressant encore, l'instillation nasale chez la souris de poussière extraite des habitations amish était à l'origine d'une diminution significative de l'hyperréactivité bronchique et des taux d'éosinophiles. De nombreuses études ont mis en évidence l'effet protecteur que peut jouer le microbiome sur le développement de pathologies (27).

En plus de ces nombreux rôles dans la digestion, la motricité du tube digestif ... le rôle du microbiote comme protecteur de l'hôte est aujourd'hui couramment admis, bien que les études sur le sujet ne soient pas nombreuses. Notre système immunitaire est en constante interaction avec les microbes présents dans notre environnement. Ils peuvent être pathogènes, commensaux ou bien encore mutualistes entre eux. La composition de notre flore est en évolution et varie au cours de la vie, et un microbe peut être commensal puis proliférer et finir par devenir pathogène. L'effet protecteur que peut apporter un microbe dépend donc principalement du contexte. Cette flore n'est pas uniquement limitée au tractus gastro-intestinal et se retrouve au niveau nasopharyngé, pulmonaire, vaginal, cutané ... Et de récentes études semblent suggérer que des bactéries commensales seraient présentes dans des organes lymphoïdes (43).

De manière générale, le microbiote humain joue principalement un rôle protecteur au niveau local en empêchant de **manière directe** l'entrée et le développement de pathogènes externes (*fig. 36*). Mais un **rôle indirect** de protection médié par l'hôte lorsque le micro-organisme stimule le développement approprié des composants spécifiques du système immunitaire via le tissu lymphoïde associé à la muqueuse* (MALT) est également bien décrit. Le microbiote humain, par ses nombreux rôles bénéfiques, serait donc comme une « co-immunité » permettant la protection de l'hôte de manière directe ou indirecte en association avec ses mécanismes de défense.

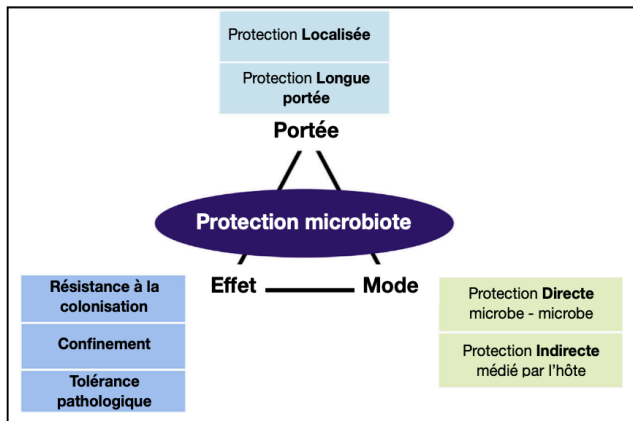


Figure 36 : Schéma des mécanismes protecteurs conférés par le microbiote humain

Les micro-organismes protègent l'hôte de différentes manières, dépendant du **mode de protection** (direct ou médié par l'hôte), de la **portée de cette protection** (localisée ou de longue portée), et de l'**effet** induit. Pour chacun de ces aspects de nombreux exemples de compétition entre microorganismes existent et il va sans dire que ces mécanismes peuvent se superposer. On distingue 3 modes de protections : la **Résistance à la colonisation** : prévention de l'établissement et de la croissance du pathogène. Pour ce faire les microorganismes protecteurs peuvent : antagoniser les pathogènes par contact direct ou production de molécules antimicrobiennes, limiter les ressources du pathogènes (nutriments, site d'adhésion, modification du pH, ...), inhiber sa croissance et perturber la formation d'un biofilm pathogénique, ... Le **Confinement** : prévention de la dispersion du pathogène. On peut citer les mécanismes de perturbation du système de détection du quorum (un système permettant au microbe de percevoir la densité de population et de contrôler l'expression de facteurs de virulence), de manière générale toute perturbation de l'adhésion du pathogène sur un site spécifique ou bien encore la sécrétion de facteurs modifiant l'efficacité de l'invasion. Et la **Tolérance pathologique** : limitation de l'impact du pathogène sur l'hôte. Notamment la neutralisation ou l'inhibition des toxines pathologiques, la régulation de l'inflammation chronique, le maintien de l'homéostasie, ...

Source : Traduit de (43)

Le microbiote de l'enfant va ensuite évoluer pour devenir unique tant par sa composition qualitative que quantitative et dépendra des conditions rencontrées par l'enfant. La forme « adulte » du microbiote est atteinte aux alentours de l'âge de 2 / 3 ans et restera relativement stable le reste de sa vie (45).

Et cela pas seulement à l'échelle locale, mais également au niveau systémique pouvant expliquer son implication dans des pathologies inflammatoires comme l'asthme (43).

L'acquisition du microbiote est donc un élément clé pour évoluer en bonne santé. À la naissance, le nouveau-né passe d'un environnement stérile à un environnement riche en micro-organismes. Le microbiote va ainsi pouvoir se développer d'abord lors du contact de la flore vaginale de la mère ou environnementale en cas de césarienne, du microbiote cutané des parents, des micro-organismes présents dans l'environnement familial ... Le tube digestif est d'abord colonisé par des bactéries aérobies (ex : *Enterococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*), puis après consommation de l'oxygène par ces micro-organismes par des bactéries anaérobies (*Bacteroides sp.*, *Clostridium sp.*, *Bifidobacterium sp.*) (fig. 37) (44).

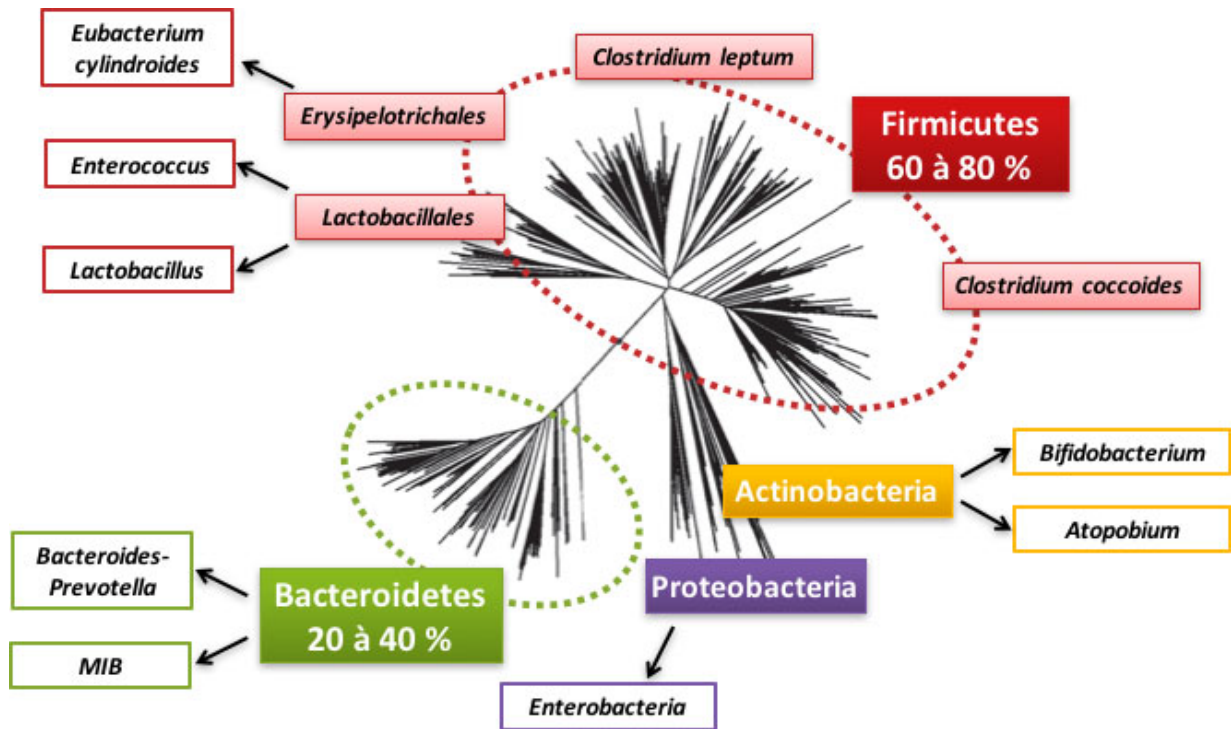


Figure 37 : Schéma des principaux phylum bactériens du microbiote intestinal adulte

Le microbiote intestinal est dominé majoritairement par deux phyla : les bacillota (anciennement firmicutes – en rouge) et les bacteroidota (anciennement bacteroidetes – en vert). On retrouve de manière minoritaire les actinobacteria, les proteobacteria, les Verrucomicrobiota et les Fusobacteria. A côté de ces phyla bactérien, le microbiote comporte également des micro-organismes archés. La composition des différents microbiotes varie en fonction des conditions différentes pour les bactéries. Ainsi le tube digestif compte beaucoup de bacteroidetes nécessaires à la digestion des fibres alimentaires, le vagin majoritairement des firmicutes (*Lactobacillus* principalement) résistant à l'acidité du milieu, la peau majoritairement des protéobactéries abondantes dans l'environnement, ...

Source : (45)

b) Quel est l'impact du dérèglement climatique sur cette flore ? Beaucoup d'incertitudes, mais un impact certain

Si l'importance du microbiote sur les fonctions digestives et surtout immunitaires commence à être mieux comprise et surtout couramment admise, l'impact du changement global sur celui-ci est négligé. La perte de biodiversité macroscopique est connue, mais ce n'est pas le cas quant à la biodiversité microscopique. Or le microbiote pourrait jouer un rôle dans des pathologies immunes tels l'asthme, les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin* (MICI) ou encore le diabète.

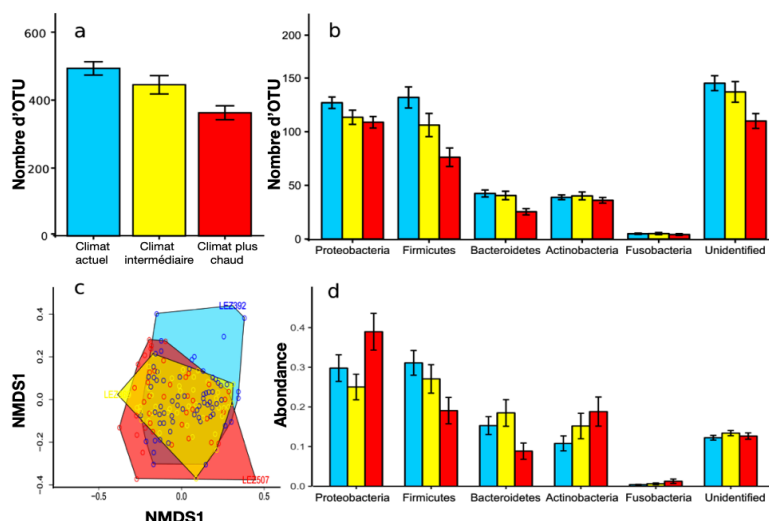


Figure 38 : Graphiques représentant l'impact de la chaleur sur les espèces bactériennes du microbiote d'un lézard

Expérience conduite chez le lézard vivipare. Après les avoir soumis à différents climats (« actuel » - en bleu, « intermédiaire » (+2°C) - en jaune, « chaud » (+3°C) - en rouge) de mi-juin à mi-septembre, les bactéries intestinales étaient ensuite échantillonnées et comptabilisées au printemps suivant. Les résultats présentent l'impact sur le nombre total de bactéries (A), sur chaque phyla bactérien (B), les différences entre les communautés bactériennes (C) et l'abondance des bactéries au sein de chaque phyla (D). Dans une seconde expérience les bactéries étaient échantillonnées avant et deux mois après les avoir soumises à ces conditions climatiques. Les résultats étaient similaires à ceux présentés ci-dessus.

OTU = Unité Taxonomique Opérationnelle

Source : Traduit de (46)

(8 mois après). Le mécanisme à l'origine de cette extinction bactérienne n'est pas pleinement élucidé, néanmoins cela ne peut pas être expliqué simplement par une modification comportementale (condition physique, sociale ou sexuelle, modification alimentaire) durant cette période.

Une troisième expérience a pu mettre en évidence la corrélation positive entre richesse bactérienne et survie de l'hôte à un an. Ainsi la perte d'espèces telle que les Bacteroidales, jouant un rôle important chez les reptiles, pourrait menacer l'existence de l'hôte en impactant des fonctions vitales comme l'assimilation de nutriment ou la résistance à la colonisation de pathogènes. L'extrapolation de ces données à l'homme questionne quant aux conséquences que cela pourrait avoir. D'autant plus quand le rôle du microbiote dans de nombreuses pathologies semble avéré.

Une étude française a simulé l'impact d'une hausse des températures sur le microbiote intestinal de reptiles (n=9) (fig. 38) (46). Les résultats montraient une diminution de la diversité bactérienne de l'ordre de 34%, une diminution de l'abondance bactérienne totale et un impact négatif sur chacun des phylums bactériens avec le réchauffement. L'impact différait en fonction de chaque famille de bactéries. L'impact d'un climat chaud sur une courte période a donc des répercussions à long terme

c) Connaissances grandissantes, le cas intéressant des Anellovirus comme protecteurs et pathogènes jouant un rôle potentiel sur la santé pulmonaire

Le tractus respiratoire a longtemps été considéré comme stérile, mais les nouvelles méthodes de séquençage ont mis en évidence un microbiome viral, et ceci indépendamment des paramètres inflammatoires ou infectieux. Le rôle physiologique de ce microbiome respiratoire viral n'est pas pleinement défini, mais il semblerait qu'à l'instar du microbiote intestinal il influence le système immunitaire et l'aide à se développer. Ainsi, de nombreux virus apathogéniques* se répliquent chez des individus sains et en particulier chez le nourrisson. Parmi ces espèces variant continuellement on distingue les virus infectant les bactéries (bactériophages), ceux s'intégrant aux chromosomes de l'hôte (rétrovirus endogènes) et les virus eucaryotes « commensaux ». Les virus respiratoires pathogènes (Rhinovirus, Parainfluenza Virus, Virus Respiratoire Syncytial ...) peuvent transitoirement enrichir le virome. Du fait des barrières naturelles existant au niveau pulmonaire (clairance ciliaire, système immunitaire inné et adaptatif ...), les espèces virales sont relativement restreintes : environ 220 dont la moitié sont apathogéniques. Une des familles majeures de cette flore est représentée par les Anellovirus (AV) regroupés en trois grands genres : Alphatorquevirus (dont le *Torquetenovirus* – TTV), Bétatorquevirus (*Torquetenominivirus* – TTMV) et Gammatorquevirus (*Torquetenomidivirus* – TTMDV). Une infection à l'un de ces 3 genres est démontrée chez 75 à 100% des sujets testés et est acquise très tôt après la naissance. Le TTV semble être l'espèce la plus répandue avec une estimation de près de 50% de positivité. Cette famille de virus à ADN circulaire simple brin regroupe un grand nombre d'espèces génétiquement très diverses. Et, bien qu'actuellement considérés comme commensaux, certaines données semblent montrer que les Anellovirus pourraient être associés à la survenue de pathologies respiratoires chroniques. Néanmoins, leur grande diversité et leur nature ubiquitaire rendent l'association causale difficile à déterminer (47–49).

De manière générale, les populations d'Anellovirus sont contrôlées par le système immunitaire expliquant les taux faibles de répllication que l'on peut observer. L'interaction étroite entre ces virus et le système immunitaire en fonction de l'environnement et de l'individu est susceptible d'impacter la balance des LT vers une réponse plutôt Th1, Th2 ou Treg. Comme tout pathogène, TTV interagit avec les PRR qui reconnaissent les PAMP. C'est le cas des hétérodimères de cytosine et guanosine non méthylée* (CpGs) présents dans l'ADN

bactérien et viral et absents chez les mammifères qui sont reconnus par les TLR-9 induisant une réponse inflammatoire et conduisant *in fine* à la production de cytokines inflammatoires telle IFN- α , IL-6 et 12. De manière paradoxale, l'association de ces CpGs avec des séquences de l'ADN inhibitrices peut conduire les TLR-9 à générer un signal inhibiteur. Ainsi la réponse inflammatoire est fonction de la totalité des signaux perçus, à la fois stimulateurs et inhibiteurs présents sur l'espèce. Du fait d'une grande diversité génétique, en fonction de l'espèce d'Anellovirus, et de manière générale de pathogène, l'action peut induire ou non de l'inflammation. Les produits microbiens sont également détectés par les TLR de l'épithélium respiratoire favorisant une réponse inflammatoire Th2. Associé à cela, il a été montré *in vitro* que la protéine virale ORF2 pouvait inhiber la translocation de la protéine humaine NF κ B dans le noyau (fig. 39). Cette protéine peut au contact de stimuli (notamment viraux) être libérée dans le cytosol et pénétrer le noyau où elle active la transcription de gènes codants pour des facteurs de transcriptions essentiels dans l'inflammation. Enfin, l'hypothèse des micro-ARN est avancée. Il s'agit de monobrins d'ARN non codant produits par les virus et l'hôte afin de moduler l'expression génique, la réplication ou bien encore la pathogenèse d'un virus. L'ensemble des micro-ARN viraux pourrait également impacter la réponse inflammatoire et

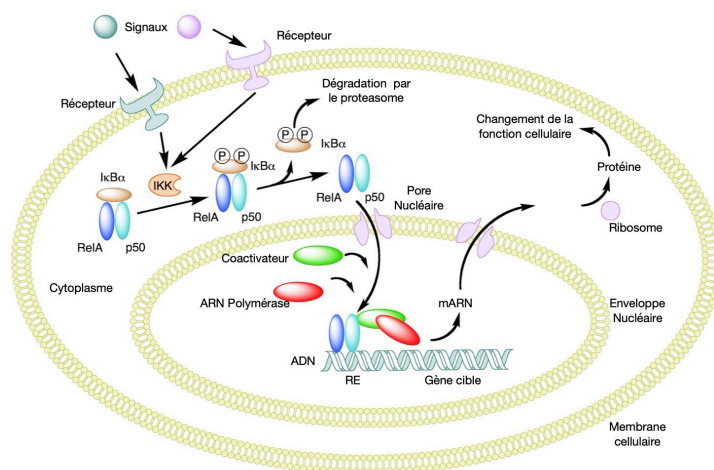


Figure 39 : Schéma de la voie NF κ B

Voie NF κ B (représenté par le complexe RelA-P50) aboutissant à la transcription de gènes essentiels à l'inflammation. Initialement retenu par le complexe I κ B après stimulation, il est relâché dans le cytoplasme où il pénètre le noyau et est à l'origine de la transcription. La translocation dans le noyau pourrait être inactivée par la protéine virale ORF2.

Source : Herbein G. Les voies de signalisation intracellulaire : aspects généraux. *Réflexions Rhumatologiques*, mai 2010;14(129):8-12.

des études animales ont montré qu'ils pourraient polariser les macrophages vers une réaction allergique Th2. Ces mi-ARN produits par les Anellovirus sont retrouvés dans le plasma de patients infectés et le type de mi-ARN différait en fonction de la santé du patient. Néanmoins, comme pour les CpGs, la capacité d'augmenter ou diminuer la réponse inflammatoire (up et down

régulation) rend leur rôle dans l'inflammation très complexe (47,48).

Bien qu'actuellement aucun effet néfaste ne soit attribué aux Anellovirus, le séquençage d'aspiration nasopharyngé permet de mettre en lumière la diminution des populations de bactériophages et la hausse des populations d'Anellovirus et de Picornavirus chez les enfants asthmatiques (49) ainsi que chez des adultes souffrant de BPCO ou de la COVID. Cette dysbiose pourrait être le reflet de l'immunocompétence de l'individu. Cependant des études précédentes ont mis en évidence qu'une charge virale importante en TTV était associée à des syndromes de détresse respiratoire aigüe et à des bronchopneumonies chez des enfants. Au niveau moléculaire, elle était associée à une diminution des LTCD3+ et CD4+, une hausse des LB ainsi que de l'activité des éosinophiles et de ses protéines (protéine cationique éosinophile, marqueurs de l'inflammation bronchique). Enfin, il existait une association entre charge virale de TTV et diminution de la FEF25-75 et FVC chez les patients asthmatiques ainsi que des patients souffrant de bronchectasie. De manière hypothétique, il est suggéré que les Anellovirus pourraient amplifier une réponse inflammatoire préexistante et aggraver une réponse allergique chez des individus sensibilisés. Si les données actuelles ne sont pas suffisantes pour incriminer les Anellovirus dans le développement de pathologies respiratoires chroniques, il semblerait qu'ils puissent jouer un rôle dans la diminution de la fonction pulmonaire et dans le développement de la pathogenèse (47,48).

L'acquisition du microbiote est une période charnière du développement de l'enfant lui permettant d'éduquer son système immunitaire vers des mécanismes de tolérance. Si le rôle du microbiote commence tout juste à émerger, l'impact d'une dysbiose est plus que jamais un sujet concernant la santé respiratoire et tout particulièrement l'asthme chez l'enfant. Or, quasiment aucune étude n'évalue un potentiel impact du dérèglement climatique sur les principaux phylums bactériens composant chaque individu. Si l'on aborde aujourd'hui cette partie c'est pour alerter, si la pollution et le réchauffement climatique posent un problème déjà bien visible avec l'explosion récente des cas d'allergies, ce problème pourrait bien être sous-estimé et la menace encore plus importante pour le futur des enfants.

PARTIE III : INFLUENCE DU DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE SUR LES PATHOLOGIES INFECTIEUSES : L'EXEMPLE DES ARBOVIROSES ET VIBRIOSES

Si l'on reprend la méta-analyse s'intéressant aux différentes études sur l'impact du

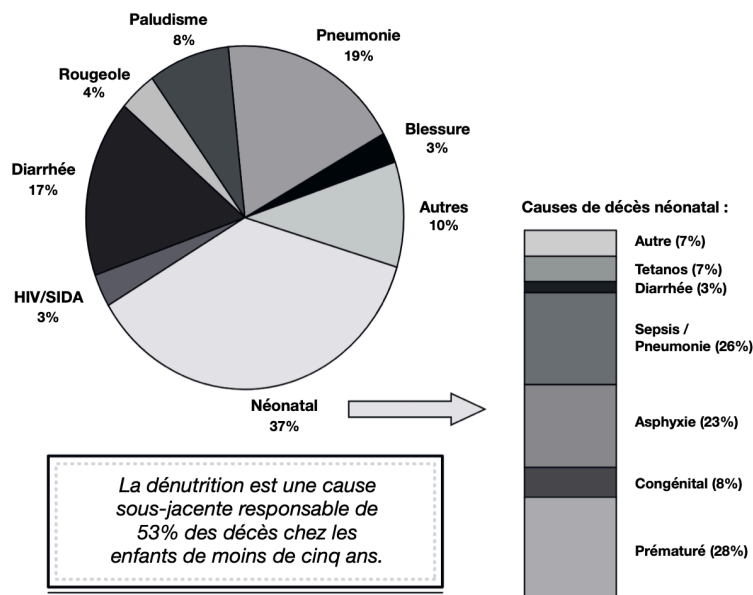
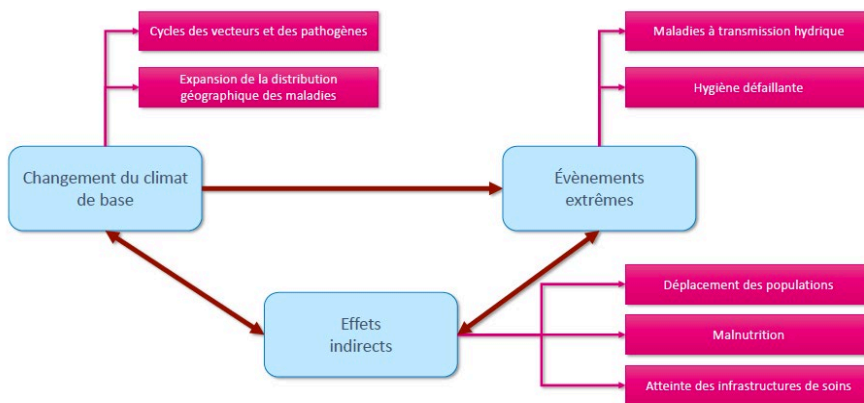


Figure 41 : Graphique basé sur les estimations des causes majeures de décès chez les enfants de moins de cinq ans et les nouveau-nés dans le monde sur la période 2000 - 2003

Source : Traduit de WHO (22)



Confalonieri Ulisses EC Virulence 2015 6:6, 554-557 <http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2015.1023985>

16

Figure 41 : Schéma résumant les principaux impacts du changement global susceptibles d'accroître les pathologies infectieuses

Les causes de la hausse des pathologies infectieuses sont multiples et dépendent de la pathologie en question, de la présence de vecteur ou non ainsi que de l'immunité globale de la population et de l'individu. Le dérèglement climatique se combine aux événements extrêmes pouvant avoir des effets collatéraux comme la migration des populations, la destruction des infrastructures de soin, la malnutrition, ...

Source : (57)

réchauffement climatique citées précédemment, une thématique revenant fréquemment concerne les maladies infectieuses. Plus d'un tiers (41/94) des publications retenues citent ce problème. Les variations météorologiques (température, précipitations, vent ou encore humidité de l'air) reçoivent une attention toute particulière quant à leur impact sur les vecteurs (22 études) et sur les pathologies alimentaires et hydriques (14 études). D'autres infections sont également citées (8 études) comme Ebola, influenza ... La hausse des infections en lien avec les événements climatiques extrêmes est également analysée concernant leur impact sur les vecteurs

(7 études), notamment la dengue et sur les infections alimentaires et hydriques (10 études), notamment le choléra (19).

Dans notre cas ce sujet est d'autant plus important puisque selon l'OMS, les infections infantiles sont toujours l'une des principales causes de décès à la fois néonataux et chez les enfants de moins de 5 ans. Parmi ces infections, il s'agit principalement des diarrhées infectieuses, des pneumonies et de la malaria. Il est également à noter que parmi les pathologies infectieuses dont on va parler certaines sont responsables de malformations congénitales une des causes majeures de décès néonataux (fig. 40) (50).

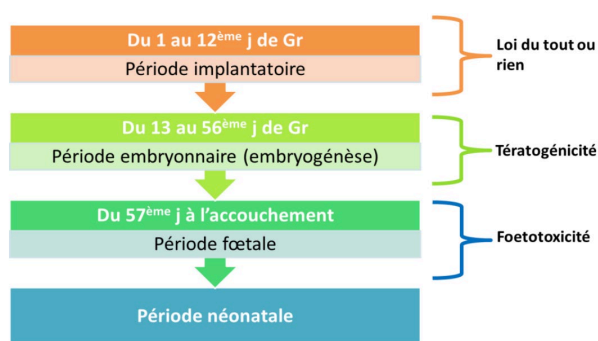


Figure 42 : Schéma d'une toxicité sur le fœtus en fonction de la période de développement

De manière générale, quatre périodes distinctes se succèdent au cours de la grossesse : la période implantatoire où l'œuf fécondé descend des ovaires avant de s'implanter dans la paroi de l'utérus (nidation). Survient ensuite l'embryogenèse caractérisée par le modelage des organes et du corps puis la période fœtale qui correspond à la maturation des différents organes et à la croissance du fœtus. Une perturbation survenant au cours de la période implantatoire suit la loi du « tout ou rien » (avortement ou implantation sans conséquence). On parle de tératogénicité au cours de la période embryonnaire, ayant comme conséquence de nombreuses anomalies (malformations, troubles du développement ...) et de fœtotoxicité lors de la période fœtale à l'origine de retard de développement, mutation, et donc principalement à des troubles fonctionnels (dysfonction d'un organe, retards de croissance ...).

Source : Perez J. Cours Officine 2020 – Médicaments et grossesse.

Parmi les maladies infectieuses particulièrement impactées par le réchauffement climatique, on abordera celles touchant principalement l'enfant ou ayant des syndromes cliniques particuliers chez eux (fig. 41). Il s'agit principalement des maladies vectorielles avec en tête de course les arbovirus comme la dengue, le chikungunya ou encore le Virus du Nil Occidental (VNO ou *West Nile Virus*). Mais également les infections hydriques liées aux espèces *Vibrio sp.* avec en tête de file l'agent du choléra, que le réchauffement des eaux pourrait fortement accroître.

1. PATHOLOGIES INFECTIEUSES CHEZ L'ENFANT : Cause de la susceptibilité infantile à l'origine de la hausse de prévalence des infections

a) Développement fœtal et anomalie congénitale

Le développement du fœtus est un processus complexe au cours duquel des divergences peuvent survenir et dont les conséquences diffèrent en fonction de la période et du problème en question. Cela peut aller de la simple divergence sans conséquence notable à la mort *in utero*, en passant par les malformations, retards mentaux, impairs neurologiques, avortements spontanés ... Toute perturbation du processus normal de développement peut engendrer des anomalies dites congénitales (on parle également de malformation) allant du défaut structurel aux troubles fonctionnels (*fig. 42*). Chaque année, l'OMS estime à 303 000 décès avant l'âge de 28 jours lié à une anomalie congénitale et à 170 000 décès supplémentaires avant l'âge de 5 ans (51). À côté de ces conséquences morbides, les malformations sont souvent synonymes d'incapacité à long terme pour les enfants et leur famille. Si souvent l'étiologie est inconnue, un certain nombre d'infections peuvent être à l'origine de telles conséquences, c'est le cas du Zika. On estime à 3% les malformations congénitales liées à une infection de la femme enceinte (22).

b) Développement immunitaire et pathologies infectieuses

Bien que les cellules immunitaires soient présentes à la naissance, l'immunocompétence ne survient qu'au cours de la première année (*fig. 43*). À la naissance, la proportion de lymphocytes T, de cellules et cytokines des lignées myéloïdes et cytotoxiques et le développement des cellules plasmiques dans la moelle osseuse sont relativement réduits. Cette maturation incomplète, ainsi que des populations cellulaires et cytokiniques peu nombreuses et incomplètes, explique cette hausse de susceptibilité infantile vis-à-vis d'agents biologiques. Enfin, l'acquisition d'une mémoire immunitaire est un processus continu qui ne débute qu'après la première année de vie (22). En passant d'un milieu globalement aseptique dans le ventre de sa mère à un milieu microbien, le système immunitaire de l'enfant a la double responsabilité de protéger le nouveau-né, mais également d'éviter une sur réponse à l'origine d'hyperinflammation qui pourrait être délétère pour les organes en développement

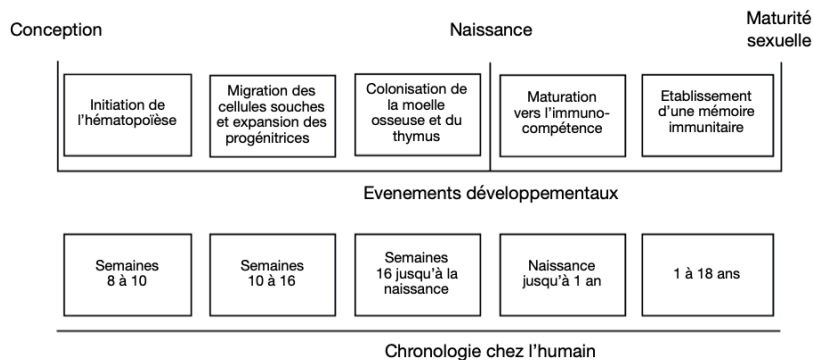


Figure 43 : Schéma chronologique des différents évènements du développement immunitaire humain et des différentes fenêtres de susceptibilité

Le développement du système immunitaire commence durant la phase gestationnelle et continue après la naissance. Initialement les cellules souches pluri- et multipotentes se multiplient et se différencient pour donner naissance aux populations immunes et hématopoïétiques au cours de la 8ème à 10ème semaine de grossesse. Puis on assiste à une expansion des progéniteurs* de lymphocytes et à une migration du foie vers le thymus et le stroma osseux. Dès la fin du premier trimestre, les progéniteurs des lymphocytes B apparaissent dans le sang et le MALT se développe. La différenciation entre cellule B et T semble apparaître à la même période.*

Source : Traduit de WHO (22)

Il faut néanmoins noter que les nouveau-nés acquièrent des anticorps (IgG) maternels au cours du troisième trimestre de grossesse leur conférant une protection au cours des 6 premiers mois de vie à la suite desquels les taux chutent. Cette protection est donc transitoire et ne protège l'enfant seulement contre les pathogènes déjà rencontrés par la mère. L'allaitement permet également le transfert d'IgA protégeant ainsi la muqueuse de l'enfant contre les infections gastro-intestinales (52).

c) Composition corporelle et exposition hydrique

Enfin, un autre paramètre important à prendre en compte est le poids corporel. Une dénutrition impacte énormément les réponses immunitaires et la bonne croissance de l'enfant. La malnutrition au cours des 6 premiers mois de vie est particulièrement à risque, à l'origine d'infections, de handicaps et de décès (53). Il s'agit en effet d'une période cruciale au cours de laquelle l'enfant gagne plus de poids que durant le reste de sa vie. Bien que très

et/ou de réaction auto-immune. Ainsi cette immaturité du système immunitaire adaptatif ainsi qu'une réponse immunitaire principalement tournée vers la tolérance (réponse cytokinique orientée Treg) expliquent la difficulté de ce dernier à se protéger et le risque de sepsis plus important en particulier contre les bactéries et les pathogènes intracellulaires tels les virus (52).

variable d'un individu à l'autre, d'une culture à l'autre ou bien d'un environnement à un autre, les données de santé permettent de définir des courbes de croissance.

Un autre point important à noter concernant l'enfant repose sur la composition de la masse corporelle beaucoup plus importante en eau qu'en graisse contrairement à l'adulte (fig. 44). Cette différence notable explique en partie le risque majeur de déshydratation en lien avec les diarrhées infectieuses chez le nouveau-né, responsable de 17% de la mortalité chez les enfants de moins de 5 ans. De plus, l'ingestion d'eau contaminée représente la première voie d'exposition. Qu'il s'agisse d'eau contaminée par des agents pathogènes ou de contaminants s'étant accumulés à la surface, tout ceci majore le risque de gastro-entérites et plus généralement d'infections (22).

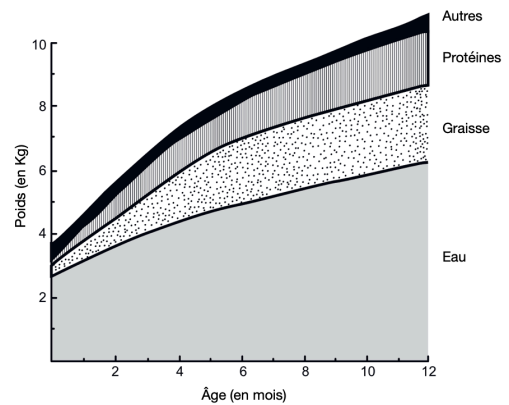


Figure 44 : Graphique de l'évolution du poids et de la composition corporelle d'un enfant, de la naissance jusqu'à l'âge d'un an

Majoritaire à la naissance (80-90%), la proportion d'eau diminue rapidement au cours des 6 premiers mois avant d'être constant. Elle finira par représenter 55 à 60% chez l'adulte. En parallèle, la proportion de graisse et de protéine liée à la prise de muscle augmente.

Source : Traduit de WHO (22)

Une immunité qui est en développement et n'étant pas pleinement fonctionnelle avant l'âge d'un an, un microbiote intestinal, pas avant deux ou trois ans et de manière plus générale, un développement organique important au cours de cette période ... Tous ces paramètres rendent le nouveau-né particulièrement vulnérable contre les infections, ces seules défenses reposant sur la transmission d'anticorps maternels au cours des 6 premiers mois. Et la composition corporelle très importante en eau explique le risque majeur de déshydratation lors de diarrhées infectieuses ou de gastro-entérites.

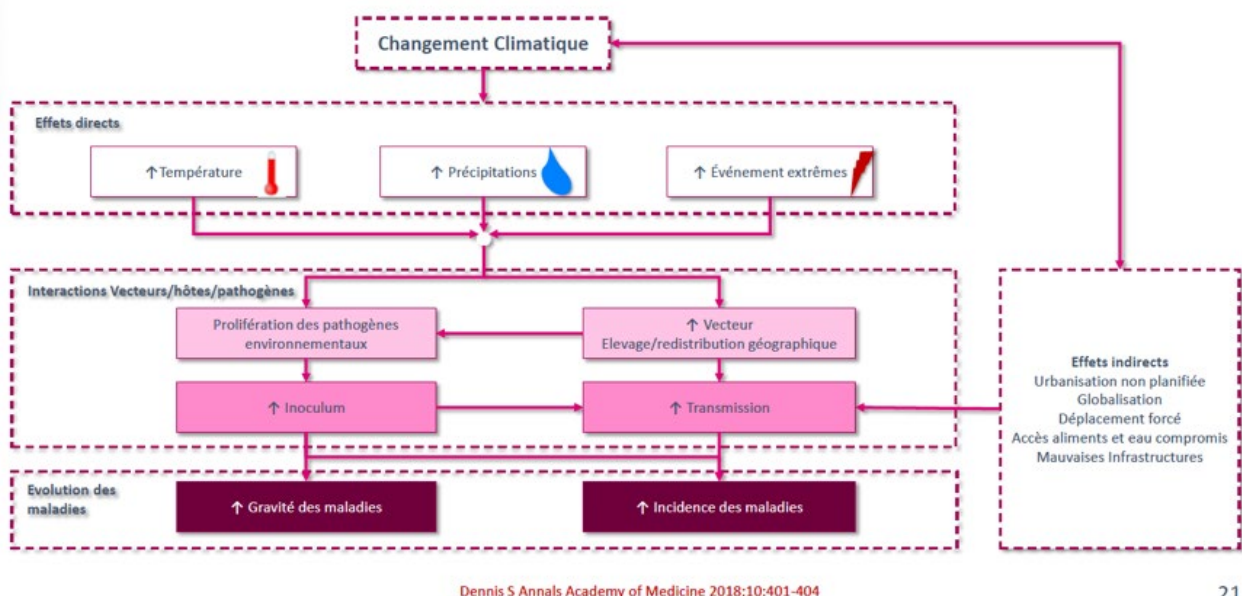
2. AGENTS PATHOGÈNES ET VECTEURS : La hausse des infections vectorielles

a) Vers un essor global des infections vectorielles ? Point sur ce type d'infection

Les pathologies vectorielles représentent 17% de l'ensemble des infections et coûtent chaque année la vie à plus d'un million d'individus, dont la majorité sont des enfants (54). Comme on l'a déjà évoqué, ces maladies peuvent être liées à des bactéries (ex. : borréliose de Lyme),

virus (ex : dengue, Zika, chikungunya, VNO ...) ou des parasites (ex. : paludisme) et ont la particularité d'être transmises par un vecteur hématophage (moustique, phlébotome, puce, tique ou punaise). Les maladies peuvent être strictement humaines (ex. : paludisme) ou bien zoonotiques, c'est-à-dire touchant également les animaux (ex. : West Nile Virus). Au niveau de la physiopathologie, lors d'un repas, le vecteur se contamine en ingérant le pathogène présent chez l'homme ou l'animal (= hôtes). Après une période d'incubation* (= cycle extrinsèque) de l'ordre de quelques jours, le vecteur devient contagieux et est susceptible de transmettre le pathogène à un nouvel hôte après chaque nouveau repas (55).

Prédictions à Cinquante ans ?



21

Figure 45 (ci-dessus) : Schéma de l'impact multiple du dérèglement climatique sur les pathologies vectorielles

Le dérèglement climatique est à l'origine d'effets directs sur le climat et indirects sur les sociétés humaines. Ces effets se combinent et interagissent avec la relation hôte/vecteur/pathogène des infections vectorielles, accentuant leur prévalence. L'épidémiologie de telles pathologies est donc complexe et liée à la relation entre hôte, vecteur et pathogène. Il faut donc prendre en considération les paramètres de :

- L'**agent infectieux** : l'infectiosité*, la spécificité d'hôte, le R_0 *, ses mutations, ...
- Le **vecteur** (hôte intermédiaire) : la capacité vectorielle, c'est-à-dire la capacité du vecteur à transmettre le pathogène, sa distribution géographique, sa longévité, son abondance, ...
- L'**environnement de transmission** : les conditions climatiques qui sont responsables de la distribution géographique et saisonnière des pathologies, la météo responsable de la durée et de l'intensité des épidémies et les événements extrêmes pouvant favoriser la survenue de certains clusters*. L'augmentation de la mobilité humaine et les activités humaines (déforestation, hausse de la densité de population en ville) sont également des paramètres clés (55).

Source : (57)

Le dérèglement climatique impacte ainsi la relation hôte/vecteur/pathogène, jouant sur la survie, la reproduction et/ou la distribution des pathogènes et de leurs hôtes, qu'il s'agisse du vecteur ou de l'individu (*fig. 45*). Si ces pathologies concernaient essentiellement les régions tropicales et subtropicales, on assiste aujourd'hui à des flambées dans de nombreux pays auparavant épargnés. Ainsi depuis 2014 le Zika est présent sur le continent américain et des cas de chikungunya surviennent en Europe (54) ...

Afin de mieux comprendre quels sont les facteurs climatiques en cause, on s'appuiera sur la revue systématique de Xiaoxu Wu et Yongmei Lu (56) recoupant 400 publications entre 1990 et 2015. Tout d'abord concernant **l'agent infectieux**, plusieurs facteurs l'influencent de manière directe ou indirecte en agissant sur l'environnement :

- La température : impacte sa survie (température minimale et maximale), sa reproduction et la période extrinsèque d'incubation (raccourcissement de la durée avec les hausses de températures) ainsi que la compétition avec d'autres pathogènes
- L'humidité : le développement du parasite du paludisme par exemple est accru par la hausse de l'humidité durant la saison des pluies.

Concernant les **vecteurs** :

- La température : affecte tout particulièrement la distribution spatio-temporelle, permettant aux vecteurs de coloniser de nouvelles zones à plus aux moins hautes latitudes et altitudes conduisant à l'extension géographique de ces pathologies. Néanmoins, tout comme les agents infectieux, les vecteurs ont une fourchette de température idéale à leur survie (les larves d'*Aedes aegypti* meurent à $> 34^{\circ}\text{C}$ et les adultes à $> 40^{\circ}\text{C}$).
- Les précipitations : autre paramètre clé, puisque le développement larvaire pour de nombreuses espèces de moustiques dépend de réservoirs d'eau. Ainsi les précipitations et la température accentuent la reproduction vectorielle et les sécheresses diminuent ces réservoirs d'eau. Cependant les pluies extrêmes peuvent également détruire les sites de reproduction et à l'inverse de fortes sécheresses favorisent les bassins d'eau stagnante ainsi que l'accumulation de matière organique liée à la décomposition, favorisant le développement larvaire du moustique *Culex sp.*.

- L'humidité : encore une fois, ce paramètre influence la survie des vecteurs. Ainsi une humidité relative moyenne mensuelle < 60% diminue la durée de vie du vecteur de la malaria rendant la transmission impossible. De la même manière, un air chaud et sec ne favorise pas la survie des puces et des tiques.
- Le vent : Permet d'étendre la distance de vol des vecteurs et accroître l'extension géographique, et des vents trop violents diminuent les piqures.

Enfin, les évènements extrêmes ont des effets paradoxaux. Dépendant du contexte géographique et temporel d'un tel évènement, les effets sur les épidémies ne seront pas les mêmes. De plus, les études sur le sujet et les mécanismes impliqués sont bien souvent insuffisants et insuffisamment compris pour en déduire un résultat. Ainsi les études sur « El Nino » retrouvent parfois une association quant à la hausse de la malaria, parfois non (56).

Ce qui est certain c'est que le dérèglement climatique devrait impacter l'incidence de certaines pathologies vectorielles (57).

b) Point sur le paludisme

En 2020, le paludisme était à l'origine de 400 000 décès annuels dont la majorité survenait chez les enfants de moins de 5 ans (54). En 2022, on comptait 249 millions de personnes infectées dans le monde soit 5 millions de plus par rapport à 2021 et 16 millions de plus par rapport à 2019. Cette hausse bien que d'origine multifactorielle serait en partie liée au dérèglement climatique d'après les derniers rapports annuels de l'OMS (58).

i. Épidémiologie et présentation du cycle parasitaire

Le paludisme est une pathologie liée à un parasite du genre *Plasmodium* transmis par un moustique femelle du genre *Anopheles* elle-même contaminée à la suite d'un repas chez un hôte infecté. Bien que minoritaire, une infection materno-fœtale ou via une exposition au sang peut également avoir lieu. Il s'agit de la première pathologie vectorielle avec plus de 40% de la population mondiale exposée (59). Chez l'homme, cinq espèces de parasites sont responsables de la pathologie :

- *Plasmodium falciparum*, l'espèce prédominante en Afrique est la plus meurtrière (99% des décès seraient liés à cette espèce). Présente également en Amérique latine et Asie. Durant la dernière décennie, les cas diminuent au profit de *Plasmodium vivax* (60). En zone endémique, la majorité des cas mortels survient chez les enfants de moins de 5 ans (70% des décès) et la femme enceinte (59).
- *Plasmodium vivax*, coexistant avec *Plasmodium falciparum*, il s'agit de l'espèce la plus répandue en dehors du continent africain. Cette espèce est présente dans certaines régions tempérées (60). Responsable également d'une morbi-mortalité* importante, son éradication est plus difficile du fait de forme latente au niveau hépatique (hypnozoïte) et plus facilement transmissible liée à la production précoce de forme sexuelle (gamétocyte) (cf fig. 46). Enfin du fait d'une transmission plus faible dans les régions où elle sévit, l'immunité acquise de la population est faible menaçant chaque individu, quel que soit son âge (59).
- *Plasmodium ovale*, principalement retrouvée en Afrique de l'Ouest et rarement en dehors du continent africain. Elle n'est pas responsable de cas mortels, mais est également à l'origine de formes latentes (hypnozoïte) pouvant entraîner des rechutes plusieurs années après une primo-infection (60).
- *Plasmodium malariae*, moins commune que *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*, elle a une distribution mondiale. Elle n'est pas responsable de cas mortels, mais peut être à l'origine de forme chronique (60).
- *Plasmodium knowlesi*, espèce zoonotique (touchant le singe), mais pouvant infecter l'homme. Présente uniquement en Asie du Sud. Elle est souvent mal identifiée comme étant *Plasmodium malariae* bien que plus sévère puisque des décès lui sont imputables (59).

Des infections croisées à plusieurs espèces sont également possibles.

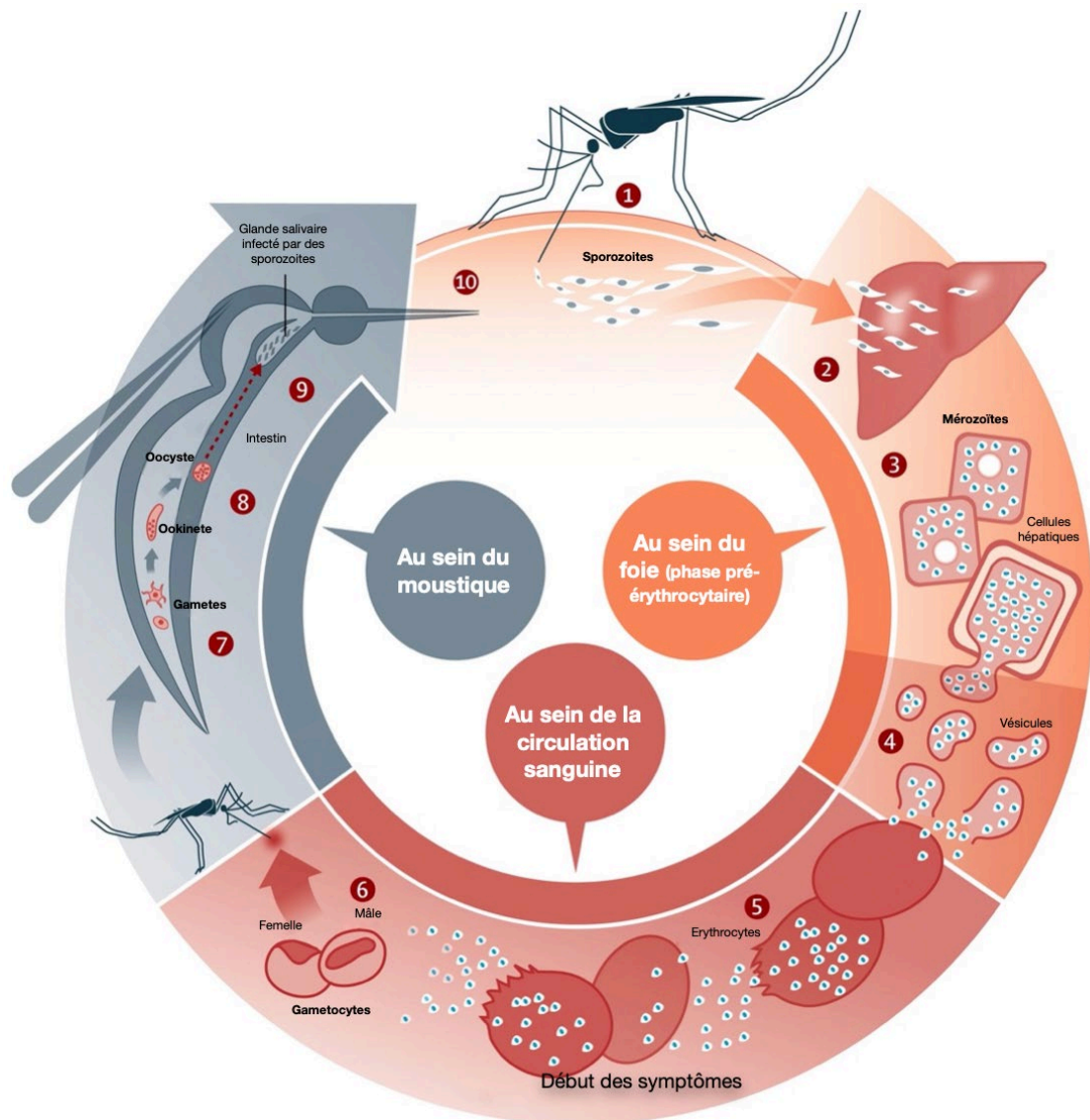


Figure 46 : Schéma du cycle parasitaire de l'agent du paludisme : *Plasmodium falciparum*

Le cycle parasitaire comprend une reproduction sexuée chez l'hôte définitif (moustique anophèle) et une reproduction asexuée chez l'hôte intermédiaire (homme). L'anophèle femelle infecté inocule dans le derme le parasite sous forme de sporozoïtes. Ces derniers atteignent rapidement la circulation sanguine puis les cellules hépatiques (hépatocytes) où ils vont pouvoir se répliquer activement et donner naissance à des formes matures (mérozoïtes). L'hépatocyte finit par se rompre et libérer les mérozoïtes qui peuvent alors gagner la circulation sanguine. Une partie peut rester latente au niveau des hépatocytes chez vivax et ovale (hypnozoïtes). Cette phase silencieuse dure entre 7-12 jours pour *falciparum* et 3 semaines et plus pour les autres espèces. Les parasites ainsi libérés gagnent la circulation sanguine et pénètrent les globules rouges. Ils se différencient et se multiplient par mitoses successives (reproduction asexuée) avant que la membrane érythrocytaire rompe libérant de nouveaux mérozoïtes filles pouvant infecter de nouveaux globules rouges. Après plusieurs réplifications, une partie des mérozoïtes peut donner naissance à des gamétocytes mâles et femelles (forme sexuée mais non répliquative chez l'homme). Ces gamétocytes peuvent alors être ingérés par le vecteur lors d'un repas sanguin. Ces gamétocytes dans la cavité abdominale du moustique pourront donner naissance à un œuf : ookinète puis oocyste après avoir quitté le tractus digestif. A maturité, les sporozoïtes formés dans l'œuf migreront vers la glande salivaire du moustique. Ils pourront alors être libérés lors d'une nouvelle pique du moustique (59,61).

Source : Traduit et adapté de Cycle-des-plasmodies-humains-et-antigenes-candidats-vaccins-7.ppm (730x541) [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.researchgate.net/profile/Justin-Noubissi-2/publication/349311088/figure/fig5/AS:991377429123073@1613374206337/Cycle-des-plasmodies-humains-et-antigenes-candidats-vaccins-7.ppm>

ii. Manifestations cliniques chez l'enfant

Les symptômes cliniques se manifestent à l'issue de la phase hépatique et découlent de la physiologie de la phase érythrocytaire. Bien que pouvant être très varié, l'accès palustre simple chez l'enfant se manifeste par de la fièvre et des vomissements plus ou moins associés à des céphalées, frissons, douleurs musculaires, diarrhée, anorexie, toux (60) ... L'infection à *Plasmodium vivax* peut également être à l'origine de raideur musculaire. La gravité et l'évolution de la pathologie dépendent de l'espèce et de la souche (*Plasmodium falciparum* principalement), de l'immunité spécifique de l'enfant (immunité acquise), de l'âge, du statut nutritionnel, et de la parasitémie* (> 4-5% des globules rouges touchés) (59).

L'accès palustre grave chez les enfants peut toucher plusieurs organes dont les différents phénotypes cliniques sont : neuropaludisme, détresse respiratoire, anémie sévère et l'hypoglycémie.

- Concernant la forme cérébrale, elle se manifeste typiquement par un coma précédé de fortes fièvres et de convulsions. Parmi ce neuropaludisme, trois formes se distinguent : le coma lié à un désordre physiologique (anémie sévère, acidose, détresse respiratoire, état de choc ...) ; le coma avec crises prolongées lié à un état postcritique prolongé ou à une activité épileptique et un syndrome neurologique pur de coma. Enfin, un groupe d'anomalies particulières est souvent présent chez l'enfant : il s'agit de la rétinopathie paludéenne. On observe bien souvent une récupération totale dans les 48h qui suivent, mais 10% garderont des séquelles neurologiques et 10% décèderont.
- La détresse respiratoire est un facteur de mauvais pronostic chez l'enfant, témoin d'une acidose métabolique.
- L'anémie sévère, définie comme une hémoglobine < 50 g/L, est le résultat de la lyse érythrocytaire*. Ce phénotype semble plus fréquent chez l'enfant que l'adulte et aggrave le pronostic vital en particulier s'il est associé à une détresse respiratoire ou une acidose métabolique (à l'origine d'environ 30% de décès).
- L'hypoglycémie définie comme < 2,2 mmol/L serait liée au dysfonctionnement de la néoglucogenèse hépatique (59).

Les co-infections bactériennes ou virales sont également décrites (6% d'une étude menée au Mozambique, n=2048). En revanche, la nécrose tubulaire aigüe (rein) fréquente chez l'adulte semble rare chez l'enfant (59).

iii. *Physiopathologie de l'accès palustre grave*

L'accès paludique grave est principalement lié à l'infection à *Plasmodium falciparum* et serait la conséquence de la séquestration parasitaire et d'un déséquilibre dans la réponse immunitaire en faveur d'une réponse inflammatoire. Bien qu'il reste des zones d'ombre concernant la physiopathologie, ces deux mécanismes sont très bien décrits (59,61).

La séquestration des érythrocytes au sein de la microcirculation (capillaire et veinules) est liée à la hausse de l'expression de certaines molécules d'adhésion présentes sur la membrane du globule rouge infecté. On retrouve notamment les ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule 1*) qui jouent un rôle prépondérant au niveau cérébral. Cette cytoadhérence à l'endothélium vasculaire de la microcirculation permet au globule rouge d'échapper à la clairance par la rate, augmente la survie du parasite et favorise le cycle parasitaire. Cette hausse de l'état proadhésif est également favorisée par des cytokines pro-inflammatoires telles TNF α (autre phénomène responsable de la sévérité de la pathologie) (59). L'accumulation des érythrocytes parasités ou non ainsi que des plaquettes dans les capillaires sanguins favorisent un état procoagulant responsable de thromboses à l'origine des symptômes neuronaux, pulmonaires et rénaux (61). Et la consommation des plaquettaires responsable de microhémorragies. Les autopsies d'enfants décédés d'un neuropaludisme indiquent des dysrégulations du système de coagulation avec des obstructions capillaires extensives. Les rétinopathies sont ainsi le résultat de zones non perfusées (59).

La hausse des concentrations en cytokines pro-inflammatoires (IL1 β , IL6 et IL8) et de l'angiopoétine 2, une molécule sensibilisant l'endothélium vasculaire à l'action de TNF α , sont des facteurs de mauvais pronostic chez l'enfant. Lors de la rupture de l'érythrocyte parasité, les débris cellulaires vont activer les cellules mononucléées du sang périphérique qui vont libérer des cytokines pro-inflammatoires. À l'inverse, les cytokines anti-inflammatoires IL10 et TGF β peuvent diminuer le potentiel délétère de TNF α . Dans les formes sévères infantiles, les

faibles taux d'IL10 par rapport à TNF α serait à l'origine de l'anémie sévère (59). Il semblerait que ces molécules soient également responsables de la hausse de perméabilité de la barrière hématoencéphalique à l'origine d'un œdème périvasculaire et de lésions neuronales. Ce déséquilibre cytokinique en plus d'amorcer la cytoadhérence serait responsable plus tardivement d'une hausse de la sévérité de la pathologie, majorant la symptomatologie clinique et diminuant la réponse immunitaire innée (61).

Une entité clinique particulière survient en zone endémique, il s'agit du paludisme gestationnel. La femme enceinte est plus à risque d'infection palustre grave et de complications foëto-maternelles telles que des avortements spontanés ou une prématurité. L'explication physiologique reposerait sur l'immunodépression physiologique qui a lieu au cours de la grossesse ainsi qu'à la cytoadhérence placentaire qui perturberait les échanges avec l'enfant à l'origine des symptômes cliniques. L'anémie maternelle sévère quant à elle peut être à l'origine de retard de croissance *in utero* et de faible poids à la naissance compromettant le pronostic vital de l'enfant à la naissance (62).

iv. Dérèglement climatique et paludisme : quelles prévisions ?

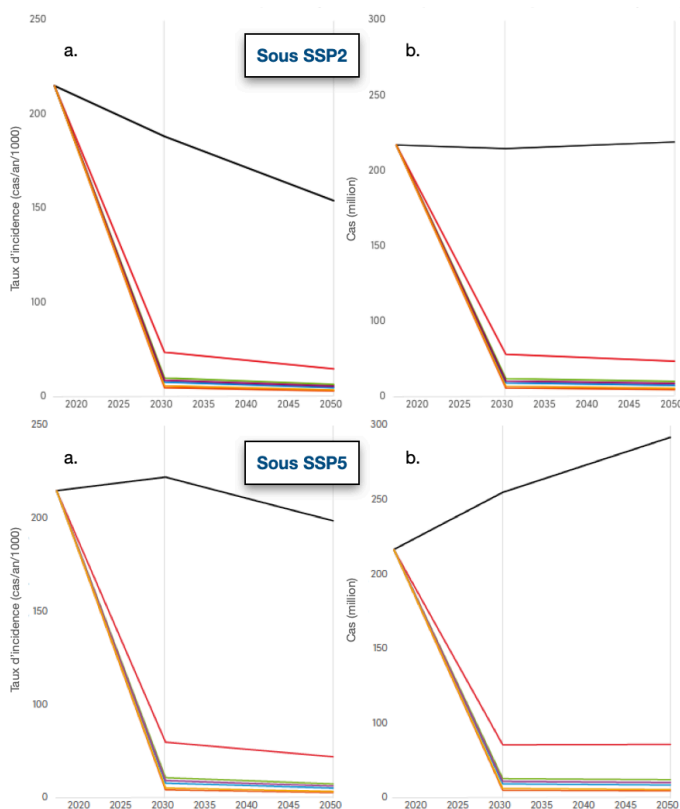
Les prévisions à long terme sont complexes et divisent particulièrement la communauté scientifique concernant le paludisme. Si certaines études suggèrent que les variations climatiques et les événements extrêmes n'auront qu'un effet limité, d'autres prédisent une forte augmentation du nombre de personnes exposées à ce risque (63). L'OMS évoque une menace déjà évidente comme la hausse spectaculaire des cas à la suite des inondations ayant eu lieu au Pakistan en 2022 (environ 5 fois plus de cas qu'en 2021) ou à la suite du cyclone Idai ayant frappé le Mozambique en 2019 (64). Ce qui est certain c'est que la transmission est accrue lorsque les conditions climatiques sont proches des conditions idéales pour le parasite et le vecteur. Mais les prévisions devraient varier d'une zone géographique à une autre selon le contexte climatique et socio-économique.

La hausse des températures devrait impacter la distribution et l'abondance du vecteur anophèle avec un développement larvaire optimal pour *Anopheles gambiae* entre 16 et 34°C et une mortalité importante à des températures < 12°C et > 38°C. L'humidité, notamment lors

de la saison des pluies, augmente les sites de ponte et donc la densité vectorielle. Des températures entre 20 et 28°C sont optimales à la survie du moustique adulte et engendrent un pic du taux de piqûres humaines*. Concernant le parasite, la période extrinsèque d'incubation varie en fonction de l'espèce du parasite, de l'espèce du vecteur et de leurs diversités génétiques. Néanmoins, les températures idéales pour le paludisme sont comprises entre 16 et 31°C (64).

Ainsi le réchauffement climatique pourrait entraîner une expansion géographique dans des zones actuellement exemptes (zone de plus haute altitude principalement), favorisant la survenue d'épidémie du fait d'une immunité naturelle faible dans ces zones (fig. 47) (63). Bien que la relation entre température, humidité et transmission du paludisme ne soit pas linéaire, la hausse de ces conditions pourrait conduire à une hausse de la capacité vectorielle en améliorant le développement larvaire et le taux de développement du parasite, diminuant la

Figure 47 : Graphique des prévisions de l'évolution du taux d'incidence (a) et du nombre de cas (b) de paludisme en Afrique jusqu'en 2050 en fonction du scénario prévisionnel et des moyens mis en œuvre pour éradiquer cette pathologie



Projection des changements concernant l'incidence du paludisme (en a) et le nombre de cas dans les régions Africaines de la WHO (en b) en fonction de différents scénarios prévisionnels en 2020, 2030 et 2050 (Source IPCC (92), WHO)

Description : — Niveau d'intervention actuel ; — Hausse des moyens actuel à 80% (ITN, ACT) ; — Hausse des moyens actuel à 80% (ITN, ACT, IRS) ; — Ajout de nouveaux moyens (anticorps monoclonaux) ; — Ajout de nouveaux moyens (vaccin pré-érythrocytaire) ; — Ajout de nouveaux moyens (gestion de cas avec DHA + PQ) ; — Ajout de nouveaux moyens (vaccin bloquant la transmission)

NB : ACT = Thérapie à base d'Artémisine ; DHA = Dihydroartémisine ; IRS = Spray insecticide résiduel intérieur ; ITN = Moustiquaire imprégné d'insecticide ; PQ = Primaquine

Bien que complexe, une étude a évalué cet impact en fonction de deux scénarios climatiques (SSP2 et SSP5) et du niveau d'intervention humaine en 2050 (même niveau qu'en 2017 ; hausse du niveau d'intervention de > 80% ; ajout de nouvelles stratégies thérapeutiques ; ...). Résultat, l'analyse suggère une diminution de l'incidence des cas mais une hausse du nombre de cas lié à la hausse démographique sous SSP2 et SSP5 quel que soit le niveau d'intervention. En revanche on devrait assister à une hausse dramatique du nombre de cas sous SSP5 si le niveau d'intervention reste le même d'ici 2050. Il faut néanmoins préciser que cette étude ne prend pas en considération les évènements extrêmes, ni les changements pouvant affecter la capacité vectorielle (64). En effet nous observons actuellement une diminution des cas liée à *Plasmodium falciparum* au profit de *Plasmodium vivax*. Or cette forme est plus difficile à éradiquer du fait de la forme d'hypnozoïtes hépatiques. De plus des résistances aux traitements antipaludéens se propagent, initialement décrites en Indonésie, des résistances similaires chez *P. falciparum* et *P. vivax* surviennent en Asie-Pacifique et en Amérique du Sud. Enfin des résistances vectorielles aux spray résiduels internes en particulier les résistances croisées aux 4 classes d'insecticides sont également bien établies et pourraient impacter les prédictions (59).

Source : Traduit de (64)

mortalité des moustiques. Et les catastrophes naturelles dans les zones endémiques pourraient favoriser les épidémies à grande échelle.

Dans certaines régions tropicales, la hausse des températures devrait néanmoins devenir défavorable à la survie du vecteur diminuant ainsi la transmission. Associés à cela, les effets indirects comme le déplacement des populations à la suite de catastrophes naturelles pourraient également accroître le risque de transmission (64).

c) Point sur la dengue

Si le paludisme représente la pathologie vectorielle dont l'incidence chez l'enfant est la plus importante, l'impact du dérèglement climatique quant à cette pathologie demeure incertain à l'opposé des « arbovirus » (« ARthropode BORne VIRUS »). Il s'agit d'infections virales qui, comme leur nom l'indique sont transmises par des arthropodes hématophages, le réchauffement climatique étant déjà à l'origine d'une hausse de leur incidence. Parmi celles-ci, la dengue affectant 100 millions de personnes chaque année. Mais on peut citer également le chikungunya, le Zika ou bien encore le Virus du Nil occidental (ou « West Nile Virus »). Leurs incidences sont en hausse et sont à l'origine depuis peu, de flambées épidémiques en Europe et sur le continent américain. Si leur mortalité est globalement faible (1‰), les conséquences à long terme et les formes plus sévères chez les enfants représentent une menace (65).

i. Épidémiologie et prévisions

La dengue est une pathologie virale transmise par les moustiques. Il s'agit de l'infection à arbovirus la plus importante, menaçant aujourd'hui plus de 55% de la population mondiale et dont l'incidence continue d'augmenter (66,67). Elle émerge aujourd'hui comme un problème de santé publique particulièrement préoccupant en particulier en Asie du Sud, Asie centrale et Amérique du Sud. Néanmoins, les régions tempérées ne sont pas exemptes d'épidémies. Si les estimations globales estiment entre 50 à 100 millions d'infections par an, de récentes études l'évaluent plutôt à 390 millions dont 96 millions d'infections symptomatiques et 294 millions asymptomatiques particulièrement difficiles à détecter et représentant un réservoir infectieux (68,69).

De manière générale, il s'agit d'une infection souvent bénigne, mais des formes sévères peuvent survenir (1% des cas) de manière imprévisible en particulier chez l'enfant (67). Plus de 90% des infections surviendraient ainsi chez le nouveau-né et l'enfant de moins de 15 ans (68). L'infection est liée à un virus appartenant à la famille *Flaviviridae* du genre *Flavivirus* dont quatre sérotypes différents génétiquement existent (DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4). Il est transmis par un moustique femelle du genre *Aedes*, principalement *Aedes aegypti*. Bien que moins efficient, *Aedes albopictus* (« moustique tigre ») peut également transmettre la maladie.

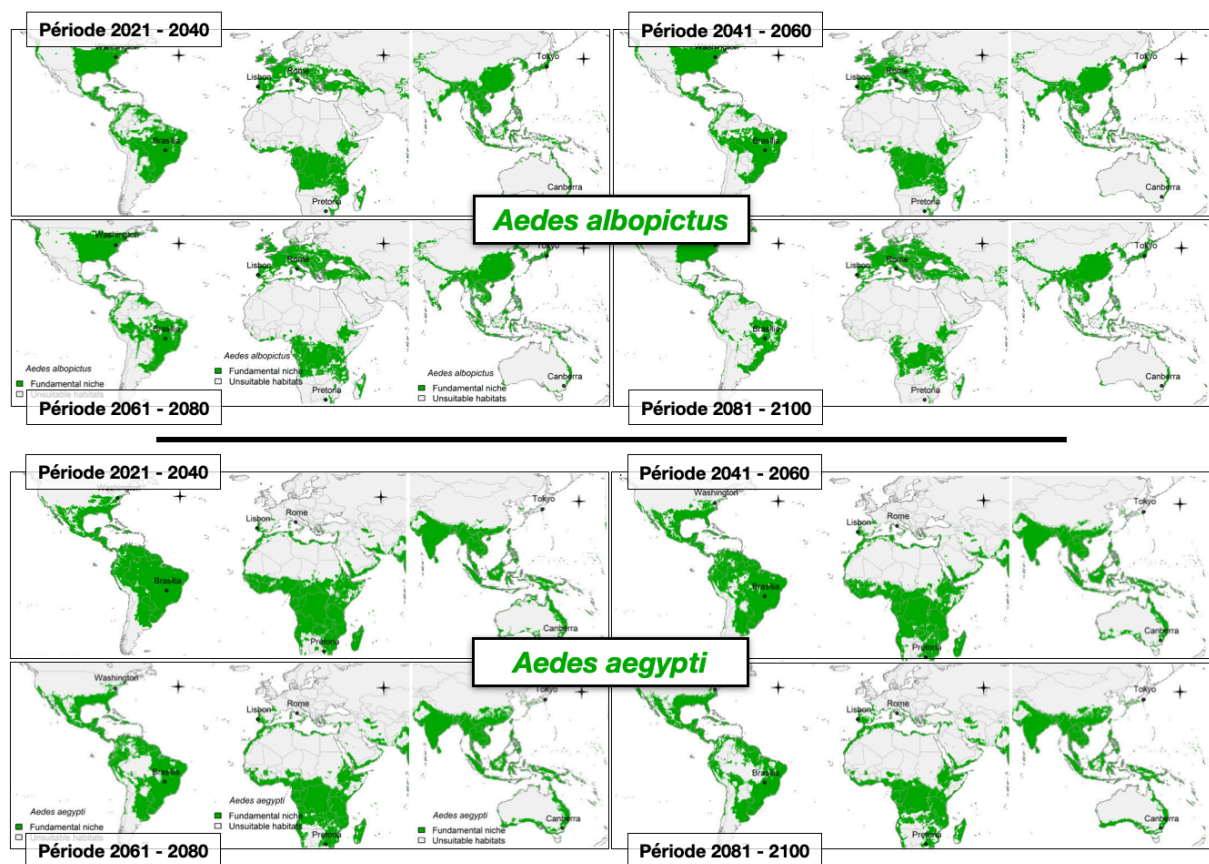


Figure 48 : Cartographies du potentiel de redistribution d'*Aedes albopictus* et d'*Aedes aegypti* dans le monde en 2040, 2060, 2080 et 2100

Si *Aedes aegypti* est le vecteur responsable de la majorité des épidémies, *Aedes albopictus* semble être un compétiteur larvaire bien supérieur (71). Si le potentiel de répartition de ces deux espèces devrait être relativement stable dans les prochaines années, les modèles prévisionnels soulignent une réorganisation de leur répartition au cours du siècle. Le potentiel de distribution devrait être nettement plus large, pour *Aedes aegypti*, en Afrique et en Australie et potentiellement dans les régions tropicales et subtropicales, là où *Aedes albopictus* devrait être majoritaire en Europe et en Amérique du Nord (66,71). Cette répartition est importante, car même si le virus ne circule pas, des cas importés dans des zones où le vecteur est déjà présent ont pu aboutir à des cycles autochtones de transmission. Des cas similaires ayant déjà eu lieu aux États-Unis notamment.

Source : Adapté de Laporta GZ, Potter AM, Oliveira JFA, Bourke BP, Pecor DB, Linton YM. Global Distribution of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in a Climate Change Scenario of Regional Rivalry. *Insects*. 3 janv 2023;14(1):49.

La situation préoccupante provient principalement de l'extension géographique mondiale de ces deux vecteurs (fig. 48). Initialement bien établies dans les régions tropicales et sous-tropicales, la hausse de l'incidence et l'apparition de la pathologie dans de nouvelles aires géographiques résultent en partie de la hausse des populations vectorielles, de l'accroissement démographique et de l'urbanisation rapide augmentant le nombre d'hôtes potentiels (70). *Aedes aegypti*, le principal vecteur a su s'adapter, il est aujourd'hui très bien adapté au milieu urbain causant des épidémies plus importantes dans les villes. Il s'agit du vecteur responsable des cas majeurs d'épidémies de dengue à grande échelle, là où de manière paradoxale et bien qu'en ayant la capacité, le moustique tigre ne semble que peu impliqué. Or, *Aedes albopictus* semble avoir le potentiel de distribution le plus élevé dans les régions tempérées (71). Concernant le R_0 de la dengue, les données de la littérature sont très variées en fonction de la localisation géographique avec des valeurs variant de 0,97 à 65. Cette grande hétérogénéité souligne l'impact des conditions climatiques (températures et humidité) en fonction des régions sur les populations vectorielles. En moyenne, le R_0 retrouvé était de 4,74 (méta-analyse de 54 études) et plus important dans les régions subtropicales ($R_0 = 15,75$) que tropicales ($R_0 = 4,25$) soulignant le fait que des paramètres autres que les seules conditions climatiques entrent en jeu (70). Une des causes potentielles de cette distinction pourrait être le nombre plus important dans les régions subtropicales d'individus dont l'immunité vis-à-vis du pathogène est naïve. Dans les régions tropicales où la transmission est fréquente, les individus ayant déjà une immunité contre la dengue pourraient être plus importants, expliquant donc le R_0 plus faible. De manière globale, la hausse des températures futures et les précipitations plus importantes ainsi que les événements extrêmes liés à l'eau devraient accroître la période de transmission et les conditions pourraient devenir propices à la dengue dans le sud de l'Europe et des États-Unis. De plus, la majorité de l'Europe pourrait convenir à l'établissement d'*Aedes albopictus* durant la prochaine décennie (66).

En impactant de nouvelles populations naïves, l'incidence de la dengue pourrait devenir encore plus préoccupante que ce qu'elle n'est déjà.

La compétition entre ces deux vecteurs et leur redistribution en réponse au dérèglement climatique ainsi que les adaptations potentielles concernant la transmission du virus semblent être les paramètres majeurs influençant l'incidence future de la dengue.

ii. Présentation clinique et manifestation chez l'enfant

L'infection virale, bien que majoritairement asymptomatique dans 50 à 90% des cas (dépendant du contexte épidémique), revêt une grande variété de formes cliniques. Allant d'un syndrome pseudogrippal à des manifestations cliniques mettant en jeu le pronostic vital comme le syndrome de choc de la dengue ou des syndromes hémorragiques. Après une pique de moustique infecté, la phase d'incubation est de 4 à 10 jours en moyenne avant l'apparition des premiers symptômes (72). L'OMS définit deux types :

- La forme « classique » caractérisée par une phase fébrile avec l'apparition d'une fièvre intense et brutale plus au moins associée à des maux de tête, nausées, vomissements, douleurs rétro-orbitaires, myalgies, arthralgies et manifestations cutanées allant du rash maculopapulaire à des pétéchies et des saignements muqueux. À l'issue de cette phase (entre 3 à 7 jours), la plupart des patients récupèrent complètement sans complication.
- La forme sévère aussi appelée « Dengue grave » (1 à 5% des cas symptomatiques, OMS 2009) survient à l'issue de la phase fébrile. Cette phase critique est définie comme une « leucopénie progressive accompagnée d'une baisse du nombre de plaquettes, des manifestations hémorragiques, des épanchements pleuraux, de l'ascite et une hypoprotéinémie » (68). Cette hypoprotéinémie et cette diminution cellulaire sont à l'origine de la fuite plasmatique et des manifestations hémorragiques observables. Et lorsque le volume plasmatique perdu devient critique, le syndrome de choc de la dengue peut survenir. Cette perméabilité vasculaire est spontanément réversible au cours de la phase de récupération, 48 à 72h après.

Les manifestations cliniques et la sévérité de la pathologie varient en fonction de l'âge. Ainsi les enfants et le nouveau-né sont plus souvent asymptomatiques, mais dans les cas symptomatiques présentent souvent une fièvre plus importante et une fréquence plus importante de fuite plasmatique et de choc que les adultes. Là où les adultes sont plus souvent sujets aux manifestations hémorragiques et aux défaillances d'organes. Les manifestations hémorragiques significatives ne surviennent chez l'enfant que lors d'un état de choc prolongé. Une étude nicaraguayenne menée sur 114 nouveau-nés, 1211 enfants et 346 adultes dont les

cas de dengue étaient confirmés par le laboratoire retrouvait des formes graves ou des signes préoccupants dans 64%, 55% et 36% respectivement (68).

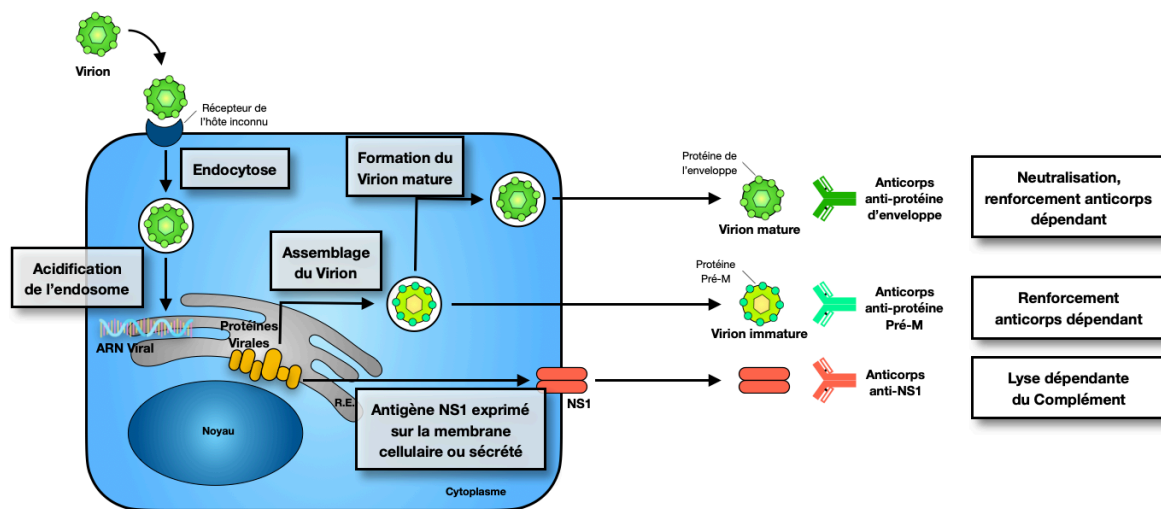
À cela, il faut ajouter la distinction entre « dengue primaire » et « dengue secondaire ». 4 sérotypes de virus existent et lors d'une primo-infection, les individus développent une immunité protectrice contre le sérotype en question, mais pas contre les 3 autres. Lors d'une dengue secondaire, les individus sont plus à risque de forme sévère comme le montre une hausse du risque de près de 5, chez des enfants de plus d'un an comparé à une primo-infection. Les nouveau-nés dont la mère a déjà une immunité vis-à-vis d'un sérotype sont également plus à risque lors d'une primo-infection de dengue grave durant leur première année de vie (68).

Si la transmission est essentiellement vectorielle, des cas d'expositions au sang, lors de greffe ou materno-fœtale sont également possibles. Bien que rares, les conséquences d'une transmission au fœtus du virus dépendent du stade de la grossesse. Des cas de prématurité, d'insuffisance pondérale ou de détresse fœtale sont décrits (69).

iii. Pathogenèse et hypothèse de la forme sévère

Le contrôle de l'infection est lié à plusieurs mécanismes : l'inhibition de la liaison du virion à son récepteur cellulaire et l'inhibition de la fusion avec l'endosome par les anticorps, à la stimulation des lymphocytes cytotoxiques et à la production cytokinique après l'exposition des peptides viraux par le Complexe Majeur d'Histocompatibilité. L'infection aboutit *in fine* à la formation de lymphocytes B et T mémoires (*fig. 49*). Il faut noter que les anticorps anti-E produits présentent une réactivité croisée, quel que soit le sérotype (68). Ainsi lors d'une réinfection par un sérotype différent, les cellules B et T sont réactivées précocement induisant la formation d'anticorps et de cytokines inflammatoires pas forcément appropriés à ce nouveau sérotype. Bien que possédant des séquences génétiques similaires, il y a des différences qui expliquent que les Ig Anti-E, bien qu'ayant une réactivité croisée, ne soient pas neutralisants et puissent même favoriser l'internalisation du nouveau sérotype au sein des cellules (phénomène ADE). Il s'agit de l'hypothèse majeure pouvant expliquer la sévérité des dengues secondaires.

Cependant, certains points ne peuvent être expliqués uniquement par celle-ci et d'autres hypothèses ont été proposées. La perméabilité vasculaire transitoire pourrait être induite par l'activation du complément par les Ig Anti-NS1. Certains anticorps ont présenté une réactivité croisée avec des protéines de l'hôte. Cette autoréactivité pouvant aboutir à l'activation de la coagulation et à l'altération des fonctions endothéliales. Certaines prédispositions génétiques ont également été découvertes expliquant en partie cette sévérité et la virulence du génotype viral pourrait également être une explication (68).



Production d'anticorps ciblant les protéines du virus de la dengue

(Source A.L. Rothman, *Immunity to Dengue virus : a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storm*)

Figure 49 : Schéma de l'intégration et la réplication virale de la dengue et des anticorps produits par l'hôte

À la suite d'une piqûre de moustique infecté, le virus de la dengue atteint les ganglions lymphatiques où il peut se répliquer avant de disséminer dans le corps via le système lymphatique et sanguin. Une fois internalisé à l'intérieur d'une cellule par endocytose, l'ARN viral est relargué dans le cytoplasme avant d'être traduit puis assemblé pour donner naissance à des virions qui une fois mature peuvent être excrétés de la cellule et capable d'infecter de nouvelles cellules. Au cours de ce cycle, les virions immatures et matures induisent la production d'anticorps : anti-préM, anti-E (protéine de l'enveloppe) ou anti-NS1 à l'origine de la lyse cellulaire via l'activation du complément*. Quel que soit le sérotype, DENV possède un tropisme pour les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques. Cette appétence provient du fait que le complexe immunitaire formé par les anticorps et le virion se fixe sur les cellules de l'immunité plus facilement que le virus libre. Ce phénomène s'appelle le « renforcement de l'infection dépendant des anticorps » (ou phénomène « ADE » (= Antibody Dependent Enhancement).

Source : Traduit et adapté de (68)

d) Point sur le chikungunya

Comme la dengue, le chikungunya est également une arbovirose transmise par les moustiques du genre *Aedes*. Impactant principalement l'Afrique, l'Asie et l'Amérique du Sud, des cas

sporadiques dans d'autres régions peuvent survenir. Si la symptomatologie est bien souvent bénigne, depuis 2005, les formes semblent plus sévères et pour la première fois des formes congénitales et périnatales ont été décrites (fig. 50).

i. Épidémiologie et hausse de la pathogénicité virale

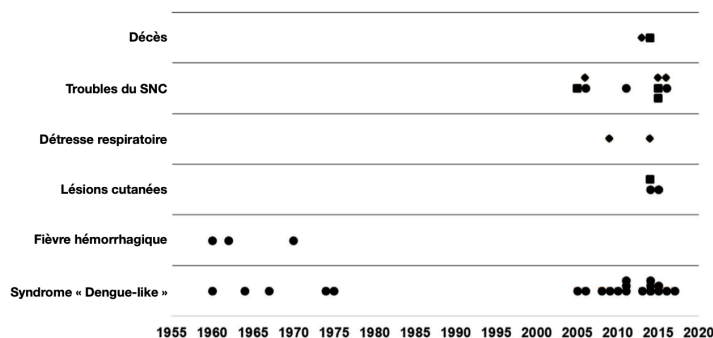


Figure 50 : Graphique représentant l'aggravation des symptômes imputables à l'infection congénitale, périnatale et pédiatrique au virus du chikungunya

Ce schéma reprend l'analyse de l'ensemble des études documentée depuis 1960 sur l'infection du chikungunya chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants. Les symptômes les plus graves décrits dans chaque étude sont notés sur ce graphique. On peut voir que depuis 2005 des atteintes du système nerveux centrales (SNC) sont décrites et à l'inverse les formes hémorragiques semblent moins prépondérantes.

Source : Traduit de (74)

être largement sous-estimé. Originaire d'Afrique, le virus circule également de manière enzootique* chez les primates et les chauves-souris par le biais de moustiques forestiers (de genre *Aedes*). Initialement rapporté pour la première fois en 1952 en Tanzanie, il a par la suite été responsable de flambées dans les régions tropicales et intertropicales. Depuis sa réémergence en 2005, notamment sur l'île de la Réunion, les épidémies de chikungunya sont plus importantes et plus fréquentes (73). Et les symptômes semblent plus sévères avec des formes neuro-invasives pédiatriques non rapportées précédemment (cf fig. 50) (74). On observe aujourd'hui des cas en Europe et aux États-Unis avec comme exemple marquant les 18 892 cas confirmés dans 49 pays du continent américain en 2014 (75). En fonction des épidémies, le R_0 du chikungunya variait entre 0,46 et 6,46 (moyenne 2,55) (70). Ces données

Le virus du chikungunya (CHIKV) est transmis par des moustiques du genre *Aedes*, principalement *Aedes albopictus* et *Aedes aegypti* du fait de leur vaste distribution dans le monde. C'est un virus à ARN de la famille des *Togaviridae*. Responsable de symptômes similaires à ceux de la dengue ou du VNO, il est souvent mal diagnostiqué. Par conséquent, le nombre de personnes impactées semble

couplées avec l'extension mondiale de ces deux vecteurs, montrent le potentiel épidémique de CHIKV.

Si la description des infections néonatales et pédiatriques a mis en lumière les conséquences potentiellement sérieuses du chikungunya à l'origine d'une hausse de leur déclaration, il est improbable que la hausse des formes graves soit uniquement liée au meilleur diagnostic. En effet, celui-ci n'a pas changé depuis les années 1970 et repose toujours sur des sérologies et l'amplification en chaîne par polymérase (PCR). Il semble plus probable que la réémergence et la hausse des épidémies soient liées à une hausse de la pathogénicité des souches virales. En fonction du gène codant pour les protéines de l'enveloppe (protéine E1), on distingue plusieurs lignées virales (Afrique de l'Ouest ; Afrique du Sud et Centrale de l'Est ; Asie) dont les manifestations cliniques semblent différer. Ainsi l'arthralgie était moins fréquente et les manifestations hémorragiques plus fréquentes concernant la lignée asiatique que les lignées africaines (74). Concernant la souche ayant frappé la Réunion, une mutation nommée A226V a été mise en évidence chez les patients atteints de forme neuroinvasive et cette substitution améliorerait également la transmission de CHIKV par *Aedes albopictus* (74). D'autres mutations ont été mises en évidence sans que l'on arrive à déterminer si elles contribuaient à la pathogénicité du chikungunya.

ii. Présentation clinique et manifestation chez l'enfant

Lors d'une pique de moustique infecté par CHIKV, le virus se retrouve dans le derme et infecte les cellules du tissu conjonctif. À l'issue de la réplication au sein de ces cellules, les virions gagnent la circulation sanguine (phase virémique) où ils se disséminent et infectent secondairement les fibroblastes des muscles et des articulations principalement. Cependant, les virions peuvent toucher tous les organes, dont le cerveau (75). La phase virémique débute quelques jours avant l'apparition des symptômes et perdure en moyenne 7 jours (76). La phase aigüe de l'infection induit principalement une réponse de l'immunité innée médiée par les interférons I. La production d'anticorps par les lymphocytes B et la production de lymphocytes T ont lieu à l'issue de la première semaine d'infection et protègent contre une réinfection, mais pourraient contribuer aux arthralgies au long court (75) pouvant survenir chez 10% des patients 3 à 5 ans après une rémission (étude rétrospective sud-africaine) (77).

De manière globale, les manifestations cliniques du chikungunya débutent par une fièvre brutale, très intense, associée à des atteintes articulaires particulièrement invalidantes (à l'origine du nom de chikungunya). Des myalgies, céphalées, photophobies et éruptions cutanées peuvent compléter ce tableau (*tab. 3*) (73,76,77). L'évolution est le plus souvent favorable en une dizaine de jours, mais des formes plus graves avec manifestations hémorragiques ou neurologiques peuvent survenir.

Si les formes graves n'étaient qu'exceptionnellement décrites, l'épidémie réunionnaise de 2005 a mis en lumière des formes plus graves survenant chez les personnes âgées, les enfants et les nouveau-nés de mère positive. À la suite de quoi, la description des formes infantiles semble indiquer des différences concernant les manifestations cliniques avec plus de formes asymptomatiques (35 à 40% vs 16 à 27% chez les adultes), mais des formes plus graves chez les jeunes enfants.

iii. Le cas particulier de l'infection périnatale

La transmission congénitale, hypothétisée à la suite de l'épidémie réunionnaise a été décrite début 2006. Bien que la transmission intra-utérine du virus dans les premiers mois de la grossesse soit exceptionnelle (75), l'infection maternelle durant les 22 premières semaines de grossesse est à risque de fausse couche. Au cours de l'épidémie sri lankaise de 2006-2007, les enfants nés de mère positive en début de grossesse avaient moins de 50% de chance de naître en bonne santé. Naissance préterme, hyperpigmentation, anomalies congénitales cardiaques (défaut de septa atrial, persistance du canal artériel et du foramen ovale, hypertrophie myocardique, dilatation des artères coronariennes ...) ont été décrites (74). En revanche, le risque de complication et la transmission congénitale sont maximaux (environ 50%) lorsque la femme enceinte est virémique durant la semaine précédant la délivrance. Les symptômes chez le nouveau-né se manifestent alors entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour de vie. Fièvre, rash cutané, œdèmes sont fréquemment associés à des pétéchies, thrombocytopénies et lymphopénies. Les complications telles que les hémorragies intracérébrales, les états de mal épileptiques et les défaillances multiviscérales sont également plus fréquentes chez les nouveau-nés et dans un quart des cas conduisent à la réanimation (75).

Caractéristiques	Enfants	Adultes
Fièvre	D'apparition soudaine, importante (> 38,9°C), durant 1 à 8 jours	
Manifestations cutanées	Rash maculopapulaire (33 - 60%)	Rash maculopapulaire sur le tronc et les membres (35 - 50%)
	Modifications pigmentaires (42%)	Modifications pigmentaires (rare)
	Eruption bulleuse / Cloques cutanées (38 à 48% des enfants < 6 mois)	Eruption bulleuse / Cloques cutanées ou photosensibilité (rare)
Manifestations mucocutanées	Ulcères buccaux (rare)	Ulcères buccaux (16%)
Manifestations musculo-squelettiques	Myalgie / Arthralgie (30 à 50%)	Arthrite / Arthralgie, symétrique survenant plus fréquemment sur les membres distaux (87 à 99%)
		Tenosynovite (commune)
		Douleurs dorsales (très commune)
		Myalgie (60 à 93%)
Manifestations articulaires chroniques	Arthralgies / Arthrite persistante plus de 2 ans (5 à 11%)	Arthralgies persistante ou récurrente pendant 1 ans (jusqu'à 57%)
		Arthralgie / Arthrite persistante 3 à 5 ans (12%)
Manifestations hémorragiques	Purpura, ecchymoses (10%)	Purpura, ecchymoses (occasionnel)
	Saignement nasal, gingival, intestinal important pouvant conduire à un choc hémorragique (jusqu'à 19% chez les nouveaux-nés)	Saignement nasal, gingival, intestinal important pouvant conduire à un choc hémorragique (rare)
Manifestations neurologiques	Céphalées (15%)	Céphalées (40 à 81%)
	Crise épileptique, encéphalopathie aigue, méningoencéphalite (14 à 32%)	Encephalite, Meningoencéphalite, paralysie flasque aigue, syndrome de Guillain-Barré (< 0,1%)
Forme asymptomatique	35 à 40% (rare chez les nouveaux-nés et les nourrissons)	16 à 27%

Tableau 3 : Tableau des différences quant aux manifestations cliniques d'une infection à CHIKV entre les enfants et les adultes

La **fièvre** soudaine et élevée est commune aux deux groupes bien qu'elle s'accompagne souvent de convulsions fébriles chez l'enfant (6 mois – 6 ans) durant 3 à 5 jours. Les **manifestations cutanées** sont rapportées approximativement chez la moitié des cas adultes et les diverses études pédiatriques semblent suggérer une fréquence moindre en particulier chez les jeunes enfants (< 2 ans). Les ulcérations aphteuses semblent également plus fréquentes chez l'adulte. À l'inverse, les changements pigmentaires touchant le visage, les rash maculopapulaires et les lésions cutanées bulleuses étendues (jusqu'à 35% de surface corporelle) semblent plus fréquemment rapportés chez les

enfants. Les **manifestations hémorragiques** comprenant épistaxis, saignements gingivaux voir état de choc associés à un saignement sévère, rares chez l'adulte sont plus souvent observés chez l'enfant (jusqu'à 19% des nouveau-né). Il en va de même pour le purpura. Ces données diffèrent également en fonction de la souche de CHIKV, avec des manifestations hémorragiques plus fréquentes avec la souche asiatique. Comparativement à la dengue, bien que ne permettant pas de distinguer les deux pathologies, le **rash cutané** apparait de manière précoce et la fréquence des thrombocytopenies est plus faible avec CHIKV que DENV. Inversement les **manifestations musculosquelettiques** aiguës et chroniques sont plus fréquentes dans les formes adultes de chikungunya, bien que touchant 30 à 50% des enfants. Les articulations distales, doigts, poignets, chevilles, genoux et épaules sont les plus touchées. Il ne s'agit bien souvent que d'inflammation articulaire sans destruction permanente du cartilage. D'autres manifestations rhumatismales incluant des tendinites, bursites, ténosynovites peuvent survenir jusqu'à 90 jours après l'infection. Enfin les **manifestations neurologiques** semblent beaucoup plus fréquentes que ce qui était documenté auparavant. Lors de l'épidémie réunionnaise, 25% des enfants présentaient des symptômes neurologiques (étude n=1000 dont 28% < 20 ans). Parmi ceux-ci près de la moitié présentait une manifestation sévère parmi lesquelles : état de mal épileptique, convulsions complexes et encéphalites. Ces manifestations neurologiques ont conduit au décès dans 9% des cas graves décrits. Enfin l'incidence de l'encéphalite était plus significative chez l'enfant de moins de 1 ans. À long terme, les **arthralgies** peuvent persister plusieurs années après l'infection et des manifestations neurologiques ont été décrites chez l'enfant et l'adulte. Deux ans après l'infection chez les jeunes enfants, des troubles cérébraux tel que des troubles de l'attention et des difficultés de mémorisation étaient fréquemment retrouvés (75%) et des troubles sensoriels tels qu'une baisse de la vision et de l'audition chez quasiment 50% des sujets. (73,75)

Source : Traduit et adapté de (75)

Des cas d'hyperpigmentation, de méningoencéphalites, microcéphalie* et de retard de développement étaient également rapportés lors de l'infection maternelle entre le 3^{ème} trimestre et le terme de la grossesse lors de l'épidémie sri lankaise (74). De manière générale, la transmission materno-fœtale au cours de l'accouchement est source de pathologies neurologiques et cardiaques graves chez le nouveau-né, et près de la moitié d'entre eux présentait une diminution des performances neurocognitives à l'âge de 2 ans (75).

Le chikungunya a évolué en l'espace d'un siècle d'une pathologie bénigne, limitée aux aires tropicales, à une pathologie émergente au niveau mondial, aux manifestations multiples et aux complications potentiellement sévères pouvant aller jusqu'au décès. Les formes néonatales, pédiatriques et les complications chroniques sont particulièrement inquiétantes.

e) Point sur le Zika

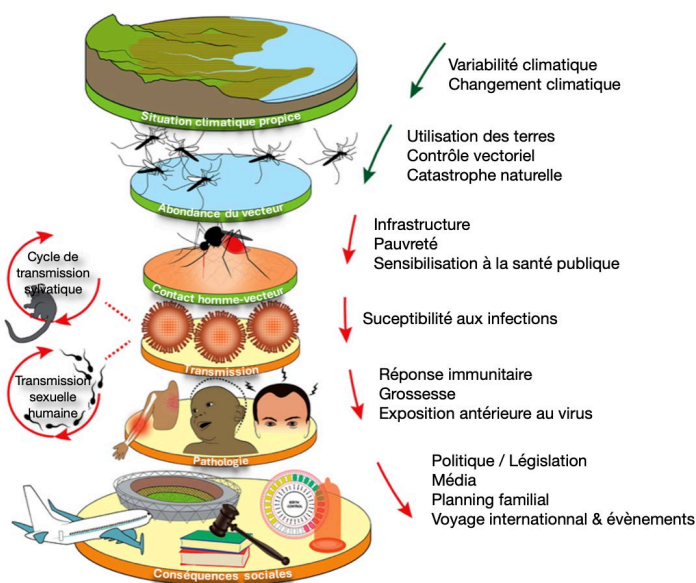


Figure 51 : Schéma des facteurs influençant la transmission du virus Zika, la pathologie et ses conséquences sociales

Un climat propice, des vecteurs abondants et un contact homme – moustique accru favorisent la transmission du virus.

Les flèches vertes indiquant les changements environnementaux et en rouge ceux sociaux qui pourraient modifier l'écologie du vecteur et favoriser la dissémination de l'infection.

Source : Traduit de (80)

Partageant un vecteur commun et des symptômes relativement similaires aux arboviroses de la dengue et du chikungunya, le virus du Zika (ZIKV) a d'abord circulé en Afrique puis en Asie et touche aujourd'hui le continent américain. Cette récente explosion du nombre de cas peut être mise en relation avec le changement global (fig. 51), mais fait suspecter également des mutations virales pouvant expliquer les complications incluant la microcéphalie ou les syndromes de Guillain-Barré.

i. Épidémiologie : des épidémies en hausse ?

Le virus du Zika appartient à la famille *Flaviviridae*, comme le virus de la dengue et du VNO dont il partage également les vecteurs : les moustiques de la famille *Aedes*. *Aedes aegypti* demeure le vecteur principal bien qu'*Aedes albopictus* soit compétent pour la transmission de ZIKV et peut jouer un rôle comme vecteur secondaire lors d'épidémies (78). Il s'agit d'un virus à ARN simple brin dont on distingue deux lignées (asiatique et africaine). Tout comme les autres arboviroses, sa transmission peut être directe (par voie sexuelle ou materno-fœtale) et indirecte (par transmission vectorielle, transfusion sanguine ou transplantation d'organe).

Découvert initialement chez un singe Rhésus en 1947 en Ouganda, le virus s'est ensuite répandu en Asie du Sud dans les années 1960-1970 avant d'être responsable d'épidémies durant les dernières décennies. Tout d'abord en Micronésie, puis en Polynésie française en 2013 (lignée asiatique) et pour la première fois sur le continent américain au Brésil en 2015 (lignée asiatique) (79). Point de départ pour la dissémination dans de nombreux pays d'Amérique du Sud où l'épidémie a été à l'origine de 500 000 cas suspectés et/ou confirmés du fait du faible taux de déclaration et du grand nombre de cas asymptomatiques (80). Si l'infection est souvent bénigne, les récentes épidémies ont mis en lumière une hausse du nombre d'anomalies congénitales lors d'une transmission materno-fœtale et de troubles neurologiques. L'analyse du risque de microcéphalie a été de 1% en Polynésie française et variait entre 1 à 13% au Brésil. Depuis, de nouvelles circulations épidémiques ont été rapportées en Asie du Sud et Afrique en 2015 et 2016, en Colombie et en Floride en 2016. L'épidémie aux États-Unis retrouvait des anomalies à la naissance chez 5% des nouveau-nés et ce chiffre montait à 15% lors d'une infection au cours du premier trimestre de grossesse (79). Le lien de causalité a depuis été confirmé (81).

En dehors de cette circulation épidémique, l'analyse de la littérature entre 1947 et 2007 (n=76 articles, 29 pays africains et 8 asiatiques) retrouvait un taux de séroprévalence* variant en fonction des pays entre 0,4 et 53% et représentait 15 à 40% des individus en âge de procréer. Ces données montrent qu'il existe une transmission silencieuse beaucoup plus importante que ce qu'il n'y paraît (79).

Comme on a pu le voir précédemment, le vecteur principal est très bien adapté au monde urbain où la densité humaine est importante. Or il existe également un cycle sylvatique

impliquant d'autres espèces de moustiques et des espèces animales (primate, rongeurs, oiseaux ...). Entre ces deux cycles de transmission il peut y avoir des ponts avec des espèces vectorielles se nourrissant sur des animaux et des humains en particulier lorsque les activités humaines empiètent sur des zones où un cycle sylvatique préexiste. Les cas de microcéphalie sont par ailleurs corrélés positivement aux activités de déforestation et d'urbanisation au Brésil (80).

Si l'incidence du Zika semble être en baisse depuis 2017, la hausse du nombre d'épidémies à travers le monde interroge. Avec un R_0 variant entre 0,16 et 9,4 (moyenne = 3,02) en fonction des études et des épidémies (70), le dérèglement climatique réorganise les aires de distribution, l'abondance et la durée de vie des vecteurs. La transmission du Zika surviendrait entre 18 et 34°C avec un pic à 29°C. Entre mai 2015 et décembre 2016, pas moins de 707 133 cas autochtones de Zika ont été recensés dans 48 pays d'Amérique. Cette vaste épidémie est la résultante d'un hiver et d'un printemps parmi les plus chauds et secs jamais enregistrés (80), du statut immunologique naïf de la population et du taux important de voyageurs sur le continent (79). La sécheresse a conduit au stockage de l'eau favorisant les endroits propices au développement larvaire d'*Aedes aegypti*. Les événements naturels extrêmes peuvent également favoriser les épidémies comme ce fut le cas en avril 2016 en Équateur, où un tremblement de terre a engendré la destruction d'infrastructures conduisant les populations à dormir à l'extérieur (contact accru avec le vecteur) et à la hausse du stockage de l'eau (favorisant les populations vectorielles) (80).

ii. *Présentation clinique et manifestation chez l'enfant*

L'infection par le virus du Zika survient sans symptômes dans la grande majorité des cas. On estime à 70-80% le pourcentage de personnes asymptomatiques (78). Et lorsque des manifestations cliniques surviennent, la maladie est responsable de symptômes bénins similaires à ceux de la dengue ou du chikungunya. Elle se caractérise par un rash maculopapulaire plus ou moins prurigineux spontanément résolutif, survenant après une incubation de 3 à 14 jours. Céphalées, fièvres modérées, arthralgies, myalgies, douleurs rétro-orbitaires et conjonctivites non purulentes peuvent compléter le tableau clinique. Les manifestations cliniques des infections pédiatriques étaient similaires à celles des adultes. La

fièvre et les éruptions cutanées étaient les symptômes les plus fréquents, plus ou moins associés à des troubles gastro-intestinaux, arthralgies et conjonctivites (79).

Les complications sont rares, néanmoins on peut noter :

- La hausse des syndromes de Guillain-Barré potentiellement mortels, liés à la destruction auto-immune des nerfs périphériques ou de la gaine de myéline survenant à l'issue de l'infection (82). Le risque semble augmenter avec l'âge (81).
- Des anomalies du développement neurologique et cérébral à la suite d'une transmission materno-fœtale. Si la hausse du nombre de cas de microcéphalie a initialement été rapportée, il semblerait qu'un grand nombre d'anomalies cérébrales liées à ZIKV peut survenir chez le nouveau-né regroupé sous le terme de *Syndrome congénital du Zika* (SCZ) (79).

La physiopathologie d'une infection au Zika est hautement inconnue, bien qu'à l'instar d'autres flavivirus, ZIKV semble avoir un tropisme pour les fibroblastes et les kératinocytes du derme. Après inoculation, le virus se réplique dans le cytoplasme de ces cellules avant de disséminer dans le sang et d'atteindre d'autres organes. Les études provenant de l'autopsie de patients infectés par ZIKV ont retrouvé la trace du virus au niveau du cerveau, comme le suggère le potentiel tropisme neuronal impliqué dans la microcéphalie, mais également le cœur, le foie, la rate ou encore le rein. Des études murines ont montré les dommages neurologiques induits lors d'une injection intracérébrale, néanmoins les mécanismes physiopathologiques de ce neurotropisme demeurent à démontrer (82).

iii. Complication : description du Syndrome congénital du Zika

La transmission virale d'une femme enceinte à son fœtus survient dans 20 à 30% des cas (83) et peut être responsable du Syndrome congénital du Zika qui contrairement à d'autres infections congénitales (pathogènes du groupe TORCH*) n'est pas responsable de lésions organiques (79). Le risque de complication fœtale surviendrait chez 5 à 15% des nourrissons quel que soit la symptomatologie ou bien le stade de grossesse de la mère. Les complications

incluent aussi bien les malformations congénitales que les fausses couches, mortinaissance ou prématurité (81). Le SCZ désigne aujourd'hui un syndrome* cliniques et radiologiques touchant le système nerveux central : complications cérébrales, oculaires et orthopédiques.



Figure 52 : Images des manifestations cliniques consécutives à un syndrome congénital au Zika

Microcéphalie sévère (a.) associée à une proéminence de l'os occipital (b.) et une redondance du cuir chevelu (c.).

Source : Traduit de (79)

Les lésions structurelles cérébrales liées au virus du Zika peuvent impacter la morphologie du crâne (*fig. 52*), avec dans les cas les plus sévères un affaissement de la partie supérieure de la boîte crânienne résultant de la destruction cérébrale (a), une proéminence de l'os occipital (b), une atrophie corticale et calcification sous-corticale et un excès de peau (c) lié à la microcéphalie. Lors de la comparaison avec des enfants souffrant de microcéphalie non liée à ZIKV, on retrouvait dans le groupe infecté par le virus une mortalité accrue au cours de la grossesse ou durant la première année de vie et une circonférence cérébrale plus faible que dans le groupe non infecté par le virus.

En fonction du degré d'atteinte structurelle, les fonctions cérébrales sont susceptibles d'être touchées, entraînant des déficits intellectuels plus au moins marqués dont l'évolution est variable. Et d'autres troubles sont susceptibles de survenir après la naissance. Une étude brésilienne retrouvait des dysphagies survenues après le 3^{ème} mois de vie (79).

Les complications oculaires congénitales semblent survenir plus fréquemment lors d'une exposition au cours du premier trimestre. Elles peuvent toucher la choroïde, la rétine, la macula ainsi que le nerf optique. ZIKV ne semble pas toucher l'uvéa. Ces lésions sont persistantes au cours de la vie de l'enfant et peuvent ne pas être associées à la microcéphalie (41,8%) voir sans atteinte du système nerveux central (8%) (79).

Plusieurs études font état d'une association avec une arthrogrypose pouvant toucher une seule articulation de manière isolée ou au contraire plusieurs (arthrogrypose multiple congénitale) (79). Elle se caractérise par des contractures articulaires pouvant être associées à une faiblesse musculaire à l'origine d'une posture fixe de l'articulation et à une diminution de l'amplitude du mouvement. Au cours de l'embryogenèse, des mouvements primitifs sous le contrôle du tronc cérébral apparaissent. Ces mouvements sont essentiels à la différenciation cellulaire nécessaire à la mise en place de l'articulation.



Image d'un enfant souffrant de microcéphalie et d'arthrogrypose des épaules, des poignets, des mains, des genoux et des pieds

En touchant le système nerveux central, le virus peut impacter ces mouvements primitifs et en fonction du

degré de l'atteinte et du stade du développement, les complications sont plus au moins importantes et peuvent impacter le développement d'autres organes (84). Concernant les malformations du membre inférieur à la naissance les observations font état de « pied-bot, talus vertical congénital, contracture du genou en flexion, hyperextension et subluxation du genou, contracture de la hanche » en flexion, adduction ou bien rotation externe ... Ces malformations peuvent également toucher le membre supérieur entraînant des déformations, des positions fixes et des défauts de flexion des articulations de la main et des



Conséquences cliniques d'un Syndrome Congénital au Zika

Description : a. et b. Arthrogrypose, pied bot (droit) et talus vertical (gauche) c. et d. pieds bots après intervention chirurgicale

doigts, une hyperextension du coude et des contractures des épaules. L'incidence de ces anomalies était de l'ordre de 21% dans une étude brésilienne (n=87 patients CZS), mais des études post mortem retrouvaient une incidence bien supérieure de l'ordre de 85-90% soulignant l'incidence plus élevée chez des enfants plus sévèrement touchés par le virus. Ces anomalies

semblent survenir lors d'une infection maternelle au cours des 4 premiers mois de la grossesse, mais même sans arthrogrypose, les enfants présentant une atteinte neurologique présentent à la naissance un risque augmenté de luxation de la hanche résultant d'un déséquilibre musculaire et d'une hypertonie (79).

Si cette infection commence à être mieux comprise, de nombreuses questions persistent en particulier quant à la physiopathologie et aux effets à long terme du syndrome congénital du Zika.

f) Point sur le West Nile Virus

Deuxième arbovirose la plus répandue dans le monde derrière la dengue, le Virus du Nil occidental (VNO ou *West Nile Virus* - VNO) est transmis par la pique de moustique du genre *Culex sp.* Le virus est aujourd'hui endémique en Afrique, Amérique du Nord, Asie occidentale, Europe centrale, Moyen Orient et fréquemment retrouvé dans le bassin méditerranéen. Le cycle viral est zoonotique et l'infection humaine accidentelle. Responsable de symptômes bénins, il peut dans de rares cas provoquer des atteintes neurologiques pouvant être graves.

i. *Épidémiologie*

Le VNO appartient également à la famille *Flaviviridae*, du genre flavivirus et au complexe antigénique de l'encéphalite japonaise, une autre arbovirose. On distingue aujourd'hui au moins cinq lignées différentes dont seules les deux premières sont responsables d'épidémie (85). Initialement, seule la lignée 1 était présente en Europe, mais depuis peu la lignée 2 a été détectée (86). Le cycle viral est principalement zoonotique, il a pour hôte principal les populations aviaires (corbeaux, canards, pigeons ...). Les oiseaux migrateurs représentent le réservoir de la pathologie. Si l'infection est peu mortelle, sur le continent américain, les membres de la famille de corvidés (corbeau, corneille ...) semblent particulièrement sensibles à l'infection (87). Transmis principalement par les piques de moustiques de genre *Culex* (*Culex pipiens* principalement dans les régions tempérées), certains arthropodes tels que les tiques semblent également compétents. Ces espèces vectorielles se nourrissant aussi bien chez les animaux que les hommes, l'infection peut être transmise de manière accidentelle aux chevaux

et aux humains. Et si l'infection est souvent limitée, voire asymptomatique, il existe néanmoins des formes neuroinvasives responsables d'encéphalites chez l'homme et chez les populations équine (66,86–88). Il s'agit néanmoins d'une impasse et les moustiques ne peuvent pas s'infecter sur ces deux espèces lors d'un nouveau repas sanguin, car la virémie est insuffisante. Dans les régions tempérées, la saison de transmission dépend de l'activité du moustique soit de juin à fin novembre en France (88). Des cas de transmission par exposition ou transfusion sanguine, transplantation organique ou bien materno-fœtale (grossesse ou allaitement), bien que rares sont possibles.

Découvert pour la première fois en Ouganda en 1937, il est retrouvé depuis chez des oiseaux et chez l'homme en Afrique, Asie occidentale, Australie, Europe et Moyen Orient. Responsable de cas isolés et parfois d'épidémies chez l'homme, la tendance semble s'accélérer depuis une quinzaine d'années avec l'apparition d'une nouvelle souche virale (85). Absent initialement du continent américain, le West Nile Virus est importé à New York en 1999 où il est responsable d'une large épidémie, avant de gagner l'ensemble du continent en gagnant la côte pacifique (2003) et en Argentine (2005). 2003 marque le pic d'activité sur le continent en impactant pas moins de 9 862 personnes dans 44 états. On recense 2 866 cas d'encéphalites et 264 décès imputables à la pathologie cette année-là. Les épidémies les plus sévères ayant

eu lieu en Roumanie, Russie, Israël et Grèce. En 2018, l'Europe connaît une flambée épidémique avec une hausse surpassant la somme des 7 années précédentes et en 2019-2020, l'Allemagne et les Pays-Bas ont signalé les premiers cas (fig. 53).

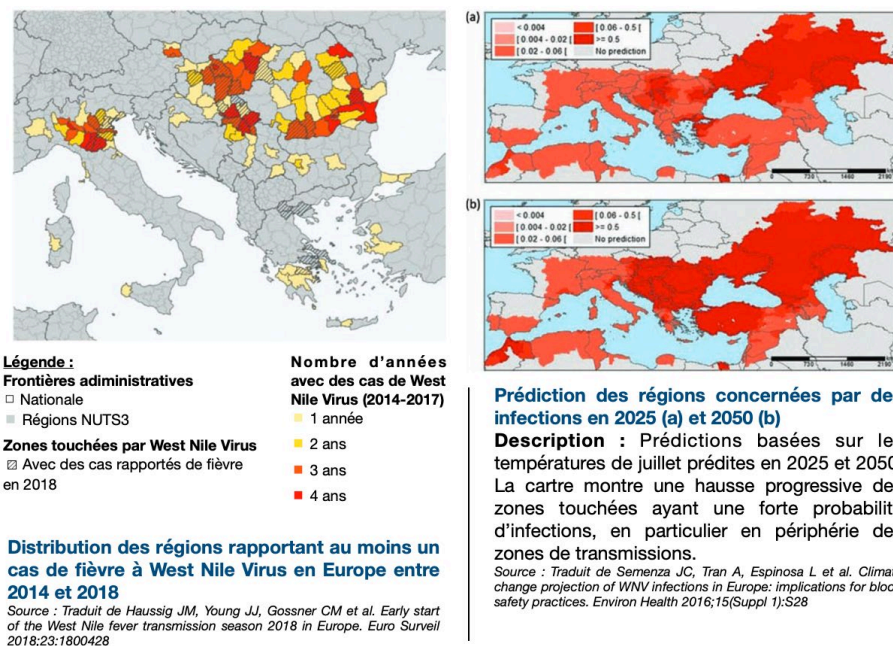


Figure 53 : Cartographies des régions européennes impactées par le virus du Nil Occidental actuellement et d'ici 2050

Source : Traduit de (66)

Aujourd'hui, le West Nile Virus est présent sur l'ensemble des continents et continue d'être responsable régulièrement d'épidémies. Largement présent en Amérique depuis le Canada jusqu'au Venezuela, il est aujourd'hui la première cause d'encéphalites à arbovirus aux États-Unis. En Europe, il est détecté régulièrement dans le pourtour méditerranéen et les projections estiment que le virus pourrait s'établir dans une grande partie de l'Europe d'ici 2050 (66).

ii. West Nile Virus, Culex et variation climatique

Comme beaucoup d'arboviroses, les populations vectorielles sont très sensibles aux variations climatiques et s'adaptent continuellement aux changements, rendant l'écologie de ces pathologies complexe et dynamique et ainsi les prédictions difficiles. C'est d'autant plus vrai pour le Virus du Nil occidental du fait du réservoir aviaire et de la colonisation de nouvelles aires géographiques avec les oiseaux migrateurs. La distribution géographique de cette pathologie dépend du nombre d'hôtes aviaires, et de vecteurs compétents, des préférences du moustique et du virus en lui-même.

Concernant les variations climatiques, la température est de loin le paramètre le plus étudié. Son rôle est primordial en affectant le taux de répllication virale, la période extrinsèque d'incubation au sein du vecteur, la saisonnalité de la transmission et en modulant les aires géographiques. Concernant le virus, les données ont démontré un éventail très vaste de températures possibles pour la répllication : de 14°C au sein du moustique à 45°C chez un oiseau fébrile. Le cycle est d'autant plus rapide que la température est élevée et ceux jusqu'à 30°C où la croissance du virus est ralentie et la survie des larves de certaines espèces de *Culex* est alors réduite. De plus, en réponse à la hausse des températures printanières, certaines espèces aviaires migrent plus tôt impactant de manière indirecte la transmission en fonction des zones géographiques (85).

Concernant les précipitations, les données sont plus complexes. S'il est vrai que bien souvent des précipitations abondantes favorisent la prolifération vectorielle et ainsi la transmission, la réponse peut varier en fonction de la zone géographique. Et si l'association entre précipitations abondantes le mois précédent et épidémie virale est avérée pour le VNO, des

pluies diluviennes peuvent diluer les nutriments essentiels au développement larvaire et éliminer les larves en emportant les lieux de pontes. Et à l'inverse, une sécheresse concentre les nutriments dans les eaux stagnantes, et conduit à un contact rapproché autour des sources d'eau entre les espèces vectorielles et aviaires (85).

D'autres paramètres comme l'humidité relative ou le vent pourraient avoir une incidence, mais les études sont trop limitées. Le vent impacte la migration de certains vecteurs *Culex* et également des espèces aviaires en particulier lors de tempêtes entraînant des changements dans les voies de migration empruntées (85).

De manière globale, la hausse des températures estivales entraîne une dispersion du virus dans de nouvelles zones géographiques, et l'amplification virale peut alors survenir l'année après son établissement indépendamment des températures. De la même manière, les variations concernant les cumuls des pluies ont contribué au maintien du virus.

iii. Manifestation clinique et physiopathologie

L'infection au West Nile Virus est asymptomatique dans 80% des cas. Dans le reste des cas, la maladie se manifeste après 3 à 6 jours d'incubation par un syndrome pseudo-grippal : fièvre importante survenant brutalement, céphalées, myalgies, arthralgies, nausées, vomissements. Ce syndrome est parfois complété par une éruption cutanée sur le tronc et des adénopathies. Les symptômes s'estompent habituellement en une semaine. Dans certains cas, la pathologie est susceptible d'être plus sévère et d'évoluer vers une forme neuroinvasive. On estime à 1 personne sur 150 environ le risque de forme grave quel que soit l'individu. Ces formes graves regroupent les cas de méningites, méningoencéphalites, syndrome de Guillain-Barré, et/ou Paralyse Flaque Aigüe* (PFA) à l'origine de séquelles, pouvant conduire au décès. Des cas de pancréatite, myocardite ou hépatite sont également rapportés, dont l'incidence est encore plus faible (86–88). La paralysie flasque aigüe est un syndrome rare caractérisé par une faiblesse musculaire brutale évoluant vers une paralysie musculaire irréversible pouvant toucher les muscles respiratoires, similaire à celle observée lors d'une infection au poliovirus. De manière globale le risque de séquelles et le taux de létalité augmentent lors d'une encéphalite ou d'une PFA (89).

Les connaissances concernant la physiopathologie d'une infection au Virus du Nil Occidental sont limitées. Néanmoins comme d'autres flavivirus, après inoculation du virus dans le derme ou l'hypoderme, le virus se répliquerait dans le cytoplasme des fibroblastes et des kératinocytes. Les virions ainsi formés peuvent ensuite rejoindre les ganglions lymphatiques sous forme libre ou associée aux cellules dendritiques où la réponse immune se met en place. Les virions peuvent alors se répliquer au sein des macrophages avant de disséminer dans la circulation sanguine via la circulation lymphatique. Puis au niveau sanguin, ils peuvent infecter les monocytes avant de gagner le système nerveux central et certains organes. Les mécanismes du passage de la barrière hématoencéphalique ainsi que les récepteurs viraux

cellulaires sont aujourd'hui inconnus (89).

La réponse immunitaire permet d'éliminer toute trace du virus bien que chez certaines personnes, le virus puisse persister dans le liquide cébrospinal. Néanmoins, cette réponse immune peut être responsable du syndrome de Guillain-Barré et pourrait jouer un rôle dans les cas de paralysie flasque aiguë. L'examen du cerveau de personne décédée retrouvait une infiltration cérébrale de cellules mononucléées principalement de LTCD8+. Ces cellules inflammatoires en sécrétant des cytokines inflammatoires pourraient être responsables de la destruction neuronale (90).

Variable	Enfant (< 18 ans) N = 443	Adulte (18-49 ans) N = 3634	Adulte (> 50 ans) N = 7004
Médiane des cas par an, n	49 (1-137)	377 (4-1057)	826 (15-1879)
Médiane de l'incidence par an, n ^a	0,07 (0,00-0,19)	0,28 (<0,01-0,78)	0,92 (0,02-2,32)
Syndrome clinique, n (%)			
- Encéphalite ou Méningoencéphalite	163 (37)	1230 (34)	4160 (59)
- Méningite	208 (47)	1847 (51)	1640 (23)
- Paralysie Flasque Aigüe (PFA) ^b	5 (1)	23 (<1)	37 (<1)
- Forme neuroinvasive non spécifiée	67 (15)	534 (15)	1167 (17)
Mortalité, n (%)	3 (1)	48 (1)	949 (14)
Hospitalisation, n/N (%) ^c	166/206 (81)	1255/1585 (79)	2941/3344 (88)

Les données inclues les cas rapportés d'encéphalites, méningoencéphalites, méningites et/ou PFA en fonction de l'âge rapporté
^a Les données indiquent l'incidence pour 100 000 personnes
^b Les données inclues les cas rapportés de PFA uniquement (pas ceux de PFA associés à une encéphalite ou une méningite). Les données étaient uniquement disponibles sur la période 2004 - 2007
^c Données uniquement sur la période 2004 - 2007

Tableau 4 : Tableau des caractéristiques épidémiologiques d'une infection neuroinvasive à VNO chez les enfants et les adultes sur la période d'analyse (1999 – 2007)

Les enfants (<18 ans) représentaient 5% de l'ensemble des cas de syndrome pseudo grippaux confirmés par sérologie sur le territoire américain (1999-2007), et 4% des formes neuroinvasives. Et l'incidence annuelle des formes graves était 4 fois plus faible que celle des jeunes adultes et 13 fois moindre que chez les > 50 ans, de l'ordre de 0,07/100.000 cas. Cette incidence variait en fonction de la localité et de l'année et représentait 0,19/100.000 cas en 2003. Si ces données sont faibles, la proportion de forme grave parmi les infections était similaire entre les enfants et les jeunes adultes, de l'ordre de 30% et montait à 50% chez les > 50 ans. Les symptômes chez l'enfant étaient similaires à ceux chez l'adulte jeune mais moins sévères que chez les personnes plus âgées. Les cas d'encéphalite ou de méningo-encéphalite représentaient ainsi 59% des formes graves chez les > 50 ans, contre 37% chez l'enfant et 34% chez les 18-49. Et les taux de mortalités étaient nettement inférieurs : de l'ordre de 1% des cas graves contre 14% chez les >50 ans.

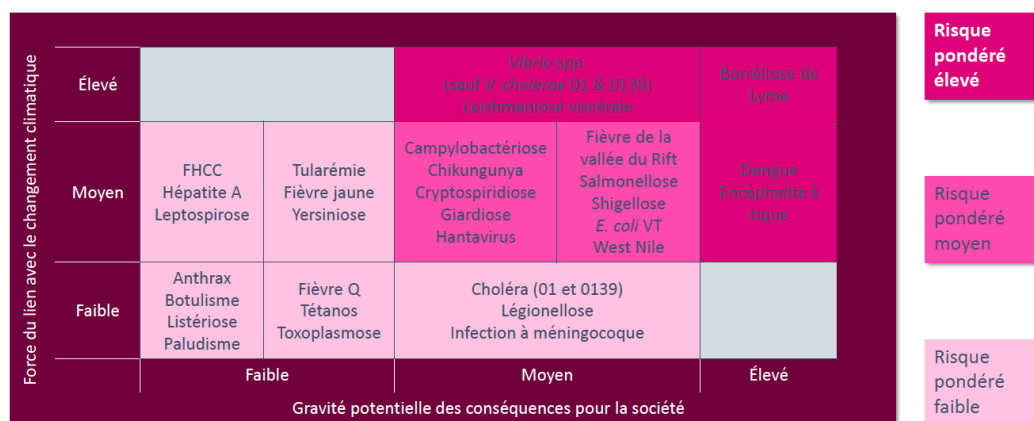
Source : Traduit de (91)

iv. Infection pédiatrique

Là encore, les données cliniques chez l'enfant sont rares, et bien que des formes graves soient rapportées, il semblerait que l'infection soit majoritairement asymptomatique. La difficulté provient également de la déclaration moindre des cas de fièvre liés à VNO que les formes graves. Les données présentées par la suite proviennent d'une analyse des données nord-américaines collectées entre 1999 et 2007 (tab 4) (91).

Bien que moins fréquentes que chez l'adulte, les formes graves chez l'enfant et les séquelles neurologiques existent et peuvent varier en fonction des épidémies. Sur les 31 cas chez les moins de 13 ans identifiés lors de l'épidémie du Soudan en 2002, 4 enfants sont décédés (13%) et 9 (29%) ont gardés des séquelles neurologiques sévères. Ces chiffres sont d'autant plus importants lorsque l'infection survient chez des enfants immunodéprimés.

Enfin, il faut noter que la transmission materno-fœtale lors de la gestation ou de l'allaitement est possible. Dans l'étude, deux cas in utero sur les 1 478 cas pédiatriques étaient rapportés.



FHCC : Fièvre hémorragique Crimée-Congo

Lindgren E Science 2012 336 (6080), 418-419. DOI: 10.1126/science.1215735

19

Figure 54 : Schéma du risque pondéré de l'impact du dérèglement climatique sur les risques de maladies infectieuses en Europe

Source : (57)

Si ces pathologies ne sont pas spécifiques de l'enfant, du fait de manifestations cliniques sévères, de syndrome spécifique survenant chez les nouveau-nés ou d'une mortalité plus importante, elles font planer un risque tout particulier dans cette catégorie de population. Et à l'inverse, en dehors de ces quelques agents pathogènes cités, de nombreuses autres arboviroses devraient augmenter sans pour autant concerner spécifiquement les enfants (fig. 54). On peut citer les pathologies transmises par les tiques : encéphalite à tiques liée à un autre *Flavovirus*, fièvre hémorragique de Crimée-Congo liée à un virus qui pourrait bientôt faire son apparition en France ou bien encore la borréliose de Lyme liée à une bactérie. La leishmaniose ainsi qu'une entité particulière : la fièvre hémorragique de la vallée du Rift. (57)

Une autre catégorie de pathologies infectieuses est également fortement impactée par le réchauffement climatique et en particulier le réchauffement des eaux de surfaces. Il s'agit des pathologies hydriques, touchant fortement les enfants avec principalement les infections à *Vibrio sp.* dont fait partie l'agent responsable des grandes pandémies* de choléra historique (*Vibrio cholerae*), mais dont l'incidence ne devrait être que faiblement impactée par le changement global à l'inverse des autres espèces.

3. AUTRES AGENTS PATHOGÈNES : La hausse des infections hydriques liées à *Vibrio sp.*

a) Infection hydrique et dérèglement climatique : quelle prévision ?

Les rapports du GIEC pointent le risque d'une hausse de l'incidence des infections alimentaires et hydriques comme étant « très fortement probable ». La vulnérabilité climatique dépend de l'exposition à l'agent pathogène, mais également de la sensibilité des populations et de ses capacités d'adaptation. Les enfants constituent une population particulièrement vulnérable puisque les diarrhées infectieuses représentent la deuxième cause de décès chez ceux de moins de 5 ans et impactent fortement leur croissance (50). La survie, les taux de répllication et la virulence des pathogènes sont impactés par des paramètres météorologiques comme la hausse des températures et en partie le réchauffement des eaux de surface, la hausse des précipitations et les périodes de sécheresse. Enfin, les capacités d'adaptation des populations

comme l'accès à l'eau potable et à des infrastructures de santé peuvent être mises en défaut par des événements météorologiques extrêmes.

Les infections hydriques sont liées à différents pathogènes (virus, bactéries, protozoaires ...) dont les symptômes cliniques peuvent être très divers. Mais du fait de l'enjeu majeur de santé publique qu'elles peuvent représenter chez l'enfant, on se focalisera sur les diarrhées infectieuses bactériennes. La relation entre les différents pathogènes et le climat a été analysée dans des méta-analyses et bien que nombre des pathogènes ne soient pas correctement couverts par la littérature scientifique, l'analyse de 141 articles retrouvait une association positive entre hausse des températures et les diarrhées infectieuses (Rapport du taux d'incidences = 1,07) en particulier bactériennes. L'analyse des agents pathogènes ne retrouvait pas d'associations concernant les virus et une seule étude évaluait les protozoaires comme *Cryptosporidium sp.* ou *Giardia sp.* et trouvait une association positive. De la même manière, une hausse de l'incidence des diarrhées consécutivement à de fortes précipitations ou à des inondations était retrouvée. Et les données concernant la sécheresse étaient insuffisantes pour conclure à un quelconque lien (92). Néanmoins, certaines données empiriques et la plausibilité biologique corroborent ce lien.

Les prévisions sont difficiles en raison de la multitude de paramètres impliqués dans la relation infection-dérèglement climatique et du manque de données empiriques et scientifiques traitant le sujet. La température peut avoir des conséquences parfois opposées en fonction des différents pathogènes et au sein même d'une espèce. De manière similaire, les effets des précipitations ne sont pas toujours linéaires comme on a pu le voir avec les périodes de sécheresse, susceptibles de concentrer les agents pathogènes mais également dépasser leur seuil de viabilité entraînant une diminution du risque. Et de fortes pluies peuvent mobiliser les différents pathogènes aboutissant à la contamination des sources d'eau et à une hausse du contact humain. Elles peuvent également submerger les infrastructures de traitement de l'eau, privant les populations d'un accès à l'eau potable augmentant la transmission et le risque épidémique. Il ressort de ces analyses de manière globale un risque accru de diarrhée lié aux fortes pluies en particulier après une période de sécheresse. Si bien qu'une étude de Philipsborn et al. projetait quasiment 2,2 millions de cas additionnels de diarrhée à *Escherichia coli* d'ici la fin du siècle au Bangladesh (93) et ceux indépendamment des scénarios prévisionnels illustrant bien le potentiel impact du dérèglement climatique.

b) Les vibrioses : épidémiologie d'une infection en hausse

i. *Présentation générale des vibrioses*

Si l'impact du dérèglement climatique sur les infections hydriques n'est pas toujours évident et varie en fonction du pathogène, il est certain qu'un groupe de pathogènes est en train d'émerger rapidement. Il s'agit des *vibrioses*, c'est-à-dire toutes les infections causées par une bactérie du genre *Vibrio sp.* dont fait partie le pathogène du choléra. Ce genre comprend plus d'une centaine d'espèces bactériennes que l'on retrouve dans les environnements maritimes

Espèces	Source d'infection			Voie d'infection		Manifestations cliniques
	Fruits de mer	Eau de mer	Eau douce	Orale	Exposition de plaie	
<i>Vibrio cholerae</i> (souches O1 ou O139)	Rarement	Rarement	Oui	Oui	Rarement	Choléra et gastroentérite. Rarement : infection de plaie
<i>Vibrio cholerae</i> (autres souches)	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Gastroentérite, infection de plaie et auriculaire. Rarement: septicémie primaire
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Oui	Rarement	Non	Oui	Oui	Gastroentérite et infection de plaie. Rarement : sepsis
<i>Vibrio vulnificus</i>	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Gastroentérite, infection de plaie et sepsis
<i>Vibrio alginolyticus</i>	Non	Oui	Non	Non	Oui	Le plus couramment infection auriculaire et de plaie. Rarement : sepsis
<i>Vibrio fluvialis</i>	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Gastroentérite ; plus rarement infection auriculaire , de plaie et ophtalmique
<i>Vibrio hollisae</i>^a	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Gastroentérite et infection de plaie. Rarement : sepsis
<i>Vibrio mimicus</i>	Rarement	Oui	Non	Oui	Oui	Gastroentérite ; plus rarement infection auriculaire , de plaie et ophtalmique
<i>Vibrio metschnikovii</i>	Non	Oui	Non	Probablement	Non	Gastroentérite et sepsis

^a Egalement connu sous le nom de *Grimontia hollisae*

Tableau 5 : Tableau des principales espèces connues de *Vibrio* à l'origine d'infection humaine

12 espèces sont pour le moment connues pour être responsables d'infection chez l'homme. Néanmoins le nombre exact d'infections à travers le monde est incertain du fait de l'absence de systèmes de surveillance, du mauvais diagnostic et de la sous déclaration des cas. Outre *Vibrio cholerae*, dont fait partie l'agent étiologique du choléra pandémique (séro groupe O1 et O139) responsable de diarrhées très sévères, on retrouve d'autres espèces responsables pour la plupart d'infections cutanées lors d'un contact avec une plaie, de gastroentérites modérées, d'infections ORL et ophtalmiques. Parmi les plus pathogènes on retrouve *Vibrio cholerae* NOVC (non toxigénique, c'est-à-dire autre que O1 ou O139), *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio parahaemolyticus* et *Vibrio vulnificus*. Les infections surviennent usuellement après une exposition à une eau contaminée ou à la consommation de produits de la mer crus ou insuffisamment cuits.

Source : Traduit et adapté de (96)

saumâtres. On peut les retrouver à l'état libre dans l'eau ou associées à des organismes marins (planctons, fruits de mer ...) ou à des substrats environnementaux (sédiments marins par exemple). Outre sa présence au sein de ces hôtes, l'écologie de la bactérie est intrinsèquement liée à deux paramètres environnementaux : la température de l'eau régulant l'abondance bactérienne et la salinité de l'eau, la distribution du genre. Les espèces de *Vibrio sp.* se développent principalement dans les eaux suffisamment chaudes (> 18°C) et dont la salinité est relativement faible (< 25 g/L de sodium). Expliquant pourquoi on les retrouve principalement dans les zones marines côtières, les estuaires et les eaux intérieures ainsi que la distribution saisonnière des infections survenant durant les mois les plus chauds.

À cette date, 12 espèces ont été rapportées comme pathogènes chez l'homme (tab. 5). Et si la grande majorité des espèces ne semble responsables que de symptômes limités chez l'enfant, une hausse même modérée de *Vibrio cholerae* O1/O139 ainsi que d'une autre espèce : *Vibrio parahaemolyticus* responsables d'épidémies dans le monde font craindre une hausse de la mortalité infantile (96).

ii. Relation agent pathogène – réchauffement climatique : quel scénario ?

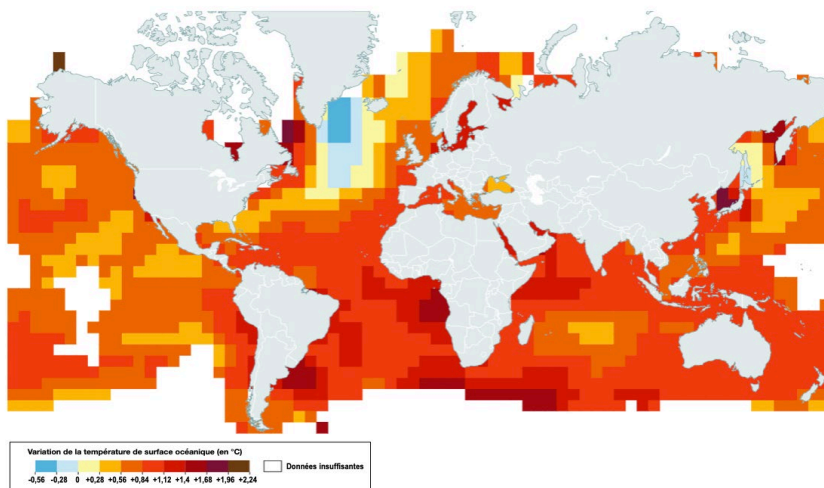


Figure 55 : Carte des effets du réchauffement climatique sur la température de surface océanique sur la période 1901 – 2015

Représentation des variations moyennes des températures océaniques basées sur une combinaison de mesure directe et satellitaire. Ces données indiquent qu'une grande partie des océans sont devenus bien plus chauds à l'exception de la mer du Groenland. Or cette hausse des températures favorise la prolifération de pathogènes tel *Vibrio sp.* et accroît le risque infectieux.

Source : Traduit de (96)

Le réchauffement rapide des eaux côtières en partie provoqué par le réchauffement climatique (fig. 55) est aujourd'hui propice à l'établissement de nouvelles populations de *Vibrio sp.* dans des zones auparavant exemptes. Et ceux, en particulier dans les hautes latitudes du globe. Ces données sont confirmées par la hausse de l'incidence mondiale des

vibrioses. Du fait d'une hausse plus rapide des températures, les eaux fermées et les estuaires sont les zones les plus touchées par cette prolifération. Et la hausse des précipitations, la fonte des glaciers et donc la hausse potentielle du ruissèlement des rivières pourraient également conduire à une réduction de la salinité favorable aux vibrioses (94). Associé à cela, les vagues de chaleur marines et le phénomène de désoxygénation océanique impactent sévèrement les écosystèmes marins. Une récente analyse de la composition planctonique de la mer du Nord a montré un changement par rapport aux années 1980, avec maintenant une communauté bactérienne principalement dominée par *Vibrio sp.* (95). Il faut noter également que l'accroissement des températures est favorable à la baignade augmentant l'exposition des populations et que les très fortes températures sont susceptibles de sélectionner les souches les plus virulentes aggravant le risque épidémique (95).

Au niveau des prévisions, l'étude réalisée par J. Trinanes et J. Martinez-Urtaza est particulièrement intéressante. L'analyse de la surface de côte dont les conditions sont propices à *Vibrio sp.* indique une hausse, quel que soit le scénario prévisionnel (fig. 56 et 57). La mer Baltique, une partie des États-Unis et la mer de Chine sont les zones qui devraient être les plus impactées. De la même manière, la hausse de saison de transmission devrait représenter + 0,3 mois tous les dix ans, soit une hausse de 2 mois en 2100 en particulier dans la zone baltique, la mer Noire et le nord du continent américain. Et si l'on compare aux reconstitutions de 1850, cela devrait représenter une expansion de l'ordre de 4 mois dans la saison de transmission (94).

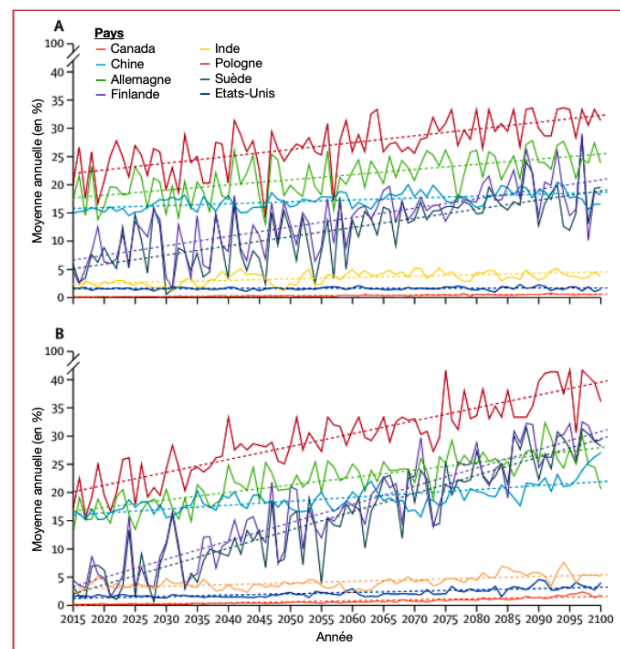


Figure 56 : Graphique représentant la hausse de surface du littoral propice à l'établissement de *Vibrio* en fonction des pays

Évolution sous le scénario SSP2-4,5 (A) et SSP5-8,5 (B) sur la période 2015 – 2100. Bien que la hausse des températures océaniques soit globale, certains pays seront davantage touchés par les infections à *Vibrio*.

Source : Traduit de (94)

Les simulations démographiques prévoient une hausse de la population globale vivant à proximité d'une région côtière. En prenant en considération le taux d'infection estimé et en tenant compte de la sous-déclaration, l'incidence des vibrioses devrait représenter 549 835 cas/an d'ici 2050 sous SSP2 et 545 974 sous SSP5. Dans les zones les plus à risque, les vibrioses pourraient représenter une menace pour près d'un million d'habitants (94). De manière générale, on estime que 71% de l'ensemble des côtes mondiales devraient être suffisamment chaudes pour être propices au développement de *Vibrio sp* (94).

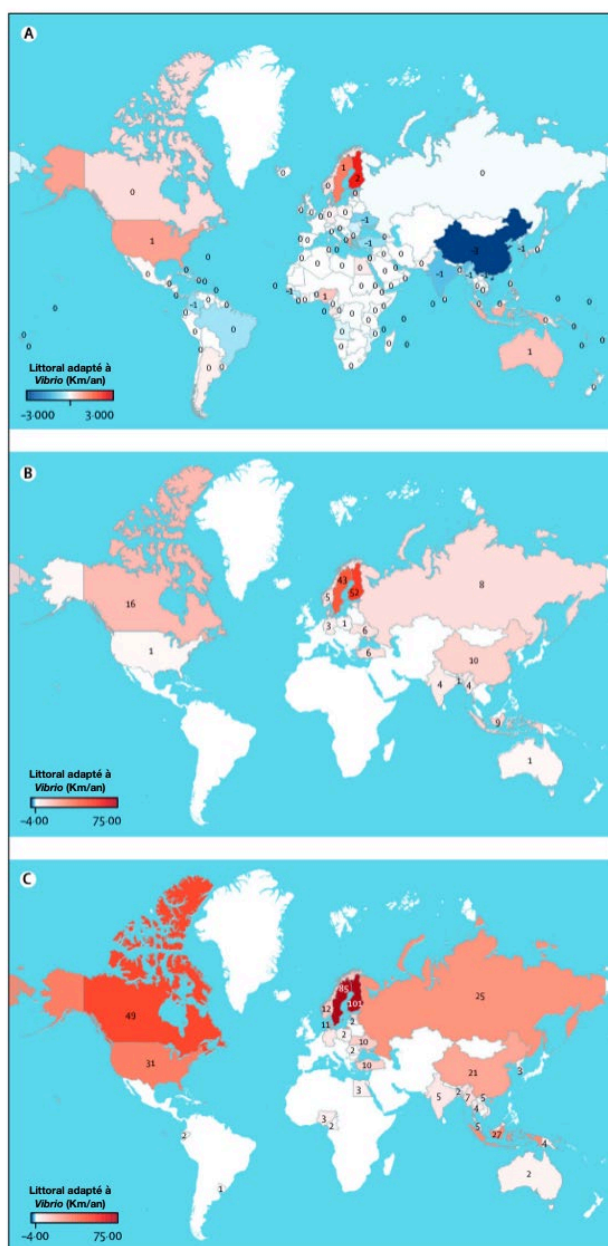


Figure 57 : Cartes représentant la hausse de la surface annuelle de côte dont les conditions sont propices à *Vibrio* au sein de chaque pays

Évolution moyenne du nombre de km/an devenant propice à *Vibrio* sur la période 1850 – 2014 (a), la période prévisionnelle 2015 – 2100 sous SSP2-4,5 (b), et sous SSP5-8,5 (c). L'analyse de l'extension géographique de *Vibrio sp.* montre que bien qu'ayant faiblement progressé voir légèrement diminué entre 1850 et 2015, la tendance devrait s'intensifier quel que soit le scénario avec une hausse importante dans certaines régions comme autour de la mer Baltique, une partie des États-Unis, notamment la baie de Chesapeake et la mer de Chine qui sont d'ores et déjà considérées comme des points chauds à *Vibrio sp.*. Cela représente 183 km de côtes supplémentaires par an (soit 15555km en 2100) sous SSP2 et 449km/an (soit 38165km) sous SSP5. La principale région à risque concerne la mer Baltique. (99)

Source : Traduit de (94)

c) Le cas de *Vibrio cholerae* : une hausse en fonction du génotype

i. *Caractéristiques de la bactérie et facteurs de virulences*

Concernant l'espèce *Vibrio cholerae*, on distingue différents sérogroupes en fonction de l'antigène majeur de surface O de la bactérie. On distingue ainsi 206 sérogroupes dont seuls les sérogroupes O1 et O139 sont associés aux pandémies* historiques de choléra, à l'origine de sévère perte hydrique et de déshydratation majeure pouvant aboutir à la mort. Les autres sérogroupes ne possédant pas ces deux antigènes sont appelés les NOVC, pour *Non O1/O139 Vibrio Cholerae*. Ils ne possèdent pas les facteurs de virulence responsables de la gravité de la pathologie : la Toxine Cholérique (C.T.) à l'origine de la sécrétion intense d'eau dans la lumière intestinale et les Pili Corégulés à la Toxine (T.C.P.) permettant la formation de biofilm et facilitant l'adhésion de la bactérie aux entérocytes. Ils produisent néanmoins d'autres facteurs de virulence responsables de leur symptomatologie (ex : hémolysines, toxine cholix, toxine RTX, ...). Généralement bénignes, les infections aux NOVC sont à l'origine de gastro-entérites aiguës lors de la consommation de produits de la mer, et de symptômes extra-intestinaux modérés (otite, conjonctivite ...) à sévères (fasciite nécrosante, septicémie) lors d'une exposition cutanée. Quand *Vibrio cholerae* (O1/O139) est lui uniquement responsable de diarrhées sévères et n'entraîne que rarement un passage sanguin (95). Le mode de contamination n'est également pas le même puisque contrairement aux autres vibrioses, les souches O1/O139 se transmettent majoritairement par voie oro-fécale via la contamination de l'eau ou d'un aliment et par contact étroit entre plusieurs personnes (cf *tab. 5*) (96).

Si les agents du choléra peuvent se développer en eau douce, ce n'est généralement pas le cas des NOVC. Néanmoins, de manière isolée ces dernières années, ces souches ont pu être mises en évidence dans des lacs, rivières et eau du robinet voire même à de fortes concentrations à la faveur des températures élevées. Dans les eaux salines, le nombre d'infections à *Vibrio cholerae* est en hausse, principalement liée aux NOVC dans 77% des cas (95). Et si le rôle du dérèglement climatique concernant les infections aux NOVC en eau douce n'a pas pu être mis en évidence, il ne fait aucun doute quant à son rôle dans la hausse de l'incidence en milieu marin. Ainsi les pics épidémiques semblent se multiplier (1994, 2003, 2006, 2010, 2014, 2018) en particulier dans les pays développés du Nord (Canada, États-Unis, Finlande, Suède). Et si les eaux du Pacifique Nord sont généralement inférieures à 18°C et peu

propices aux vibrioses, des vagues de chaleurs marines (phénomène appelé « The Blob ») ont valu des infections plus fréquentes entre 2013 et 2016.

Concernant les souches O1/O139, elles sont une cause majeure de morbi-mortalité dans les zones où elles sont endémiques (Asie, Afrique et Amérique latine), du fait d'une forte densité de population et de conditions d'hygiène et d'accès à l'eau potable défavorables. Cette mortalité est d'autant plus importante chez les enfants, davantage exposés au risque de déshydratation et particulièrement si une malnutrition est associée. C'est ainsi que la crise socio-économique que traverse Haïti a abouti à une nouvelle épidémie de choléra en 2022 après 3 années sans aucun cas (40% des cas concernant des enfants) (97). Si les conditions climatiques (température de la surface de la mer, humidité, précipitations (96) ...) influencent les épidémies et notamment la saisonnalité de transmission, contrairement à d'autres vibrioses, l'impact du réchauffement climatique devrait être plus limité pour le choléra. Cependant, les conséquences des événements climatiques extrêmes (pluies diluviennes, inondations, tempêtes ...) menacent grandement l'accès à l'eau potable et aux soins favorisant la survenue d'épidémies, qu'ils s'agissent des conséquences directes comme les dégâts matériels (destruction d'infrastructures médicales, d'assainissement de l'eau, destruction d'habitation ...) ou de conséquences socio-économiques (migration forcée, conflits, pauvreté).

Si le nombre de cas de choléra dans le monde semble relativement faible (200 691 cas et 3858 décès en moyenne annuelle sur la période 2000-2016), les données officielles de l'OMS semblent largement sous-estimées du fait d'une sous-déclaration et de systèmes de surveillances défectueux. Ainsi le nombre de cas estimé au Bangladesh serait chaque année compris entre 100 000 et 600 000, sans qu'aucun ne soit officiellement déclaré (98). De plus, on assiste ces dernières années à une recrudescence : +145% de cas en 2022 par rapport à la moyenne des cinq années précédentes dont des pays auparavant exempts de cas depuis des décennies (Liban, Syrie), nouveaux cas autochtones détectés à Mayotte (2024), ... (97) Ainsi qu'à des flambées historiques dont la gravité semble accrue : épidémie au Malawi la plus mortelle de son histoire (2023) (97), épidémies rapportées par certains pays aux taux de létalité avoisinant les 6%, bien loin du seuil acceptable de 1% (98). C'est pourquoi, du fait de la sévérité de ces pandémies, en particulier chez l'enfant, une hausse même modérée a de quoi effrayer (96).

ii. Physiopathologie et manifestations cliniques du choléra chez l'enfant

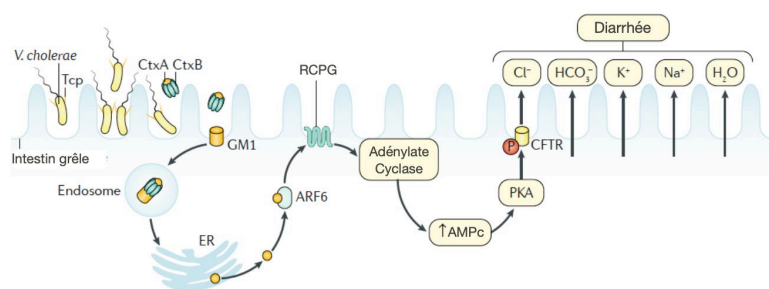


Figure 58 : Schéma du mécanisme physiopathologique de la toxine cholérique

Après avoir atteint l'intestin grêle, la bactérie commence à exprimer ses gènes encodant pour des facteurs de virulence comme les Pili corégués à la Toxines (Tcp) et la toxine cholérique composée de deux sous-unités (CtxA et B). Après endocytose par son récepteur (GM1), la toxine est clivée dans le réticulum endoplasmique (ER) libérant la sous unité A. Le relargage de cette sous unité dans le cytosol permet son activation par ADP ribosylation par le facteur 6 (ARF6). La toxine peut alors activer un récepteur couplé à la protéine G (RCPG) permettant d'augmenter les taux d'AMP cyclique (AMPc) cytosoliques et permet la phosphorylation du transporteur CFTR par la protéine Kinase A (PKA). Cette phosphorylation induit un efflux d'ions HCO₃⁻, NaCl et K⁺. La perte de sodium provoque la sécrétion d'eau dans la lumière intestinale à l'origine des diarrhées sévères.

Source : Traduit de (96)

détection de l'environnement et *in fine* la création d'un biofilm le long de la paroi intestinale. Ce sont également ces éléments qui permettent à ces bactéries de survivre dans cet environnement riche en sels biliaires et en oxygène réduit. En fonction de la présence ou non des gènes codant pour les facteurs de virulence, les vibrions vont pouvoir sécréter la toxine cholérique, entraînant l'excrétion de sodium dans la lumière intestinale, à l'origine des pertes massives d'eau (*fig. 58*). À tel point, que ces pertes dépassent les capacités de réabsorption par le colon. On retrouve dans ces selles diarrhéiques l'excrétion de nombreux vibrions qui peuvent survivre quelque temps dans l'environnement avant de pouvoir réinfecter un nouvel individu par contamination oro-fécale. Cette phase de contagiosité dure environ 5 jours. Si la contamination se fait essentiellement par contact avec un individu contaminé, l'environnement est également un réservoir de bactéries (96,99). Il est à noter que certaines études semblent indiquer un rôle parfois protecteur du microbiote intestinal, avec certaines espèces pouvant inactiver les facteurs de virulences de Vibrio (99).

La physiopathologie d'une infection à *Vibrio cholerae* est aujourd'hui bien connue contrairement à d'autres vibrioses. Il s'agit d'un pathogène non invasif, qui après ingestion d'eau ou d'aliments souillés va pouvoir atteindre l'intestin grêle s'il survit au passage du pH acide de l'estomac. Il va pouvoir proliférer grâce aux pili corégués à la toxine facilitant l'adhésion entre les bactéries et facilitant l'adhésion à la muqueuse, et la détection du quorum permettant la

Concernant les manifestations cliniques, l'infection est asymptomatique dans 75% des cas, expliquant la difficulté à endiguer les épidémies. Chez les personnes symptomatiques, la durée d'incubation varie entre 0,5 à 4,5 jours (médiane 1,4 j) et en l'absence de traitement il s'agit d'une des pathologies les plus mortelles. Chez les personnes symptomatiques, 10 à 20% développeront une forme grave de choléra (98). Et le risque de décès est d'autant plus important chez les enfants. L'infection cholérique aboutit chez l'enfant à des pertes hydriques très importantes, de l'ordre de 10 à 20 cm³/kg/h et ces diarrhées peuvent être associées à des vomissements. En moyenne sur la durée d'hospitalisation, le volume de selles représente environ 368 ml/kg chez les enfants (13,5L pour un adulte) (99).

La sévérité de l'infection dépend de la souche infectante, de la taille de l'inoculum, du statut nutritionnel et immunitaire de l'enfant ainsi que l'historique infectieux. En effet, une précédente exposition diminue le risque de forme grave (99). La gravité de ces diarrhées provient du fait qu'elles peuvent entraîner une déshydratation sévère, un choc hypovolémique et conduire au décès par collapsus cardiovasculaire en 1 à 2 jours en l'absence de traitement (96). Associés à cette hyponatrémie, les désordres électrolytiques peuvent conduire à une acidose métabolique par diminution des ions bicarbonates. Des dysrégulations de la glycémie peuvent également survenir avec des hyperglycémies sous l'effet de la libération d'adrénaline consécutive à l'hypovolémie, de glucagon et de cortisol. Mais c'est l'hypoglycémie qui est la plus problématique en particulier chez l'enfant de moins de 5 ans dénutri, pouvant aboutir à des troubles neurologiques et à l'aggravation des complications. Enfin, une infection lors de la grossesse est à risque pour le fœtus à l'origine de fausses couches, d'accouchements prématurés et de mortinatalité. Ceci s'explique par l'ischémie placentaire consécutive à l'hypovolémie (99).

iii. Vers une émergence de nouvelles souches ?

La sévérité des épidémies de choléra dépend du TCP et de la production de CT encodé par des gènes de virulence. Leurs absences suppriment le potentiel épidémique de la souche. Initialement observée uniquement sur le séro groupe O1, en 1992, une épidémie massive cholérétique survient dans des villages côtiers en Inde et au Bangladesh liée à une nouvelle souche appelée O139. De nouvelles épidémies liées à O139 sont survenues en 2002 et 2005

en Asie sans jamais avoir été responsables de pandémies (96). Depuis son incidence recule au profit d'une autre souche O1 nommée *El Tor*. La souche O1 est divisée en deux biotypes* en fonction des allèles codant pour la sous-unité b de la toxine cholérique : le biotype *classique* responsable des 6 premières pandémies historiques, et celui d'*El Tor* responsable de la pandémie toujours circulante à l'heure actuelle (7^{ème} pandémie). Aujourd'hui, on assiste à l'émergence mondiale de nouvelles souches O1 hybrides entre ces deux biotypes, semblant plus virulentes à l'origine d'un taux de létalité* plus important (98).

L'origine du potentiel épidémique du sérotype O139 serait liée à une recombinaison génique avec une souche O1, à l'origine d'un échange du gène codant pour l'antigène de surface O. Depuis cette découverte, de nouvelles souches NOVC ayant une structure génétique O1 et possédant les gènes de virulence encodant CT et TCP ont été observées dans l'environnement sans causer d'épidémies. Ces gènes ont également été retrouvés dans des bactériophages* et pourraient être transmis par transfert de gène horizontal*. Les études in vitro ont montré que *Vibrio cholerae* était en mesure d'assimiler l'ADN de son environnement, pouvant expliquer la présence de gènes de virulence appartenant à O1/O139 dans d'autres sérotypes. Depuis, il semblerait que ces gènes se dispersent, faisant craindre l'émergence de nouvelles souches au potentiel épidémique (95).

Il est à noter que depuis 1990, on assiste à l'émergence de résistances aux antibiotiques utilisés. Ces résistances découlent de mutations chromosomiques ou d'acquisition de gènes de résistances par transferts horizontaux (99).

d) Le cas d'autres vibriosés : *V. parahaemolyticus*

i. *Épidémiologie*

Initialement responsable uniquement de cas sporadiques au bord des côtes japonaises, les infections à *Vibrio parahaemolyticus* commencent à émerger à partir des années 1960 dans les zones côtières de l'Atlantique, du Pacifique, dans les États du golfe ainsi qu'aux États-Unis. Et des cas sporadiques ont par la suite été signalés sur l'ensemble du globe. Les sérotypes varient en fonction des localités. La contamination a lieu durant les mois chauds, liée à la consommation de produits de la mer ou d'eau souillée ainsi que par contact direct avec une

plaie. Les cas sporadiques sont parfois à l'origine d'épidémie dont la première sur le sol américain est survenue en 1971 dans le Maryland liée probablement à la consommation d'un crabe. *Vibrio parahaemolyticus* est aujourd'hui responsable d'une hausse significative des vibrioses alimentaires (0,09 cas/100 000 hab. en 1996 à 0,29 cas/100 000 hab. en 2010) aux États-Unis et est considéré comme un pathogène alimentaire majeur (96).

Si l'incidence n'est pas connue, aux États-Unis des estimations suggèrent que *Vibrio parahaemolyticus* serait responsable de 30 000 infections/an. Elle touche principalement les enfants et s'il s'agit bien souvent d'épidémies limitées, certaines souches particulièrement virulentes ont par le passé été responsables de pandémies mondiales pouvant aboutir au décès. On peut citer la pandémie de 1996 liée à la souche O3:K6 et plus récemment en 2012, celle liée à ST36 (fig. 59).

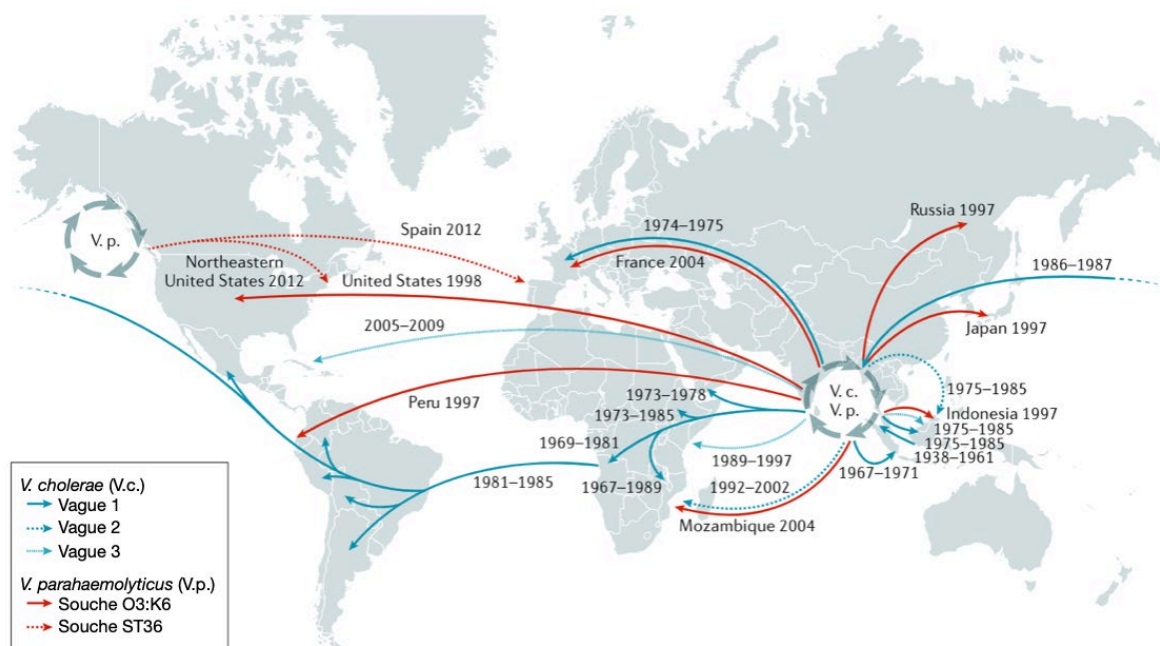


Figure 59 : Carte schématique des différentes pandémies de *Vibrio cholerae* et de *Vibrio parahaemolyticus* en fonction des souches dans le monde

En 1996 une souche nommée « O3:K6 » est responsable d'une épidémie à Calcutta (Inde) et ne tarde pas à être détectée sur tous les continents. Elle a pu devenir endémique dans de nombreuses zones où elle avait été introduite. Cette souche a été responsable d'épidémie majeure en Chine entre 2007 et 2012. En 2012 une nouvelle souche « ST36 » particulièrement virulente émerge dans le Pacifique Nord-Ouest avant d'être isolée en Espagne.

Source : Traduit de (96)

ii. *Physiopathologie et manifestations cliniques*

Transmise majoritairement par voie alimentaire, cette vibriose est à l'origine 12 à 24h après d'une gastro-entérite aiguë. Crampes, douleurs abdominales et diarrhées (syndrome dysentérique) pouvant être sanguinolentes peuvent être associées à des nausées, vomissements et à de la fièvre. Dans de rares cas, l'infection peut aboutir à une septicémie pouvant être grave. De manière générale, l'infection est bénigne, mais les manifestations cliniques peuvent être accrues chez les enfants et les personnes immunodéprimées pouvant aboutir au décès en particulier chez les très jeunes.

Le pouvoir pathogène de *Vibrio parahaemolyticus* est lié à la production d'hémolysines au sein du tube digestif : la *Thermostable Direct Hemolysin* (TDH) et/ou *TDH-Related Hemolysin* (TRH). Si les sérogroupes possédant ces gènes de virulence ne représentent que 0,2 à 2% de l'ensemble des souches, ils sont à l'origine de 95% des infections à *Vibrio parahaemolyticus* (100). De la même manière que *Vibrio cholerae*, il semblerait que l'acquisition de ces gènes par transfert horizontaux soit à l'origine de l'émergence de souches pandémiques (96). De manière physiopathologique, lors de la colonisation dans le tube digestif la bactérie se lie aux entérocytes de l'hôte, et par le biais d'un système de sécrétion (T3SS) produit des hémolysines qu'elle sécrète dans le cytoplasme des entérocytes. Ces hémolysines possèdent une activité cytotoxique sur les cellules sanguines (activités hémolytiques) et sur les entérocytes (activités entérotoxiques) à l'origine des symptômes observés en clinique (96).

e) *Le cas d'autres vibrioses : de nombreuses inconnues*

Comme évoqué précédemment, une douzaine d'espèces de *Vibrio* est recensée comme pathogène chez l'homme à l'heure actuelle. On peut citer : *Vibrio alginolyticus*, *Vibrio cincinnatiensis*, *Vibrio fluvialis*, *Vibrio furnissii*, *Vibrio hollisae*, *Vibrio metschnikovi* et *Vibrio mimicus*. Parmi les plus pathogènes, *Vibrio alginolyticus* est responsable d'infections superficielles cutanées et auriculaires (otite moyenne et externe) et *Vibrio fluvialis* commence à émerger comme un pathogène alimentaire à surveiller. La gravité de ces autres vibrioses est relativement faible et l'évolution vers une septicémie ou une fasciite nécrosante est rare. Néanmoins, du fait de leur hausse et de la gravité potentielle d'un syndrome dysentérique

chez les enfants, et des données faibles à leur sujet, en font des pathogènes à surveiller à l'avenir (96).

La distribution géographique de ces bactéries bien qu'en hausse dans quasiment l'ensemble du monde devrait impacter le globe de manière inégale avec des points chauds dans la région Baltique, en Amérique du Nord et en mer de Chine. La hausse de l'incidence de l'ensemble des vibrioses est aujourd'hui incontestable, et l'émergence de souches plus virulentes fait planer une menace toute particulière chez les enfants, sujets aux gastro-entérites et dont les diarrhées demeurent une cause majeure de décès. S'il s'agit de la seule pathologie que l'on a abordée ici, à nouveau d'autres pathologies devraient augmenter également avec le dérèglement climatique comme c'est le cas de la leptospirose.

PARTIE IV : INFLUENCE DU DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE SUR LA SANTÉ MENTALE : LES TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX ET LE CAS DE L'ÉCO-ANXIÉTÉ

Les données du GIEC suggèrent une « menace de plus en plus grande pour la santé mentale et le bien-être psychosocial » liée au dérèglement climatique (101). Si les conséquences physiques concernant le changement climatique sont aujourd'hui bien reconnues, les conséquences psychologiques ne sont que peu prises en considération ni même étudiées. Cependant des études récentes portant sur l'« éco-anxiété » commencent à paraître, bien que faisant l'objet de débat dans la communauté psychiatrique. L'OMS définit la santé mentale comme « un état de bien-être dans lequel une personne peut se réaliser, surmonter les tensions normales de la vie, accomplir un travail productif et contribuer à la vie de sa communauté ». Cette définition implique un lien subjectif propre à chaque individu sur ce qu'est la santé mentale et doit donc nous amener à nous questionner à ce sujet.

Si l'on reprend la méta-analyse s'intéressant aux différentes études sur l'impact du réchauffement climatique citée précédemment, 13 études sur les 94 retenues concernent les conséquences du dérèglement climatique sur la santé mentale (19). Parmi les facteurs météorologiques incriminés, 3 études citent les températures (vague de chaleur, température, aridité ...) pouvant accentuer les taux de suicide, aggraver des troubles préexistants ... 9 se basent sur les événements climatiques extrêmes (inondations, sécheresse) et trouvent une association avec syndrome de stress post-traumatique, anxiété, dépression et consommation de médicaments psychotropes ou d'alcool. Enfin, une étude cite la qualité de l'air liée aux fumées des feux de forêt et visites médicales ou hospitalisations pour raison de dégradation de la santé mentale. Et si de nombreuses limites existent au sein de ces études et que de nombreux impacts sur la santé ne sont peu voire pas du tout étudiés, elles sont unanimes sur le fait qu'il existe un lien entre santé mentale et dérèglement climatique.

Il s'agit d'une partie essentielle puisque des données de 2002 suggéraient déjà que les deux tiers des décès avant l'âge de 65 ans étaient liés à des comportements à risque (addiction, alcool et tabac, troubles alimentaires, violences et suicides ...) dont la plupart trouvaient leur

origine dans l'enfance et l'adolescence (102). Or les trois premières années de vie revêtent une importance toute particulière, puisqu'il s'agit d'une période où le développement psychomoteur, affectif et intellectuel est crucial et pourra avoir des répercussions par la suite. De manière similaire, une étude de 2023 évaluait à 13% les enfants (3-11 ans) présentant un trouble probable de la santé mentale : 6,6% un trouble oppositionnel*, 5,6% un trouble émotionnel* et 3,2% un trouble déficitaire de l'attention avec Hyperactivité (TDAH) (103). On abordera la physiologie de l'enfant pouvant expliquer cette susceptibilité accrue, les conséquences neurotoxiques de certains polluants et le phénomène en plein essor d'« écoanxiété ».

1. DÉSORDRES NEUROLOGIQUES CHEZ L'ENFANT : Définition, implication et susceptibilité infantile

Du fait de la complexité des processus impliqués dans la santé mentale, il nous faut évoquer la morphogénèse du système nerveux dont la perturbation est susceptible d'avoir des conséquences extrêmement délétères pour le futur du fœtus. Mais le développement de l'enfant et les prédispositions à certaines pathologies mentales ne dépendent pas uniquement d'un processus de développement physiologique optimal, mais également de la mise en place de processus psychologiques normaux. Pour ce faire, le développement affectif et intellectuel est tout aussi important et bien plus susceptible d'être impacté par des facteurs environnementaux.

a) Développement du système nerveux

Le développement du Système Nerveux Central* (SNC) a lieu à partir du 19^{ème} jour lors d'un phénomène appelé « neurulation ». De manière simplifiée, d'une structure appelée plaque neurale, on aboutit à un tube neural qui se fermera pour donner naissance aux différentes structures du système nerveux central et périphérique (*fig. 60*). Une partie des cellules du tube neural se différencie en neuroblastes à l'origine des neurones et des cellules du système nerveux, et en glioblastes à l'origine des astrocytes et des oligodendrocytes. Une autre zone appelée « zone marginale » donnera naissance à la matière blanche de la moelle

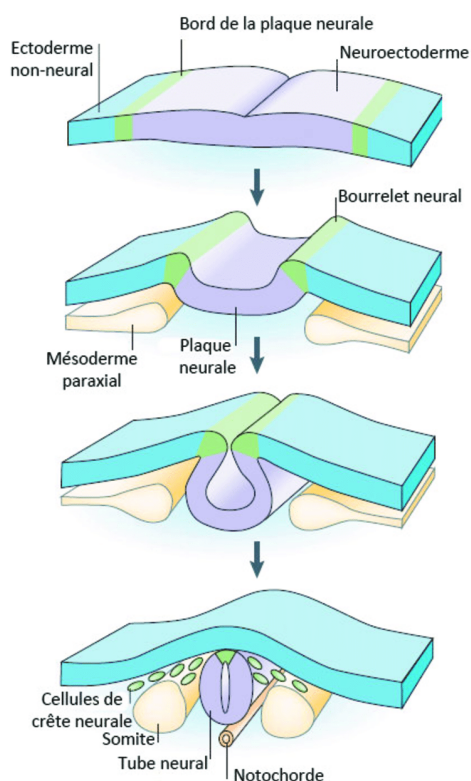


Figure 60 : Schéma de la morphogénèse du cerveau : étape de la neurulation

Lors du 19^{ème} jours embryonnaire, le cerveau prend forme à partir d'une zone de l'ectoderme appelée plaque neurale. Cette structure se différencie en tube neural et crêtes neurales lors de la neurulation. Après la fermeture du tube neural (26^{ème} jour), il formera la moelle épinière et à l'autre extrémité le cerveau qui grossit rapidement et donnera naissance à 3 puis 5 vésicules à l'origine des différentes structures corticales. Les crêtes neurales donneront quant à elle naissance au système nerveux périphérique (22).

Source : Figure 3. Origine embryonnaire des cellules de crête neurale. [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Origine-embryonnaire-des-cellules-de-crete-neurale-Pendant-la-neurulation-les-bords-de_fig2_2810473_45

épinière. Au cours de ce développement, de nombreux processus ont lieu pour aboutir à la formation des ganglions, des méninges, de la gaine de myéline ... Cette myélinisation débutera entre le 5^{ème} et le 6^{ème} mois de vie et continuera jusqu'à la fin de l'adolescence (22).

b) Exposition et période de susceptibilité

Du fait d'un développement lent commençant durant la période embryonnaire et se poursuivant jusqu'à l'adolescence, il existe de nombreuses fenêtres d'exposition. Et l'exposition à une molécule à des concentrations n'ayant aucune incidence sur le cerveau adulte est susceptible d'être toxique sur un système nerveux en développement. Le développement cérébral nécessite l'orchestration d'un grand nombre de processus cellulaires (prolifération, division, différenciation, migration, apoptose ...) devant avoir lieu dans un ordre, un lieu et à un moment précis. Toutes les perturbations environnementales ou génétiques, même légères, peuvent être à l'origine de déficits. Ainsi, une prolifération neuronale défectueuse peut engendrer une microcéphalie. Le nombre de malformations cérébrales fœtales identifiées est extrêmement important et dans le seul cas d'un trouble de la migration neuronale, 25 syndromes cliniques majeurs sont décrits (22).

L'exposition à un toxique à des doses n'induisant pas de déficits structurels visibles est à risque sur le système nerveux en développement. Ainsi toute exposition neurotoxique dans l'enfance

est à risque d'aboutir à des déficits fonctionnels pouvant se manifester par des troubles du développement intellectuel ou des déficits comportementaux. Ou d'accroître la susceptibilité d'une maladie neurodégénérative telle que Parkinson plus tard au cours de la vie de l'enfant. Le moment de l'exposition et la région concernée sont critiques quant aux troubles neurocomportementaux induits (22). Or, il est à noter que les troubles neurodéveloppementaux affectent 1 enfant sur 6 en France et que chez ces patients, les difficultés cognitives persistent à l'âge adulte dans 70% des cas. La prévalence semble en hausse dans l'ensemble des pays du monde, et en particulier concernant le trouble du spectre autistique (TSA) ou le TDAH. Une des causes pouvant expliquer cette hausse repose sur l'exposition environnementale (104).

c) Développement psychologique : sphère émotionnelle et affective

Au-delà de cette morphogénèse, la construction psychologique de l'enfant joue un rôle clé dans la santé mentale d'un individu (*fig. 61*). Elle se construit entre sphère émotionnelle et sphère cognitive, toutes deux étant étroitement liées (105). Et ce développement revêt une importance capitale pour la vie future de l'individu, puisque de cette construction dépend la santé mentale de l'adulte (102). Il s'agit d'un processus complexe propre à chaque individu dépendant de paramètres génétiques, et de l'environnement social dans lequel l'enfant évolue (105,106). Afin de mieux l'appréhender, des « étapes de développements » concernant l'âge d'acquisition ont été définies et des théories du développement psychologique décrites afin d'analyser ce processus. Néanmoins, de manière individuelle, ces étapes sont susceptibles de varier sans qu'il y ait de développement pathologique (106). À côté du développement psychologique, le développement psychomoteur et du langage surviennent dans le même temps.

Du développement émotionnel dépend le développement des relations humaines et sociales et la création de la personnalité de l'individu. Ce développement a pour but d'acquérir le contrôle de ses émotions. Initialement intenses et peu contrôlés, une stabilité émotionnelle et un contrôle adéquat surviennent lors de l'entrée dans l'enfance (2 ans). À l'adolescence, les émotions sont exacerbées et leur contrôle devient plus difficile. Il devient alors compliqué pour l'adolescent de s'adapter à « l'atmosphère de sa propre vie émotionnelle », pouvant

engendrer de la frustration et de la colère. Ces émotions peuvent parfois conduire à des situations de fugues et/ou de suicides (107).

Au-delà de l'apparition des émotions, le nourrisson a besoin d'un lien affectif avec ses parents lui apportant la sécurité nécessaire à la découverte de son monde et à l'établissement de nouvelles relations sociales (102,105). Cette relation d'attachement avec l'adulte est un besoin primaire essentiel à l'enfant pour dépasser ses peurs et réguler son émotion (105). Le fait de s'ouvrir aux autres lui permet également de se créer sa propre identité, atténuant sa relation de dépendance à l'égard de ses parents (105).

Figure 61 (ci-dessous) : Graphique de l'évolution du développement psychologique chez l'enfant

L'apparition des émotions a lieu très tôt et dès l'âge de 2 ans l'enfant est capable de les contrôler. En parallèle de ces émotions, l'enfant commence à se construire une représentation mentale du monde qui l'entoure et de lui-même, c'est le développement du Modèle Interne Opérant qui va s'enrichir de toutes les expériences sociales vécues. L'estime de soi en fait partie et lui permet, à partir de 3 ans, de tisser des liens sociaux et de se créer sa propre identité, atténuant sa dépendance vis-à-vis de ses parents. Ce caractère relationnel dépend principalement des capacités de l'enfant à se socialiser et à s'adapter à son environnement, facilité par le soutien du lien familial (106).

Le développement des processus intellectuels s'opérant en parallèle, lui permette d'appréhender et de comprendre son environnement. Il débute au stade fœtal avec l'établissement des sens dont les traces mnésiques favoriseraient leur perception durant l'enfance. Le fœtus serait également sensible au stress maternel perçu (102).. À la naissance, la plasticité cérébrale permet la création de réseaux neuronaux. Et au fur et à mesure, les processus mentaux se développent permettant la représentation mentale d'un objet, la compréhension des émotions et des mots, l'apparition des fonctions sémiotiques (représentation mentale y compris en l'absence du modèle), le concept de temps, les processus de « mentalisation » définis comme le processus mental permettant à l'enfant d'« imaginer et interpréter ses propres comportements et ceux d'autrui, sur la base d'états intentionnels » (Fonagy) (105) ... Au-delà de ces processus de compréhension et d'assimilation des informations, l'acquisition de fonctions exécutives permet à l'enfant vers l'âge de 7 ans de se maîtriser et de prendre des décisions face à de nouvelles situations. Ces fonctions font appel à trois processus définis comme :

- *L'inhibition, soit la capacité de réguler son comportement, ses actions, son attention, ses pensées, ses émotions ...*
- *La flexibilité mentale, soit la capacité de changer de tâches ou de stratégies*
- *La mise à jour, définie comme l'actualisation des informations retenues dans la mémoire de travail (105).*

À l'adolescence, le développement mental arrive à maturité : le développement de l'intelligence et des processus mentaux sont complets, l'imagination est importante, les intérêts se développent et la pensée des individus reflète la réalité (107).

Source : Illustration du développement psychologique de l'enfant, STEINMETZ Vincent - d'après les données (105,106)

Développement émotionnel & affectif

permettant le contrôle des émotions

Développement cognitif

Mise en place des processus intellectuels

NAISSANCE

- Le nouveau-né ressent l'**excitation** et manifeste ses émotions par les **pleurs**

PREMIÈRE ANNÉE DE VIE

- Progressivement le nourrisson ressent la **tristesse** et la **joie** (3 mois); la **peur**, **haine** et **colère** (6 mois) puis l'**angoisse** (8 mois).
- A cet âge-là, l'enfant est **dépendant** de sa mère, à l'origine d'une forte **anxiété** lors d'une séparation.
- Vers 1 an, il commence à ressentir une **ambivalence** entre **désir de faire plaisir** et **désir de désobéir** et devenir plus **indépendant**.
- L'**identité de genre** commence à apparaître.

2 ANS

- La palette d'**émotions** ressenties est quasiment complète.
- L'enfant est capable de les **contrôler** aboutissant à une **stabilité émotionnelle**.

3 - 6 ANS

- Le développement de l'imagination lui permet de jouer à des jeux de rôle et d'apprendre à **gérer ses émotions** et **résoudre des conflits**.
- **Début de la sociabilisation** lui permettant de se créer sa propre identité et d'atténuer sa dépendance. Le soutien affectif de ses parents est néanmoins indispensable afin de se tourner vers les autres.
- Les émotions de l'enfant commencent à affecter son environnement (vers 5 ans).

6 - 12 ANS

- Développement des **relations sociales** dépendant du soutien de son entourage et de ses capacités adaptatives lui permettant d'accroître son **indépendance**.

ADOLESCENCE

- Les **émotions** sont **exacerbées**, leur contrôle plus difficile pouvant engendrer **colère** et **frustration** et conduire à des conduites à risques.
- Apparition des **caractères sexuels secondaires** à l'origine de la **sexualité** de l'adolescent et de la **création de l'identité de genre**.

IN UTERO

- Le **toucher** se développe dès la 11^{ème} semaine, l'**odorat** et la **gustation** la 21^{ème} et l'**audition** la 31^{ème}.

NAISSANCE

- La **grande plasticité cérébrale** permet l'accumulation d'informations provenant des sens perçus et le développement de **liaisons synaptiques**.
- **Activation des différents sens** par le contact physique.
- **Compréhension** rapide des différentes émotions.

PREMIÈRE ANNÉE DE VIE

- **Reconnaissance** progressive des visages et voix
- **Développement mental basé sur l'objet** par rapport à ce que le nourrisson **voit** et **touche**. Il est capable de **tenir** et **différencier** des objets.
- L'**apprentissage** se fait par **mimétisme** et dépend de la **curiosité** nécessitant **stimulation** et **soutien**.
- 8 - 10^{ème} mois : **compréhension** des premiers mots.

2 - 3 ANS

- La **conceptualisation** de la réalité se détache du moment présent (début des fonctions sémiotiques) et début de la compréhension de la **notion de temps**, malgré des difficultés à différencier l'imaginaire de la réalité.
- **Compréhension** de 500 à 1000 mots (30 mois)
- **Acquisition de la marche** permettant de faire le lien entre informations sensorielles et motrices.

3 - 4 ans

- Développement du **langage**, de l'**écriture** et du **comptage**. L'enfant est capable d'adapter son langage à son interlocuteur.
- La **notion de temps** devient plus complexe
- Apparition des processus de « **mentalisations** » et des **fonctions exécutives** grâce au développement de la mémoire de travail.

7 - 12 ANS

- Les **fonctions cognitives** (tel que la **compréhension**, le **raisonnement** ...) sont de plus en plus complexes et permettent à 12 ans un **raisonnement hypothético-déductif**.

ADOLESCENCE

- **Développement cognitif mature** (intelligence, processus mentaux, imagination ...) et **début du développement des intérêts**.



Si initialement la santé mentale s'apparente uniquement à l'absence de troubles, entre 5 et 12 ans, ce concept inclut également un sentiment positif de confiance et d'estime de soi, un intérêt et une curiosité facilitant l'ouverture aux autres (102). Et tout développement anormal de cette création de la personnalité, de l'établissement de relations sociales, de l'identité de genre peut engendrer des troubles du comportement et de l'humeur, de la personnalité, des dysphories de genre* (102,105) ... pouvant apparaître plus au moins tard à l'âge adulte. Ce développement émotionnel est façonné par de nombreux facteurs comme le développement mental, l'environnement familial, le comportement des parents, la reconnaissance sociale, les conditions économiques, la santé physique (107) ...

d) Développement psychologique : sphère cognitive (mentale)

Le développement cognitif fait référence à la mise en place de processus intellectuels, permettant à l'enfant de mieux appréhender et comprendre le monde qui l'entoure (*fig. 61*) (106). Un développement satisfaisant participe à l'établissement de relations affectives satisfaisantes et à l'épanouissement de l'enfant. Tandis que tout trouble, quel qu'en soit la cause peut entraîner des difficultés d'apprentissage (dyslexie, dysorthographe, dyscalculie ...), des défauts de l'attention, des déficits intellectuels, etc., doit donc être particulièrement surveillé (102). De multiples facteurs sont susceptibles de perturber le bon développement de ces processus parmi lesquels on peut citer : l'environnement familial, le développement affectif, la santé physique, les pathologies et les traumatismes (107) ...

La définition large de la « santé mentale » comme « le bien-être psychique, émotionnel et cognitif, qui va au-delà de l'absence de trouble mental » (OMS) nous oblige à nous plonger sur le développement physique des structures cérébrales, mais également psychologiques. Le développement du système nerveux est sous la dépendance de processus biologiques pouvant être impactés par des facteurs environnementaux à l'origine de pathologies neurologiques. Quant au développement psychologique, il doit permettre à l'enfant d'acquérir à la fois un contrôle émotionnel et permettre un développement cognitif optimal. Toute perturbation concernant ce développement sous l'impact de facteurs environnementaux, sociaux ou autres est susceptible de prédisposer l'enfant à des troubles de l'humeur.

2. « ÉPIDÉMIE » D'ANXIÉTÉ ET DE DÉPRESSION : Le cas problématique de l'éco-anxiété

Si le développement cérébral et psychique est un processus complexe dépendant fortement de l'environnement, il paraît évident que le dérèglement climatique de manière global devrait représenter une menace sur la santé mentale de l'enfant. Il s'agit d'un sujet assez peu étudié chez l'enfant, mais en plein essor ces dernières années avec l'emploi de nombreux termes synonymes d'« éco-anxiété » sans qu'une définition officielle ne soit adoptée. Ceci explique la complexité à chiffrer l'anxiété engendrée par le climat chez les plus jeunes. D'autant que ces données dépendent du degré d'exposition à ce changement et que les pays les plus touchés n'ont pas les moyens de prendre en considération cette souffrance mentale. Ainsi Fabrice Weissman, responsable des opérations de Médecin Sans Frontière (MSF), explique que « *Dans l'urgence et avec le peu de moyens à notre disposition, la priorité reste de sauver les corps, pas les esprits* ». Et cette souffrance inquiète l'OMS qui écrivait dans un rapport de 2022 : « *Nous nous sommes jusqu'à présent concentrés sur les conséquences du réchauffement climatique sur le bien-être physique des populations, mais nous savons aussi qu'il est une menace pour la santé mentale en générant de la détresse psychologique, de l'anxiété, de la dépression et des conduites suicidaires* ».

a) « Écoanxiété », « éco dépression », « deuil écologique », « solastalgie » ... : Une multitude de terminologies aux définitions parfois floues

Le dérèglement climatique et ses conséquences impactent directement les populations les plus vulnérables à l'origine de sentiments d'anxiété, de peur, d'angoisse, de désespoir ... De nombreux enfants, à la suite d'un événement climatique extrême, souffrent de Syndrome de Stress Post Traumatique (SSPT), d'anxiété, de dépression ainsi que d'autres troubles de l'humeur. Si l'anxiété climatique est bien présente dans les pays directement touchés par les catastrophes climatiques, comme les Philippines fortement touchées par les inondations côtières et les typhons (108) ou le Groenland dont les dernières études révèlent un niveau de stress et d'anxiété important à l'échelle nationale en lien avec le dérèglement climatique subi (109), on note également une hausse de ces sentiments dans des populations indirectement impactées par ces conséquences. Ainsi des auteurs montraient que « la perception et la prise

de conscience du changement climatique pouvaient générer des émotions intenses sans pour autant qu'une expérience personnelle d'exposition à un danger climatique ne soit nécessaire » (Berry et Peel, 2015 ; Helm et al., 2018), que l'exposition aux médias continuellement pouvait induire « de fortes réactions émotionnelles pouvant engendrer de l'anxiété ou même de la paralysie face à ce phénomène ressenti comme écrasant » (Stokols et al., 2009) (110). Barry et al. (2010) proposait ainsi de classer les effets du climat sur la santé mentale entre *effet direct* (lors d'une exposition au dérèglement climatique), *indirect* (exposition aux conséquences socio-économiques par exemple) et *effet « par procuration »* (c'est-à-dire la détresse émotionnelle même sans être confronté directement à des changements, simplement par une prise de conscience) (108). Ce sont ces effets qui seraient à l'origine des sentiments ressentis chez des personnes souffrant d'« éco-anxiété » (111).

Ce terme d'« éco-anxiété » est aujourd'hui couramment employé pour décrire une grande variété de sentiments, sa définition et sa terminologie font l'objet de débat. Ainsi certains parlent d'« éco-anxiété (ou écoanxiété) » (faisant référence à toute anxiété liée à la crise climatique, mais parfois d'autres sentiments également), d'« anxiété climatique » (lorsque ces sentiments font référence au changement anthropique), d'« éco-angoisse », « éco-dépression », « éco-désespoir » et « éco-colère » (en fonction des sentiments ressentis face à la situation angoissante de la réalité climatique), de « stress écologique » (faisant plutôt référence à des menaces physiques découlant de condition climatique, comme la pollution), de « détresse environnementale », de « deuil écologique » (défini comme le « deuil ressenti en réponse à des pertes vécues ou anticipées »), d'« éco-paralysie », d'« éco-phobie » (défini comme la « peur des problèmes environnementaux » ou un « sentiment d'ennui et d'impuissance » ou de « crainte généralisée ») de « traumatismes écologiques », de « chagrin climatique », de « solastalgie » (concept général défini par le philosophe G. Alrecht comme « l'expérience d'un changement environnemental vécu négativement ») (108,111–114) ... Ces termes sont bien souvent utilisés de manière interchangeable sans qu'une définition ne fasse consensus. Ils font référence à de nombreuses émotions pouvant être ressenties allant de la simple inquiétude jusqu'à la terreur en passant par le chagrin, la tristesse, la colère, la peur, le stress et l'effroi (108,110–114). Chez l'enfant, l'inquiétude et l'espoir sont les deux émotions les plus fréquemment citées dans les études (tab. 6) (108). Ces émotions sont associées à des sentiments là encore plus au moins intenses : anxiété, culpabilité, désespoir, détresse,

Émotion / État	Nombre de citations pertinentes (% de citation)	Nombre d'articles en faisant mention (%)
Inquiétude	88 (26,9%)	14 (78%)
Espoir	68 (20,8%)	12 (67%)
Peur	47 (14,4%)	12 (67%)
Anxiété	43 (13,1%)	15 (83%)
Colère	23 (7%)	12 (67%)
Détresse	16 (4,9%)	7 (39%)
Tristesse	14 (4,3%)	10 (56%)
Désespoir	14 (4,3%)	9 (50%)
Culpabilité	11 (3,4%)	5 (28%)
Depression	3 (0,9%)	2 (11%)

Tableau 6 : Tableau des sentiments et émotions associés à l'éco-anxiété chez les enfants

Citation faisant référence aux émotions présentes chez l'enfant souffrant d'éco-anxiété. On note que l'inquiétude et l'espoir sont deux émotions les plus fréquemment citées dans les études analysées de cette méta-analyse (n = 18).

Source : Traduit et adapté de (108)

frustration, impuissance, incertitude ... pouvant être à l'origine de manifestations somatiques : fatigue, insomnie ... Certains auteurs la définissent comme « une inquiétude extrême à propos du réchauffement actuel et futur de l'environnement », « une détresse émotionnelle, mentale ou somatique accrue en réponse à des changements dangereux dans le système climatique », « une peur chronique de la perte environnementale » (définition couramment citée de l'*American Psychological Association (APA)*), « une détresse mentale et une anxiété associée avec l'aggravation des conditions environnementales », « une anxiété expérimentée en réponse à la crise écologique » ou bien encore comme « un sentiment généralisé que les fondements écologiques de l'existence sont en train de s'effondrer » (G. Albrecht) (108,112–114).

Ces définitions sont actuellement débattues car la description des émotions liées à la prise de conscience du changement climatique est complexe. Si tous sont unanimes pour dire que l'« éco-anxiété » n'est pas pathologique, en fonction des définitions, on note une grande différence quant à la sévérité des symptômes. Si pour certains il ne s'agit que d'une simple inquiétude, pour d'autres il s'agit plus d'une détresse extrême pouvant engendrer des répercussions physiques voir conduire à une anxiété pathologique. Et si cette anxiété peut

être décrite comme « existentielle », « saine » ou « adaptative » devant nous permettre de faire face à des menaces, elle est parfois décrite comme un « phénomène psychologique complexe » avec de « puissants symptômes psychiques » (114). Il semble ainsi y avoir un continuum sous l'appellation d' « éco-anxiété » entre des formes légères et des formes plus sévères pouvant aboutir à des formes d'anxiété paralysante voire à des troubles anxieux. Et la limite de ce que l'on inclut sous ce terme pose question puisqu'il y a un risque de pathologiser une réponse psychologique normale à une réalité stressante quant à l'opposé, il y a un risque de ne pas prendre en considération l'impact négatif sur la santé mentale que pourrait avoir le dérèglement climatique. La désignation même d'anxiété interroge puisque certains auteurs lui préfèrent le terme d' « inquiétude » qui bien qu'émotion moins puissante ne renvoie pas à la définition médicale du terme « anxiété » ni à l'irrationalité de la menace perçue dans la définition de l'anxiété (114), qui dans le cas de la crise climatique est bien réelle. Pour Ojala, le terme d' « inquiétude » devrait donc être préféré à l' « anxiété » et la définition doit inclure un grand éventail de sentiments et ne pas faire référence uniquement à la « peur » comme dans l'une des définitions les plus courantes de l' « éco-anxiété » qui est celle de l'APA précédemment citée. D'autres auteurs font une distinction, et des émotions plus faibles comme l'inquiétude ne rentrent pas dans le cadre de l' « éco-anxiété » (111). Enfin, il est important de noter que les manifestations cliniques des troubles anxieux ne s'expriment pas de la même manière chez l'enfant et chez l'adulte, posant la question d'une définition spécifique de l' « éco-anxiété » chez l'enfant (108).

Mais au-delà de ces perceptions différentes d'un même phénomène et d'une terminologie qui diffère en fonction des auteurs, ce qui est certain c'est qu'il s'agit d'un syndrome « chronique » (Clayton), « généralisé et non spécifique » (Albrecht) en réponse à une menace à laquelle nous sommes indirectement confrontés. Tous sont d'accord pour dire que si les émotions sont très variées, elles sont proches de l'inquiétude et de la peur et sont légitimes et non pathologiques (114). Chez les enfants, l' « éco-anxiété » était également associée à de l'espoir suggérant un spectre large de ce terme (108). Il s'agit donc d'une anxiété rationnelle, potentiellement à l'origine de déficience cognitive, émotionnelle et fonctionnelle (112). Parmi les facteurs d'exacerbation de l'anxiété, on retrouve le sexe (les femmes semblent davantage touchées), la perception des mesures gouvernementales (si jugées insuffisantes) ou le sentiment d'une minimisation du changement climatique par les médias (111,115).

La thèse de la psychologue H. Jalin (110) met en exergue les principales thématiques de l'éco-anxiété qui comprennent :

- « Un stress intense à l'évocation de la crise climatique,
- Une anxiété liée à l'anticipation des effets du changement climatique,
- Des manifestations somatiques,
- Une altération négative des humeurs et cognitions,
- Une remise en question des choix de vie,
- Une évolution des relations interpersonnelles. »

Si l'on devait récapituler, la définition suivante semble être la plus à même de rendre compte de la complexité du phénomène et de mieux coller à la réalité :

« L'expérience d'éco-anxiété est une expérience d'inquiétude ou d'inquiétude de niveaux variables et principalement d'émotions négatives concernant le monde naturel, la vie humaine, et d'incertitude ou de peur quant à l'avenir qui peut ou non être vécu comme une détresse. L'éco-anxiété peut entraîner un comportement environnemental positif, neutre ou négatif. La détresse liée à l'écoanxiété peut être légère à sévère, absente, omniprésente ou fluctuante, et elle peut se manifester par des symptômes de troubles anxieux. L'éco-anxiété n'est pas une anxiété liée aux catastrophes naturelles ou aux événements météorologiques liés au changement climatique qui pourraient être définis comme des réponses à un traumatisme. » (111)

b) Écoanxiété : frontière entre formes physiologiques et pathologiques

Si la définition de l'éco-anxiété n'est aujourd'hui pas définie, il est certain que la crise climatique est une menace réelle qui plane sur nos sociétés, et les changements qu'elle impose génèrent un stress constant sur les individus. Ce stress peut conduire à des comportements pathologiques tels qu'une soif de connaissance parfois qualifiée de « boulimique » sur le sujet ou au contraire un déni du phénomène pouvant majorer un trouble anxieux préexistant ou en être à l'origine (114). Si les études sur le sujet commencent à être de plus en plus nombreuses, les données chez l'enfant sont rares. Or, du fait d'un

développement cérébral important et d'une capacité limitée d'adaptation et d'évitement, les enfants et adolescents sont particulièrement à risque. On estime ainsi à 34,6% la proportion d'individus dans le monde dont l'apparition d'un trouble mental est survenue avant l'âge de 14 ans ; 48,4% avant 18 ans et 62,5% avant 25 ans. Le pic d'âge de survenue étant de 14,5 ans (Solmi et al., 2022). La compréhension de l'apparition de ces troubles est complexe étant donné qu'elles sont la résultante de l'interaction d'une multitude de facteurs survenant au cours de la vie d'un individu. La psychopathologie du développement propose l'hypothèse que « le développement est influencé par des facteurs physiologiques, génétiques, cognitifs, émotionnels, sociaux et environnementaux et par l'interaction dynamique entre eux ». (fig. 62) (109). Et les impacts du dérèglement climatique comme facteurs de stress pouvant aboutir

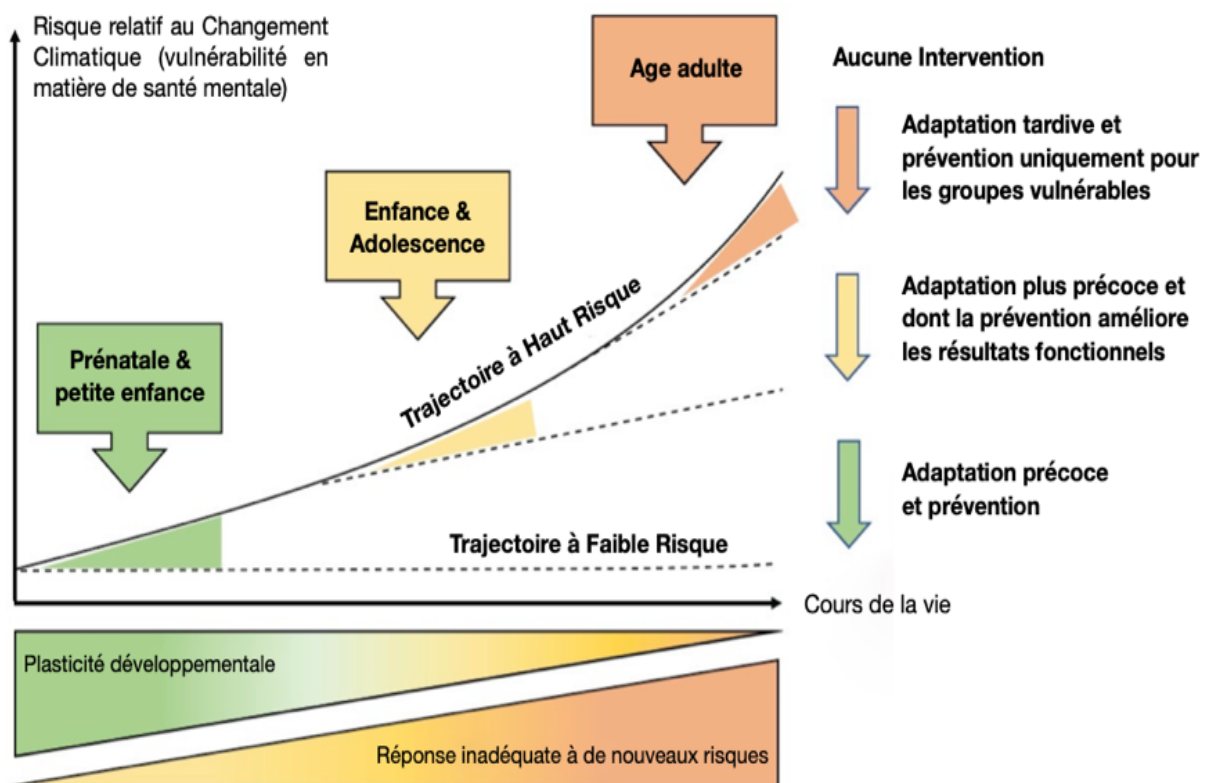


Figure 62 : Schéma de l'hypothèse de la psychopathologie développementale et de l'impact du dérèglement climatique sur la santé mentale en fonction du moment de l'exposition

De par ces effets directs et indirects aigus et chroniques (événements climatiques extrêmes, migration, conflits, ...), le dérèglement climatique peut de manière additive, interactive et cumulative augmenter le risque de vulnérabilité psychologique et ce d'autant plus lorsque l'individu est jeune. Au cours de la vie de l'enfant la plasticité cérébrale diminue alors que l'exposition à de nouveaux risques augmente avec le temps lié au manque d'atténuation du changement climatique. Tout ceci explique que les moyens de prévention d'atténuation du risque pour la santé mentale sont plus efficaces durant l'enfance (faible trajectoire de risque) que durant l'adolescence ou l'âge adulte (trajectoire à risque).

Source : Traduit de (109)

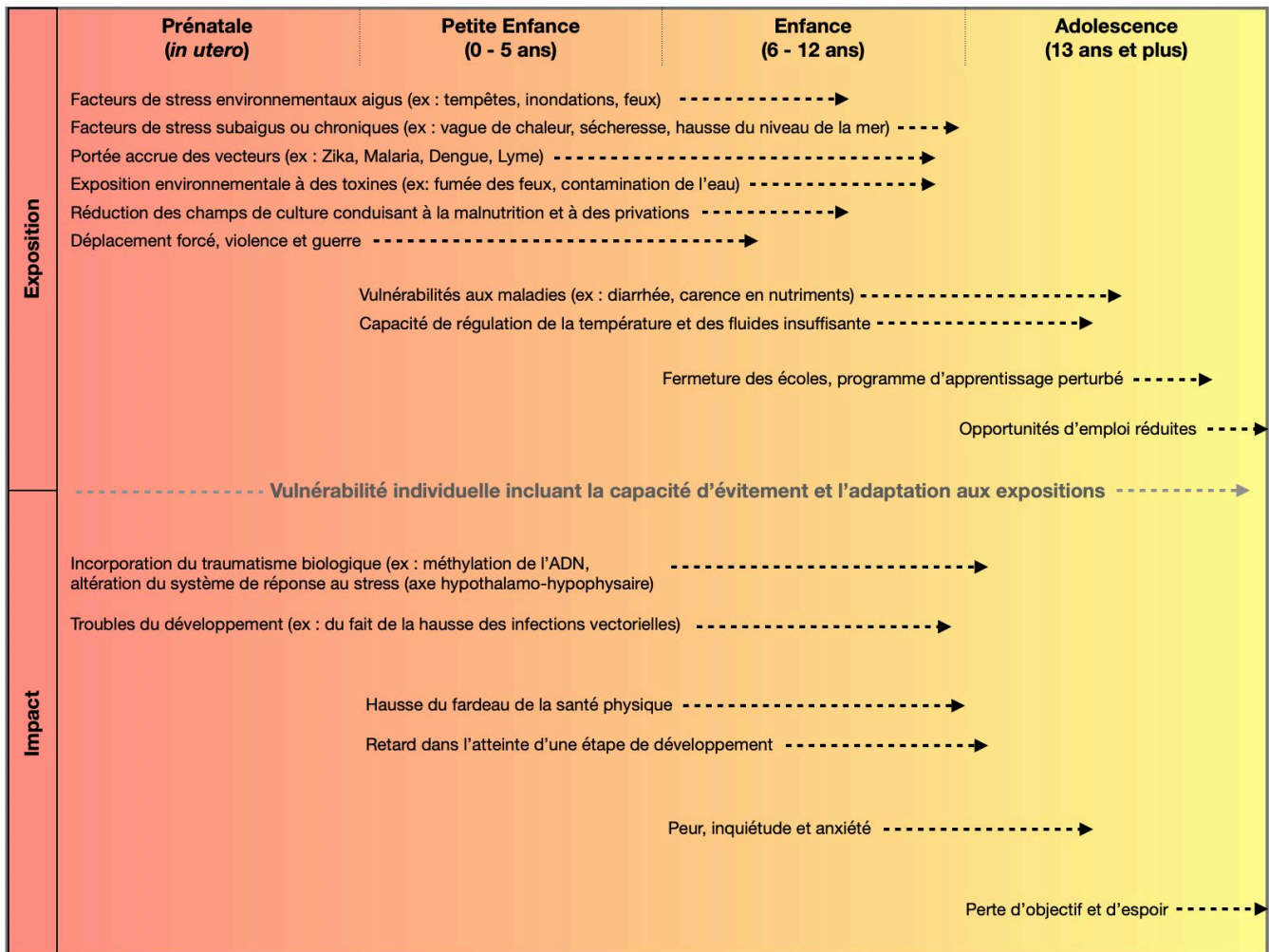


Figure 63 : Exemple d'exposition à des facteurs de stress environnementaux susceptibles d'accroître la vulnérabilité infantile en matière de santé mentale

La période prénatale est une période de grande vulnérabilité au cours de laquelle des facteurs biologiques (pollution, infection maternelle, ...) peuvent affecter le développement neurologique du fœtus. Par exemple, les vagues de chaleurs augmentent le risque de complication obstétricales, elles-mêmes facteurs de risque définit de l'apparition de troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques. Durant la petite enfance, l'immaturité physiologique et le développement neuropsychologique rapide accroît également le risque d'une trajectoire de développement inadaptée liée à l'exposition à des facteurs biologiques (malnutrition, infection, pollution, déshydratation, ...) pouvant conduire à l'apparition d'un trouble mental. Durant l'enfance, en plus de l'exposition à des facteurs biologiques, le développement du lien social conduit à l'apparition de nouveaux impact et l'exposition à un stress environnemental peut retarder l'atteinte d'étapes cognitives et émotionnelles cruciales et engendrer des pathologies mentales. À la suite d'une catastrophe naturelle, la prévalence d'un Syndrome de Stress Post Traumatique variait ainsi chez l'enfant, entre 15 à 30% (Alisic et al., 2014), et persistait au cours des 18 mois suivant. La période de l'adolescence est également une période charnière au cours de laquelle l'apparition de troubles psychiatriques culmine.

Source : Traduit de (109)

à l'apparition d'un trouble psychiatrique sont nombreux, d'autant plus lorsqu'ils sont graves, prolongés et surviennent tôt dans la vie de l'enfant. Ils ont des effets en cascades et sont susceptibles de supplanter les mécanismes de protection et de compromettre le développement psychologique sain (*fig. 63*) (109,115).

Ces modèles de stress-vulnérabilité expliquent en quoi l'éco-anxiété comme élément stressant chronique peut, chez certains individus, aboutir à des formes pathologiques. Cette relation entre l'« éco-anxiété » non pathologique et les formes pathologiques commence tout juste à être explorée en particulier dans le domaine psychiatrique. Et si des formes pathologiques de dépression ou de troubles anxieux comme définis dans le DSM-5 (*fig. 64*), ayant comme élément déclencheur le dérèglement climatique sont connues, avec des répercussions somatiques, le lien entre « éco-anxiété » et formes pathologiques nécessite une analyse contextuelle au cas par cas (114). En effet, il est souvent difficile de définir si la crise climatique est la cause de ces manifestations pathologiques chez un sujet « sain » ou s'il s'agit d'un élément aggravant une pathologie sous-jacente (114). Néanmoins de manière globale, l'éco-anxiété semble significativement associée à la survenue de troubles dépressifs et anxieux (113), de Syndrome de Stress Post Traumatique (SSPT) (114) et de Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) (110), tout particulièrement chez les enfants. Les personnes les plus à risque de souffrir de formes pathologiques sont les mêmes que pour l'éco-anxiété. On note ainsi un risque accru chez les individus directement impactés et les plus démunies (communautés indigènes, personnes sans domicile fixe ...) principalement des pays de l'hémisphère sud, et dans l'hémisphère nord le Portugal arrivait en tête (d'avantages soumis au feu et aux vagues de chaleur). Les études mettaient également en avant le fait que les femmes et les enfants/adolescents étaient davantage soumis à ces formes pathologiques et présentaient des niveaux de stress supérieurs lorsque sujets à un SSPT, qu'un homme adulte (112,113).

c) Caractéristiques chez l'enfant et limites actuelles des données sur l'écoanxiété

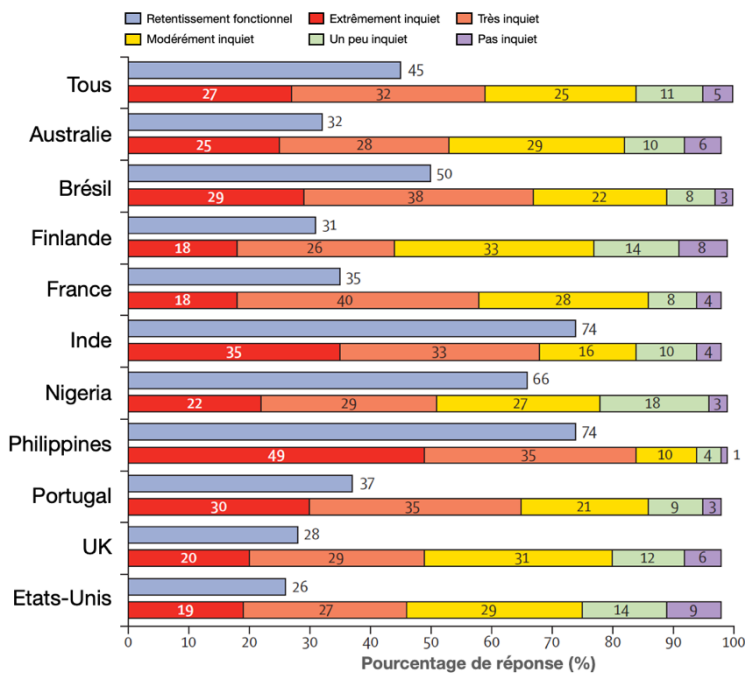


Figure 65 : Graphique représentant le ressenti de jeunes (16-25 ans) et l'impact sur leur vie quotidienne du changement climatique en fonction du pays

Étude déclarative menée sur 10000 personnes âgées de 16 à 25 ans dans 10 pays différents (1000 participants/pays).

Source : Traduit de (115)

adultes (114). Une étude déclarative montrait ainsi qu'à l'échelle planétaire, 59% des 16-25 ans interrogés se déclaraient « très » voir « extrêmement » inquiets face au dérèglement climatique et parmi ceux-ci, 45% déclaraient que ces pensées avaient des répercussions sur leur vie quotidienne (*fig. 65*) (115)... Une autre, menée en Australie sur 600 enfants de 10 à 14 ans révélait que 44% étaient inquiets du changement climatique et qu'un quart craignaient « que la fin du monde ne se produise avant d'être plus âgés » (108).

Ces données chez l'adolescent s'expliquent par le fait qu'ils grandissent et grandiront dans un monde davantage impacté par ce dérèglement climatique que les adultes et les personnes âgées (114) et/ou les discours pessimistes prédominant (108). Et contrairement aux enfants, le développement cognitif leur permet de prendre conscience de ces phénomènes parfois abstraits et de comprendre leurs causes et conséquences (109). Cette inquiétude accrue se traduit par un engagement « pro-climat » plus important (114) et par un sentiment de

Ce syndrome d'éco-anxiété, quelle que soit sa définition est un paramètre important à prendre en considération. Il s'agit d'une source psychologique préjudiciable chez les enfants et adolescents du monde entier en réponse à une menace à laquelle nous sommes indirectement confrontés (111). Et étant donné la hausse de la prise de conscience du changement climatique et la hausse des évènements climatiques extrêmes dans le monde, cette « éco-anxiété » est susceptible de s'accroître. Les adolescents semblent davantage touchés et présentent des niveaux de stress plus important que les

« trahison » des différentes réponses gouvernementales (115), d'autant plus que leur moyen d'action politique est limité (tab. 7). Afin de faire face à ces sentiments, trois stratégies d'adaptation ont été décrites :

- L'adaptation « centrée sur le problème », consistant à faire quelque chose en faveur du climat. Cette stratégie étant plus fréquemment à l'origine de troubles anxieux et dépressifs (108,111).
- L'adaptation « centrée sur les émotions », consistant à se débarrasser de ces émotions négatives comme le déni. Cette stratégie étant la plus fréquente chez les enfants et adolescents (108).
- L'adaptation « centrée sur le sens », consistant à trouver un sens à ce problème et générer des sentiments positifs comme de l'espoir. Il s'agit de la stratégie la plus efficace afin de faire face à cette menace (108,111).

	1	2	3	4	5	6
1. Inquietude à propos du changement climatique	-	-	-	-	-	-
2. Pensées négatives à propos du changement climatique	0,48	-	-	-	-	-
3. Croyance négative quand à une réponse gouvernementale	0,21	0,26	-	-	-	-
4. Se sentir « trahi » par les gouvernements	0,43	0,47	0,36	-	-	-
5. Se sentir « rassuré » par les gouvernements	0,01 (NS)	-0,04	-0,59	-0,02 (NS)	-	-
6. Retentissement fonctionnel	0,22	0,32	-0,1	0,25	0,21	-

Coefficient de corrélation (r). En **gras** les coefficients rapportés sont significatifs (p<0,001), NS = Non significatif

Tableau 7 : Tableau représentant les corrélations entre les différentes variables analysées dans la population des 16 – 25 ans

L'inquiétude vis-à-vis du changement climatique, les pensées négatives et le retentissement fonctionnel étaient tous corrélés entre eux, ainsi qu'au sentiment de trahison et de croyance négative quant aux réponses gouvernementales à cette crise. Le sentiment d'assurance quant à la réponse gouvernementale était faiblement mais significativement corrélé aux pensées négatives ce qui peut s'expliquer par le fait que même si on pense que la réponse politique est adéquate, un sentiment d'inquiétude peut être présent. Enfin des analyses supplémentaires ont été réalisées permettant de confirmer qu'indépendamment du niveau d'inquiétude, les personnes se sentant trahies par les gouvernements expérimentent d'avantages de pensées négatives.

Source : Traduit de (115)

Si ce phénomène est mondial, les pays exprimant le plus d'inquiétude se trouvent être les mêmes que ceux touchés par le dérèglement climatique (115). Or la majorité des études provient des pays de l'hémisphère nord et aucune n'évalue les niveaux d'anxiété en fonction des ethnies. De plus, la qualité et le design de la plupart des études ne permettent pas de tirer de conclusion quant au lien qui existe entre le dérèglement climatique et les sentiments d'anxiété et d'inquiétude (112,114). Tout ceci laisse présager que l'éco-anxiété pourrait être largement sous-estimée et pourrait bien s'aggraver au cours du XXI^{ème} siècle.

Ce tour d'horizon concernant le sujet d'actualité d' « éco-anxiété » nous montre à quel point, indépendamment d'une pathologie, le dérèglement climatique affecte mentalement les enfants. Et s'il s'agit d'une « réponse saine » en réponse à une « réalité stressante », cette réalité n'est pas près de s'arrêter. L'accroissement des événements extrêmes et l'accès à ces informations ne devraient qu'augmenter cette souffrance pouvant avoir des répercussions sur la vie quotidienne des individus. En conclusion, « ce que l'on sait, c'est que les jeunes ont tendance à être plus conscients des impacts du changement climatique que les adultes et les générations plus âgées (Gislason et al. 2021 ; Martin et al. 2021) et sont plus vulnérables aux impacts. » (111)

3. IMPACT SUR LA SANTÉ MENTALE : La pollution seule mise en cause ?

Si la prise de conscience du dérèglement climatique se jouant actuellement peut générer de l'anxiété et chez certaines personnes être à l'origine d'un trouble psychiatrique, les effets climatiques sont également susceptibles d'avoir des conséquences directes sur le développement cérébral de l'enfant qui s'échelonne sur un cycle long allant de la période *in utero* jusqu'à l'adolescence. Et les effets climatiques, susceptibles de perturber le bon développement, sont nombreux. On retrouve à nouveau les polluants atmosphériques dont les effets délétères ne sont plus à prouver, bien que les mécanismes pathologiques en cours ne soient pas toujours bien élucidés. Les fortes chaleurs semblent également concernées, et si elles ne sont pas à l'origine de pathologies semblent en aggraver certaines comme c'est le cas pour les crises épileptiques.

a) Pollution et troubles neurologiques, un lien bien établi ?

i. *Perturbation du développement cérébral au cours de la période prénatale*

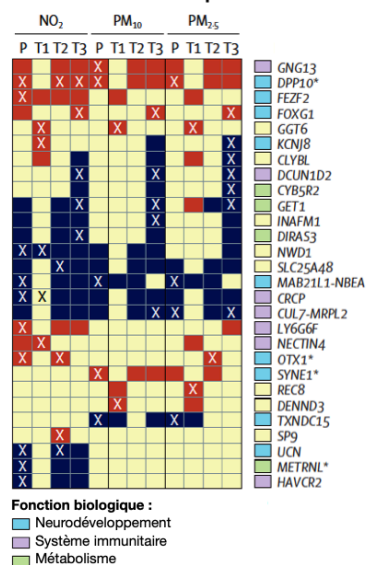
Comme énoncé précédemment, le développement du système nerveux commence très tôt durant la grossesse et se poursuit tout au long de l'enfance. Il nécessite un grand nombre de processus cellulaires sous influence génique, épigénétique, environnementale ... Et qui, combinés à l'immaturation des systèmes de métabolisation (*cf partie III*) et à une Barrière Hémato Encéphalique (B.H.E.) insuffisamment imperméable, accroît la pénétration des polluants et le risque de développement de pathologies par la suite. Les différents polluants inhalés par la femme enceinte peuvent gagner la circulation sanguine puis le placenta. Il s'agit d'un organe assurant le bon développement du fœtus, mais également d'une barrière filtrant les molécules pouvant entrer en contact avec ce dernier. Or, dans le cadre des polluants, il a été démontré que certaines molécules sont susceptibles de passer et d'affecter le développement neurologique (116,117). Il est néanmoins important de préciser que ces conséquences dépendent du moment de l'exposition et de la concentration en polluants. Dans les différentes études *in vivo*, ces données sont difficiles à déterminer précisément.

L'ozone est une des molécules les plus étudiées, une exposition prénatale pourrait entraîner des dommages permanents sur le cervelet et moduler les différents niveaux de neurotransmetteurs et de facteurs neurotrophiques cérébraux. Les études murines retrouvaient ainsi des niveaux accrus de facteurs neurotrophiques cérébraux dans le striatum et au contraire une diminution du facteur de croissance nerveux (GNF) dans l'hippocampe des souris exposées à l'ozone. Ces études retrouvaient aussi des lésions sur les neurones catécholaminergiques* (117,118) et des modifications concernant le noyau du tractus solitaire, un noyau sensoriel important (117). Les PM sont également concernées. Des données *in vivo* ont montré que l'exposition à de faibles doses de DEP au cours de la période prénatale était associée à une diminution dopaminergique au sein du noyau strié avec comme conséquence une activité locomotrice réduite et de manière plus générale, à une modulation métabolique des monoamines de différentes régions cérébrales (117). Les nanoparticules (N.P.) seraient également susceptibles de traverser la barrière placentaire sans induire de dommage sur celle-ci. Ainsi des NP de silices et de dioxydes de titane étaient retrouvées dans

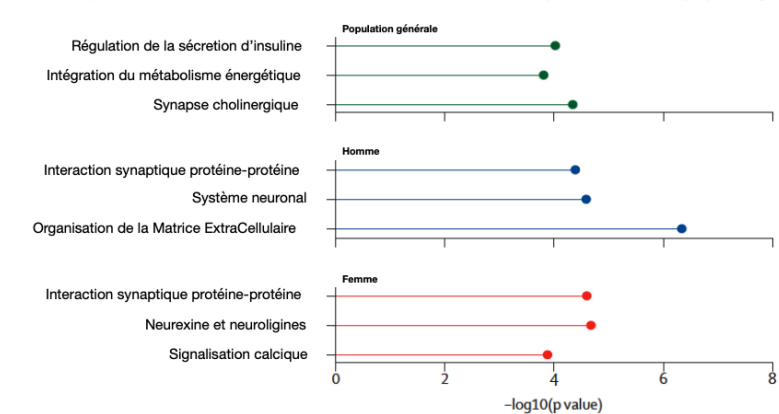
le cerveau du fœtus après l'injection intraveineuse chez des souris gravides (117). La toxicité cérébrale dépendant ensuite de la molécule en question. Enfin, l'exposition prénatale à des concentrations élevées d'HAP semble être associée à une diminution des performances cognitives à l'âge de 3 ans et à des altérations neuronales structurelles (117,120).

Associée à ces effets, la pollution atmosphérique est également responsable de modifications épigénétiques. Une méta-analyse s'est intéressée à la méthylation de l'ADN fœtal après une exposition à 3 polluants en fonction du trimestre d'exposition et des différences sexuelles. Les résultats montraient des différences de méthylation (DMP et DMR) quasiment exclusivement chez le garçon dans 13 gènes, dont 6 concernant le développement cérébral (fig. 66). D'autres résultats de cette étude retrouvaient comme fenêtre de susceptibilité aux PM₁₀ et PM_{2,5} chez les filles, principalement le troisième trimestre et chez les garçons principalement au cours du premier trimestre de grossesse (116).

A. Carte des DMR (Différentes Régions Méthylées) en fonction des polluants et de la fenêtre d'exposition



B. Correspondance des DMP (Différentes Positions Méthylées) avec les voies physiologiques



Légendes :

A. Les croix blanches indiquent une association significative détectée, la couleur rouge une association positive et bleu négative. P = Grossesse (Pregnancy), T1 = Premier Trimestre de grossesse, T2 = Deuxième Trimestre de grossesse, T3 = Troisième Trimestre de grossesse

B. Proportion de perturbations physiologiques à la naissance associées à l'exposition aux polluants parmi les 30 % de DMP significativement associées à au moins une issue à la naissance en fonction du sexe.

Figure 66 Graphique des DMR et DMP placentaires associées à l'exposition aux polluants atmosphériques durant la grossesse et conséquences sur les voies physiologiques en fonction du sexe

La plupart des méthylation de l'ADN les plus significatives étaient liées à l'exposition au NO₂ principalement au cours du premier trimestre de grossesse (A). Un grand nombre de gènes méthylés sont impliqués dans le neurodéveloppement. On observe une distinction en fonction du sexe avec des gènes parfois distincts touchés et dont le rôle dans les voies physiologiques n'est pas forcément le même (B). La plupart des gènes impliqués jouent un rôle dans le neurodéveloppement comme c'est le cas pour l'interaction synaptique protéine-protéine, ou pour l'organisation de la matrice extra-cellulaire jouant un rôle crucial dans les processus cellulaires de développement

Source : Traduit et adapté de (117)

Ces résultats semblent donc montrer qu'associés à des lésions cérébrales et à des effets directs sur les différentes zones cérébrales, les polluants par les modifications épigénétiques qu'ils impliquent peuvent moduler la croissance et le développement cérébral du fœtus à l'origine de retards neurodéveloppementaux, de troubles de l'attention et de l'apprentissage durant l'enfance (121).

ii. Pollution et lésions cérébrales durant l'enfance : voies d'expositions

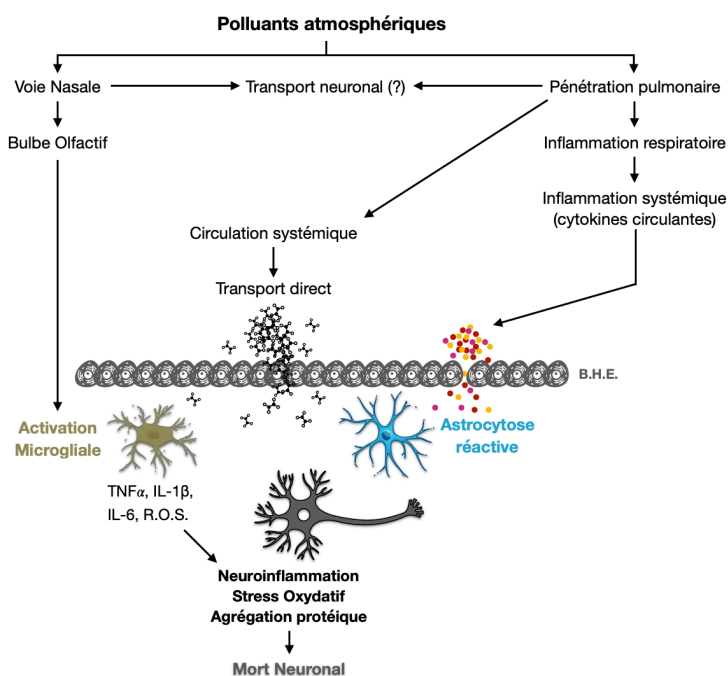


Figure 67 : Graphique des voies de pénétration des différents polluants et de leurs effets sur les cellules cérébrales

Source : Traduit et adapté de (117)

Durant l'enfance, l'exposition à la pollution est accrue chez l'enfant du fait d'une plus grande fréquence respiratoire, de système de détoxification insuffisant et du fait d'un temps passé en extérieur plus important que chez l'adulte. Les voies de pénétration des différents polluants varient en fonction des molécules impliquées, et font parfois l'objet de débat, néanmoins il en existe plusieurs bien décrites (fig. 67).

Il semblerait qu'une fois inhalées, en fonction de leurs tailles, les particules suffisamment petites peuvent atteindre les alvéoles pulmonaires puis la circulation sanguine en traversant la barrière alvéolo-capillaire et secondairement atteindre le cerveau après le passage de la BHE. Ce mécanisme est supporté par le fait que des particules sont retrouvées dans les capillaires humains et dans le parenchyme cérébral, notamment le cortex préfrontal après exposition à des particules fines (118,122). Néanmoins, les mécanismes de franchissement de

cette barrière font aujourd'hui l'objet de débat (diffusion passive, interaction adhésive, endocytose* faisant intervenir un récepteur cellulaire ...) (117).

Au niveau de la muqueuse nasale, les polluants peuvent également pénétrer directement au sein des neurones récepteurs du nerf olfactif ou du nerf trijumeau par différentes voies en fonction de la molécule. Cette voie fait suite à la découverte d'un gradient décroissant d'accumulation de métaux et de lésions tissulaires (entre la muqueuse nasale et le bulbe olfactif) chez le chien exposé à la pollution atmosphérique (117,118,122).

Enfin, de manière indirecte, les polluants atmosphériques peuvent être responsables de signaux pro-inflammatoires localisés donnant lieu à une réponse inflammatoire systémique qui pourrait être responsable de la neuropathologie par le biais des cytokines produites. Cette inflammation pourrait également faciliter la pénétration des particules fines en détériorant les barrières encéphaliques, olfactives ou pulmonaires (117,118).

iii. Pollution et lésions cérébrales durant l'enfance : mécanismes physiopathologiques

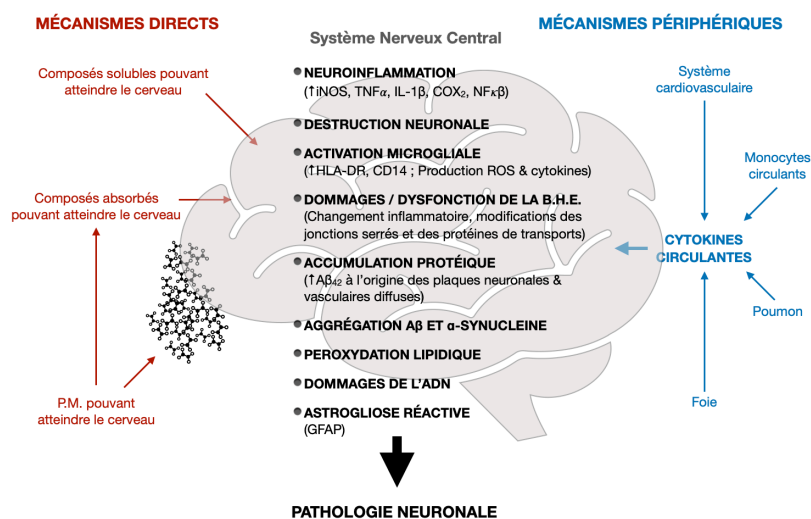
L'exposition aux divers polluants, quelle que soit la voie, aboutit à un état inflammatoire systémique. Des études post mortem chez des adolescents vivant à Mexico en comparaison à d'autres villes moins polluées retrouvaient des niveaux plus élevés de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , COX2, TNF- α ...) conduisant à l'activation endothéliale cérébrale (caractérisée par une hausse d'ICAM et VCAM, molécules d'adhésions intracellulaires et vasculaires) et un recrutement de monocytes témoins d'une inflammation au niveau du bulbe olfactif, du cortex frontal, de la substance noire et du nerf vague (122). D'autres études ont corroboré ce lien (117,118), et l'analyse de tissus parenchymateux d'enfants et de jeunes adultes fortement exposés présentait des monocytes infiltrants, l'activation de cellules microgliales*, une accumulation de protéines A β (à l'origine des plaques amyloïdes que l'on retrouve dans la maladie d'Alzheimer), des lésions des neurones et de la BHE (118). Les lésions de la BHE sont la résultante de modifications de l'intégrité des cellules endothéliales et des jonctions serrées en réponse à la hausse des cytokines pro-inflammatoires ainsi que des dommages oxydatifs induits par les espèces radicalaires de l'oxygène (ROS). Ces lésions

facilitent l'infiltration des cellules de l'immunité périphérique (monocytes, leucocytes ...) et des différents polluants, conduisant à des lésions du système nerveux (117). Cette inflammation systémique est une cause majeure de neuroinflammation et de toxicité cérébrale dont le lien causal avec l'apparition des maladies neurodégénératives est de plus en plus décrit. Associé à ces effets communs, de manière plus spécifique, il a été démontré que les PM_{2,5} étaient susceptibles d'activer l'axe hypothalamo-hypophysaire conduisant à l'augmentation des taux de cortisol, majorant ainsi l'inflammation (122). Les PM et l'ozone étaient également susceptibles de moduler l'expression de gènes vasorégulateurs au niveau cérébral (118). Et l'exposition aux DEP était associée à des altérations épigénétiques conduisant à la hausse de l'expression du gène COX-2 (117).

Concernant la neurotoxicité des polluants, plusieurs mécanismes à l'échelle cellulaire semblent incriminés. Du fait de leur petite taille, les particules fines et ultrafines peuvent traverser directement les barrières cellulaires et se retrouver au sein des cellules et peuvent interagir avec les organites cellulaires (ADN du noyau, mitochondrie, Réticulum Endoplasmique (R.E.), ...). La plupart des polluants (O₃, NO₂, SO₂, PM, ...) sont des particules oxydantes capables d'engendrer un stress oxydatif pouvant être toxique pour la cellule. Il a ainsi été démontré que les PM interagissent directement avec la mitochondrie, perturbant la chaîne de transport d'électrons mitochondriaux à l'origine d'une production accrue de ROS tel que l'ion superoxyde. De plus, les polluants perturbent la perméabilité membranaire de la mitochondrie et du RE entraînant la libération des ROS et de facteurs proapoptotiques* dans le cytosol. Ces espèces radicalaires proviennent du métabolisme normal de l'oxygène d'une cellule, ce sont des espèces importantes en faible quantité pour la défense cellulaire. Mais si le stress oxydatif induit est supérieur aux défenses antioxydantes, la cellule rentre dans un mécanisme de mort cellulaire par apoptose ou nécrose. Or du fait d'une activité cellulaire intense, et du faible nombre d'enzymes antioxydantes, le cerveau est particulièrement vulnérable à ce stress (117). Les polluants sont également susceptibles d'induire des dommages sur l'ADN cellulaire pouvant aboutir là encore à la mort cellulaire ou à des modifications géniques contribuant au vieillissement cellulaire. La plupart du temps l'effet neurotoxique est le résultat de différents mécanismes. Ainsi concernant les DEP, l'effet toxique sur les neurones dopaminergiques est à la fois lié à l'effet direct du polluant et indirect

par la libération de médiateurs inflammatoires et des ROS par les cellules microgliales activées (117).

De manière générale, les effets neuronaux induits par la pollution atmosphérique sont extrêmement larges et variés et, quel que soit le type de cellules endothéliales, neuronales ou gliales étudiées, toutes se trouvent être la cible des effets toxiques d'un ou de plusieurs polluants (fig. 68) (117). Les cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes, épendymocytes et microglies) sont des cellules cérébrales responsables du maintien de l'homéostasie*, étant donné que le cerveau est normalement dépourvu de cellules de l'immunité périphérique (monocytes, leucocytes ...). En réponse à ces dommages cellulaires et à la pénétration des polluants, ces cellules vont être activées entraînant la production et la libération de facteurs inflammatoires (chimiokines, cytokines, ROS ...) aggravant la toxicité cérébrale si la réponse est excessive. Que ce soit les DEP, les LPS ou les PM, tous ont montré une capacité *in vitro* à



La pollution atmosphérique impacte le cerveau via de nombreuses voies

La pollution atmosphérique est un mélange complexe de molécules responsable de diverses pathologies du SNC via différents mécanismes. Ces effets sont catégorisés en 4 grands groupes : 1. L'inflammation systémique, 2. Les PM, 3. Les composés absorbés et 4. L'ozone. Si certains effets sont attribués à un composant spécifique, une seule voie pathologique responsable des dommages cérébraux n'est toujours pas identifiée. Du fait de la nature complexe de l'interaction avec ces toxines environnementales, il est très probable que la pathologie est liée à une interaction synergique de nombreuses voies listées ici.

Figure 68 : Graphique représentant les différentes voies pathologiques sur le Système Nerveux Central (SNC) de la pollution atmosphérique

La pollution atmosphérique est un mélange complexe de molécules responsable de diverses pathologies du SNC via différents mécanismes. Ces effets sont catégorisés en 4 grands groupes : 1. L'inflammation systémique, 2. Les P.M., 3. Les composés absorbés et 4. L'ozone. Si certains effets sont attribués à un composant spécifique, une seule voie pathologique responsable des dommages cérébraux n'est toujours pas identifiée. Du fait de la nature complexe de l'interaction avec ces toxines environnementales, il est très probable que la pathologie est liée à une interaction synergique de nombreuses voies listées ici.

Source : Traduit et adapté de (118)

activer les cellules immunitaires cérébrales, les cellules microgliales (117,118). Cette activation des astrocytes et de la microglie est une caractéristique classique des maladies neurodégénératives sans savoir si elle joue un rôle dans la pathologie ou si elles sont les conséquences des dommages cérébraux. Les études *in vitro* d'exposition cellulaire à des DEP ont montré une toxicité des neurones dopaminergiques ne

survenant qu'en présence des cellules microgliales réactives et le mécanisme faisait intervenir la production de ROS (118). Ainsi bien que permettant le maintien de l'homéostasie, l'activation chronique de la microglie et de manière générale des cellules gliales est à l'origine d'une libération de facteurs pro-inflammatoires et d'espèces radicalaires pouvant contribuer à la pathogenèse des maladies neurodégénératives telles qu'Alzheimer ou Parkinson.

iv. Pollution durant l'enfance : conséquences cliniques d'une exposition chronique

Si le mécanisme toxique n'est pas toujours compris, les différentes études *in vivo* chez l'animal ou les études post mortem chez l'enfant et le jeune adulte soulignent les effets constants retrouvés à la suite d'une exposition chronique à la pollution. Au niveau cellulaire, on retrouve la présence d'une neuroinflammation, d'une microglie réactive, un dysfonctionnement mitochondrial associé à la présence de ROS, des dommages de l'ADN dans le bulbe olfactif, le cortex et l'hippocampe (chiens exposés) (117,118). Une agrégation protéique diffuse sous forme de plaques amyloïdes était fréquemment retrouvée, y compris chez le jeune adulte suggérant une neurodégénérescence précoce. Ces effets sont susceptibles de s'accumuler tout au long de la vie d'un individu avant d'aboutir à une neuropathologie, et du fait d'un développement important durant les premières années de vie, les effets de la pollution durant l'enfance ont des conséquences désastreuses plus tard dans leur vie (117,118). À l'échelle cérébrale, les études mettent en évidence des lésions et une destruction de neurones aboutissant à des dommages structurels mesurés par la perte de substance blanche par IRM dans le cortex préfrontal et la mort de neurones dopaminergiques dans le locus Niger (base de la physiologie de Parkinson) (117,118). Des études basées sur l'IRM ont confirmé ce lien et ont mis en évidence que le fait de vivre dans une zone rurale où les taux de pollutions sont plus faibles était associé à « un plus grand volume de matière grise dans le Cortex Cingulaire Antérieur et le Cortex Préfrontal Dorsolatéral » à l'âge 15 ans (122). De manière générale, l'exposition à la pollution (extérieure, mais aussi intérieure) était associée à une diminution des performances scolaires et à un développement cognitif plus lent (117,120,122).

Si les causes des troubles du spectre autistique ne sont aujourd'hui pas pleinement élucidées, des facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués. Une centaine de modifications

génétiques ont été identifiées, pouvant contribuer au développement de la maladie (119,123). L'exposition environnementale semble jouer un grand rôle lors du neurodéveloppement et de nombreuses études ont ainsi mis en évidence une association entre exposition à la pollution et TSA ou un autre trouble du neurodéveloppement, le TDAH bien que l'association avec ce dernier soit plus discutée (117,119–121). L'adolescence est une période importante au cours de laquelle le neurodéveloppement est très important et où la plasticité cérébrale joue un rôle prépondérant. C'est pourquoi de nombreuses pathologies psychiatriques commencent à survenir à cet âge-là (124). C'est notamment le cas de la schizophrénie, dont la pollution atmosphérique et ces conséquences biologiques notamment sur les neurones dopaminergiques pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse (117,122).

Il s'agit également d'une période où le risque de suicide est important, et une étude (n=20000 suicides) a montré que l'exposition aux PM₁₀ était associée à une hausse de près de 45% du risque de suicide chez les 5-14 ans (122). Ces résultats étaient confirmés dans une méta-analyse montrant une hausse du risque dans la population générale associée au NO₂ et potentiellement au PM (*tab. 8*). Les résultats n'étant pas significatifs pour d'autres polluants (125).

Variables	Nb d'études inclus dans ces résultats	RR	IC 95%	P-Value
Température (°C)	25	1,09	(1,06 - 1,13)	< 0,0001
PM _{2,5} (µg/m ³)	7	1,02	(1,00 - 1,05)	0,098
PM ₁₀ (µg/m ³)	7	1,01	(1,00 - 1,03)	0,054
O ₃ (ppb)	5	1,02	(0,96 - 1,10)	0,491
SO ₂ (ppb)	5	1,02	(1,00 - 1,04)	0,222
NO₂ (ppb)	6	1,03	(1,00 - 1,07)	0,041
CO (ppm)	4	1,02	(0,95 - 1,08)	0,631

RR pour chaque hausse de : 7,1°C pour la T°C ; 7,3 µg/m³ pour PM₁₀, 13,1 µg/m³ pour PM_{2,5}, 21,3 ppb pour O₃, 3,7 ppb pour SO₂ et 1,4 ppm pour CO

Tableau 8 : Tableau du risque relatif (RR) de suicide associé à une hausse des températures et de la teneur en polluants atmosphériques

Donnée issue d'une méta analyse sur le sujet. Si le résultat de la température sur les suicides est bien démontré, l'impact de la pollution est moins flagrant. Cependant du fait du faible nombre d'études inclus, les résultats positifs ou négatifs sont à interpréter avec précaution.

Source : Traduit de (125)

Encore une fois si la pollution est associée à ces pathologies, elle demeure seulement une cause parmi d'autres, d'autant que la physiopathologie n'est pas pleinement élucidée. Il est difficile de tirer des conclusions de ces études étant donné le manque de standardisation provenant notamment de l'hétérogénéité des mesures d'exposition. Et du fait du caractère multifactoriel de ces pathologies, l'interprétation et la comparaison des résultats entre différentes études sont épineuses. Néanmoins, le caractère délétère de la pollution sur le neurodéveloppement et son implication dans des pathologies psychiatriques et neurologiques ne semble faire aucun doute.

b) L'impact de la chaleur sur la santé mentale

i. Épilepsie : une hausse dépendante de la température ?

Si la pollution est un paramètre bien étudié, l'impact de la hausse des températures sur la santé mentale n'est quant à lui qu'insuffisamment pris en compte. Et pourtant certaines études soulignent un lien certain avec certaines pathologies à commencer par la hausse de l'épilepsie.

L'hypothèse d'un lien entre thermorégulation et crise épileptique découle initialement du lien existant entre les deux lors d'un syndrome génétique d'épilepsie appelé le syndrome de Dravet ainsi que lors des crises fébriles survenant chez l'enfant. Ces deux exemples témoignent du lien physiologique existant entre thermorégulation et crise épileptique. Concernant le syndrome de Dravet, il s'agit d'une maladie neurogénétique à l'origine de crises convulsives fréquentes de différents aspects (allant de la simple absence à la crise clonique ou plus rarement myoclonique généralisée voir à un état de mal épileptique*) survenant avant l'âge de 15 mois et en l'absence de lésions épileptogènes et d'infections. Ces crises sont favorisées par les variations de température, liées à un état fébrile ou à l'immersion dans un bain par exemple, un exercice physique (126,127) ... Associée à ce syndrome, la crise fébrile concerne 2 à 5% des enfants de moins de 5 ans, y compris en l'absence de facteurs déclencheurs autres que la température corporelle. Ainsi la température semble jouer un rôle sur l'excitabilité neuronale et la survenue de crises épileptiques. De manière bilatérale, la crise convulsive peut impacter les neurones impliqués dans la thermorégulation. Ce lien entre

température et convulsion est bien établi et confirmé sur les modèles animaliers, bien que la physiologie ne soit pas pleinement comprise (126,128). Et il est d'autant primordial de les prendre en charge étant donné que chaque crise prolongée et/ou complexe majore le risque futur de développer une épilepsie (128,129). Il a ainsi été démontré que l'exposition à 30 minutes d'hyperthermie (39°C comparés à 35°C) quotidienne chez des rats de 10 jours augmente l'épileptogénicité* et les séquelles neurologiques résultant du mal épileptique (126).

Il a été démontré que la hausse des températures corporelles pouvait favoriser l'excitabilité neuronale en particulier dans le lobe temporal (impliquée dans 6 cas sur 10 d'épilepsie) (130). Concernant la physiologie du syndrome de Dravet, une mutation du gène SCN1A, codant pour un canal ionique sensible à la chaleur (Nav1.1), est retrouvée chez 85% des patients. Ce gène défectueux serait ainsi responsable des symptômes. D'autres gènes peuvent toutefois également être impliqués (126,127). Ces canaux ioniques sensibles à la température (appelés TRP) jouent un rôle majeur dans la thermorégulation. Ils sont stimulés en réponse à une modification bien spécifique des températures : les canaux thermosensibles TRPM8 sont ainsi activés à +15°C, TRPA1 à +17°C et TRPV1 à +40°C. L'ouverture de ces canaux ioniques en réponse à la température influence les neurones excitateurs et inhibiteurs pouvant expliquer l'apparition de crise épileptique (126). De manière similaire, dans le cas des crises fébriles, il existe des facteurs génétiques et structurels du cerveau en développement qui pourraient expliquer l'apparition de ces crises, bien que les expérimentations animales montrent que les variations de température seules pourraient déclencher des crises fébriles chez les personnes sensibles. L'activation du système immunitaire et notamment la production de cytokines IL-1 β et TNF- α ainsi que l'alcalose résultant de l'hyperventilation pouvant survenir durant la crise sont également des facteurs favorisant l'excitabilité neuronale (126). Bien que la physiopathologie de ce type de crise reste controversée, elle implique probablement de multiples facteurs parmi ceux cités.

Si l'effet du dérèglement climatique sur l'épilepsie n'a pas été directement évalué de manière systématique, les données semblent indiquer qu'il y aura des conséquences sur cette pathologie. Seule une étude retrouvait de manière paradoxale une association inverse entre hausse des températures et crise épileptique, bien que la méthodologie de l'étude soit discutable (130). Les crises épileptiques liées au syndrome de Dravet augmentent et la

mortalité avec elle au cours des vagues de chaleur (131,132). Les données concernant le risque de mort subite et inattendue liée à l'épilepsie (SUDEP) bien que pas systématiquement significatif semblaient aggravées par le dérèglement climatique (126). Les facteurs météorologiques comme la température, l'humidité ainsi que la pression atmosphérique peuvent être des facteurs déclencheurs d'une crise en agissant de manière directe sur la physiologie comme c'est le cas de la température ou indirectement par la fatigue, le stress, le manque de sommeil ... Néanmoins, ces données nécessitent d'être approfondies, mais le lien entre température et épilepsie rend le lien plausible avec d'autres facteurs météorologiques (126). D'autant que l'humidité associée aux fortes chaleurs est susceptible d'outrepasser le système de thermorégulation en diminuant notre mécanisme de refroidissement par transpiration (133). Du fait de la complexité de la physiologie d'une crise épileptique, de nombreux paramètres entrent en jeu et les conséquences indirectes du dérèglement climatique et des événements climatiques extrêmes sont tout aussi importantes à prendre en considération. Le stress émotionnel est à l'origine du déclenchement d'une crise dans près de 80% des cas (126). La fatigue, le manque de sommeil, les troubles de l'humeur ou des syndromes de stress post-traumatique sont autant de facteurs communs pouvant déclencher et aggraver les crises épileptiques et leurs impacts neurologiques délétères (120,126). Ainsi de manière quasi certaine, le dérèglement climatique d'une manière ou d'une autre devrait accroître la prévalence et la gravité de cette pathologie.

ii. Suicide et chaleur : un lien plus fort que la pollution ?

Comme on a déjà pu en parler, le dérèglement climatique semble accentuer le taux de suicide en particulier chez les adolescents pour lesquels il s'agit de la 2^{ème} cause de mortalité. Si la pollution joue un rôle, de manière bien plus étayée, la chaleur est un facteur prépondérant dans la population générale (*tab. 8*) (125,134–136). De manière similaire, une étude rétrospective (n= 502000) conduite en France sur la population générale a montré la relation en « U » existant entre température et risque relatif de suicide. Le risque de suicide est accru pour les températures froides et augmente de manière quasi linéaire au-delà de 20°C (137).

La physiologie du suicide est complexe et dépend de paramètres sociaux, biologiques et environnementaux. Et si les facteurs socioéconomiques contribuent davantage aux taux de

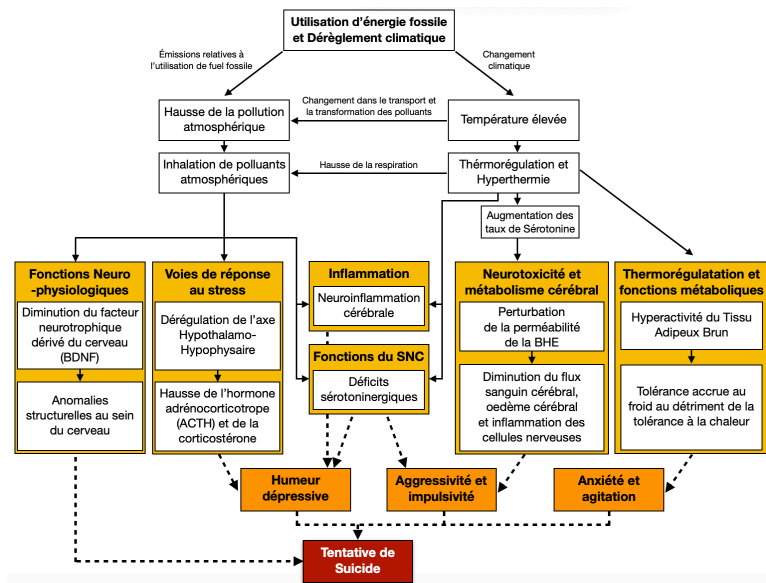


Figure 69 : Graphique des différentes voies physiopathologiques liées à la pollution et à la hausse des températures impliquées dans une tentative de suicide

Source : Traduit et adapté de (125)

qui peuvent être associés à une tentative de suicide (fig. 69) (125). Des études ont ainsi démontré la diminution des taux de sérotonine en réponse à une hausse des températures. La modification des interactions sociales lors de vagues de chaleur est également un élément clé pouvant expliquer le passage à l'acte (137).

iii. Stress thermique : étiologie de pathologie ou facteur aggravant ?

Les chaleurs extrêmes sont également très à risque lors d'une exposition *in utero*. L'exposition la plus à risque étant la semaine avant la délivrance, bien que, quel que soit le moment d'exposition, des risques ont été mis en évidence. Naissance préterme, faible poids à la naissance, malformations congénitales ou encore anomalies du tube neural ... Quel que soit le résultat, les conséquences sont bien souvent à risque de troubles neurocognitifs ou neuropsychiatriques accrus. Il est à noter que lors d'évènements climatiques extrêmes comme un épisode de vague de chaleur, le stress maternel a également des conséquences sur le fœtus en développement (120).

De manière moins consistante, les migraines et céphalées pourraient également être impliquées. Une étude (n=7054 cas) retrouvait que chaque hausse de 5°C des températures

24h précédant l'hospitalisation était à l'origine d'une augmentation de 7,5% des céphalées sévères requérant l'hospitalisation. Une autre étude retrouvait des résultats similaires concernant le déclenchement d'une crise migraineuse (130). Ces résultats sont cohérents avec le fait que les fortes chaleurs sont susceptibles de provoquer une vasodilatation à l'origine de la crise migraineuse, et que la déshydratation susceptible de survenir peut-être responsable de céphalées.

Associées à ces conséquences directes, de nombreuses pathologies neurologiques sont aggravées par la chaleur. La hausse des températures semble exacerber les symptômes de patients souffrant de trouble neurologique comme l'agitation et l'irritabilité, les hallucinations, les troubles du sommeil, l'anxiété et la dépression (126,130,131) ... Concernant les troubles du sommeil, il s'agit d'un facteur de comorbidités souvent associé aux troubles de l'humeur et dans le syndrome de stress post-traumatique. Une étude américaine basée sur l'auto-déclaration rapportait pour chaque hausse d'un degré Celsius une hausse de 3 nuits insuffisantes pour 100 personnes par mois (126).

Ainsi il faut garder à l'esprit qu'indépendamment d'un impact direct sur la santé, la chaleur et les événements extrêmes qui lui sont associés, du fait de leurs conséquences socio-économiques, sont susceptibles d'aggraver tous les troubles neuropsychiatriques, augmentant la morbi mortalité en particulier chez l'enfant rendu plus vulnérable par le développement cérébral en cours le rend plus vulnérable.

Du fait d'un grand nombre d'études sur le sujet, on sait aujourd'hui que la pollution est à l'origine d'effets toxiques sur le cerveau et d'une neurodégénérescence précoce. Cette toxicité sur le système nerveux en développement à des conséquences délétères précoces et semble associée à un grand nombre de troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques. La hausse des températures est un paramètre bien moins étudié et ses effets sur le système nerveux bien moins compris, bien que le lien entre thermorégulation et survenue de certaines crises épileptiques ne font aucun doute. Son implication dans le suicide ou dans d'autres pathologies en tant que facteur déclencheur ou facteur aggravant demande à être approfondie. Néanmoins, il ne fait aucun doute que la hausse de ces deux paramètres aura un impact certain sur la santé des enfants.

PARTIE V : INFLUENCE DU DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE SUR LES TROUBLES CARDIOVASCULAIRES ET RÉNAUX : L'EXEMPLE DU *COUP DE CHALEUR*

L'impact le plus certain du dérèglement climatique chez l'enfant est probablement celui dont on peut déjà observer les conséquences. Chaque année, les fortes températures et les épisodes caniculaires sont responsables de décès suite à ce que l'on appelle un *coup de chaleur*. Entre 2014 et 2022, 33 000 décès sont imputables uniquement à la chaleur en France durant la période estivale. Et si la mortalité est plus importante durant les vagues de chaleur, 72% de ces décès surviennent en dehors de ces épisodes de températures extrêmes (138). Ainsi bien que la mortalité soit plus faible, chaque hausse future d'un degré des températures journalières accentuera ce risque. Et cette hausse s'observe déjà, quelle que soit la région du monde puisque ce taux a augmenté chez les plus de 65 ans de 85% entre la période 2000-2004 et 2017-2021. Et cet accroissement n'est pas près de s'inverser (139). Les prévisions évoquent une évolution mondiale de la surmortalité liée aux vagues de chaleur, avec des variations locales, dépendant des scénarios d'émission de GES et de l'adaptation physiologique des populations. (140) D'ici 2100, entre la moitié et les trois quarts de la population mondiale pourraient être confrontés à des conditions climatiques (température et humidité) dépassant le seuil mortel pendant plus de 20 jours/an. (141) Les régions tropicales (Brésil, Colombie, Philippines ...) subiront la plus grande hausse de mortalité du fait d'une plus grande durée d'exposition, une humidité relative plus importante menaçant de compromettre la physiologie thermorégulatrice. (140,141) Si la mortalité concerne principalement les personnes âgées, les nourrissons et les enfants y sont également très sensibles. Outre ces effets directs, les fortes températures sont également à risque d'exacerber bon nombre de pathologies chez l'enfant. Le réchauffement climatique représente donc un risque bien réel sur la fonction cardiométabolique du corps humain.

Les résultats de la méta-analyse sont sans équivoque, il s'agit d'un des impacts les plus décrits. Sur les 94 études retenues, 22 citent l'impact sur la santé cardiovasculaire (19), 17 citent les facteurs météorologiques comme la température et l'humidité et leur association avec le risque d'AVC, d'infarctus du myocarde, de choc cardiogénique pouvant survenir à la suite d'une déshydratation massive ... 6 études, la qualité de l'air comme facteur potentiellement

associé à certains évènements cardiovasculaires, et une s'intéresse aux évènements climatiques extrêmes et cite l'association entre sécheresse et évènements cardiovasculaires comme significative.

Dans un premier temps, on fera un point sur les facteurs physiologiques des enfants expliquant le plus grand risque de déshydratation ainsi que les mécanismes impliqués dans la thermorégulation qui lors d'un épisode de forte chaleur peuvent être dépassés conduisant au syndrome du coup de chaleur. Phénomène très bien décrit dans la littérature que l'on abordera dans la partie suivante avec ses conséquences sur le rein et de manière plus générale l'impact des températures sur des pathologies cardio-rénales. Enfin, on terminera par les connaissances actuelles sur les conséquences d'une exposition précoce à la pollution. Car si les données sont moins probantes que pour la santé respiratoire, il semble y avoir des preuves d'un potentiel lien entre troubles cardiométaboliques et pollution atmosphérique.

1. PHYSIOLOGIE CARDIAQUE ET THERMORÉGULATION : Une susceptibilité dépendant de l'âge ?

Afin de mieux comprendre la mortalité inhérente à la chaleur chez les nourrissons, ainsi que les troubles cardiaques susceptibles d'être induits par la pollution, il nous faut évoquer les différentes phases du développement cardiaque et rénal. De cette morphogénèse dépend la physiologie cardiovasculaire expliquant en quoi la thermorégulation infantile est différente de celle de l'adulte et comment celle-ci peut devenir insuffisante pour maintenir l'homéostasie* thermique corporelle.

a) Cardiogenèse et période de susceptibilité

Le système cardiovasculaire est à la base du fonctionnement du corps humain, permettant l'apport nécessaire en oxygène et nutriments aux cellules et organes du corps. Par nécessité, la formation du cœur (cardiogenèse) est ainsi l'un des premiers éléments de l'embryogenèse, débutant lors de la deuxième semaine de vie intra-utérine lors de la gastrulation (142). Après

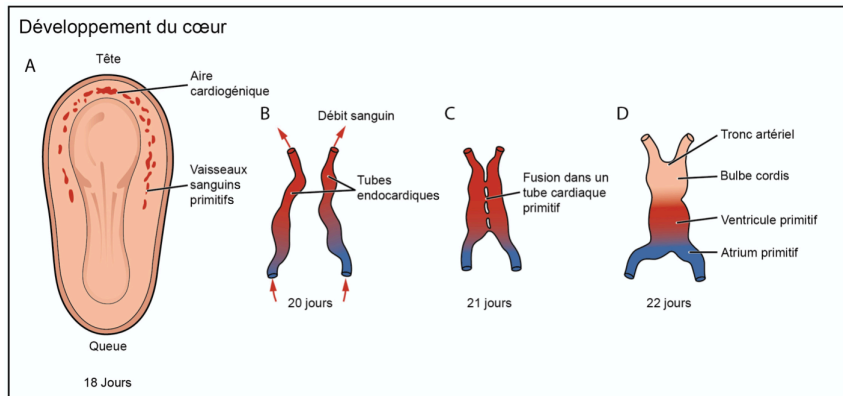


Figure 70 : Schéma de la cardiogénèse : formation du cœur à partir d'une structure tubulaire

Formation de la structure cardiaque primitive après fusion des deux tubes endocardiques qui formeront l'axe droit et gauche du cœur. Par la suite la séparation et la formation des septa du cœur donnera naissance aux 4 cavités et valves cardiaques (oreillettes et ventricules droit et gauche).

Source : Figure 3. The developmental stages of a human heart beginning with the... [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/The-developmental-stages-of-a-human-heart-beginning-with-the-fusion-of-two-endocardial_fig3_320386745

sont les éléments primitifs clés de la latéralisation de l'embryon (cœur droit / cœur gauche) dont la perturbation occasionne les malformations les plus graves (142). À partir de la troisième semaine de vie, et malgré l'immaturation du système en développement, le cœur embryonnaire commence à battre et assurer une fonction vitale pour le développement des autres organes. Après cette formation initiale des structures cardiaques a lieu une seconde phase de prolifération et différenciation cellulaire supplémentaire. Ces cellules viennent s'ajouter au pôle artériel et veineux, sous l'impulsion de facteurs de croissance, de transcriptions géniques, hémodynamiques (comme l'hypoxie) et métaboliques. L'angiogenèse de ce plexus vasculaire aboutit à la formation des cellules musculaires lisses vasculaires avec des différences entre le pôle artériel et veineux. C'est le cas de l'épaisseur des cellules, conditionnant les résistances vasculaires, qui est définie à cette période, mais peut être modulée au début de la vie du nourrisson. Un grand nombre de malformations proviennent de cette seconde étape, plus tardive dans l'embryogenèse (22).

La période la plus critique du développement cardiaque a lieu entre la 2^{ème} et la 8^{ème} semaine de vie intra-utérine, correspondant à la période de formation du cœur. Les malformations congénitales cardiaques représentent entre 1/8000 à 5/1000 naissances et sont graves pour un tiers d'entre elles. La plupart ont lieu au niveau du pôle artériel avec des anomalies ciblant

une série de prolifération et différenciation cellulaire, les cellules du mésoderme splanchnique antérieur donnent naissance à deux structures tubulaires dont la fusion aboutira à la formation des quatre cavités myocardiques après formation d'une boucle et septation interne (fig. 70) (22). Ces processus

la communication intracardiaque ou le développement du plexus vasculaire artériel (cardiopathies conotruncales* et anomalies de la transposition des gros vaisseaux). Après la naissance, on assiste à un grand nombre de changements : dans la distribution sanguine tout d'abord avec la fermeture du foramen ovale* et du canal artériel*, mais aussi fonctionnels avec la diminution des résistances vasculaires pulmonaires entraînant la hausse du flux sanguin pulmonaire et atrial gauche, et l'augmentation des résistances systémiques (22). Ainsi toute anomalie liée à une exposition *in utero* ne se manifeste bien souvent qu'au cours de la période néonatale. Si un certain nombre d'études suggèrent un lien entre pollution atmosphérique et anomalies congénitales, la proportion de ces malformations demeure inconnue. Une étude américaine (Ritz et al., 2002) rapportait ainsi une hausse de la communication interventriculaire, d'anomalies de l'aorte et des valves associées à une exposition au CO au cours du 2^{ème} mois de grossesse (22).

b) Morphogénèse rénale et période de susceptibilité

En parallèle de la formation du cœur se développe le rein. À partir de la 4^{ème} semaine de gestation, une structure dérivant du mésoblaste intermédiaire se forme, c'est le cordon néphrogène (*fig. 71*). Cette structure se différenciera progressivement pour donner

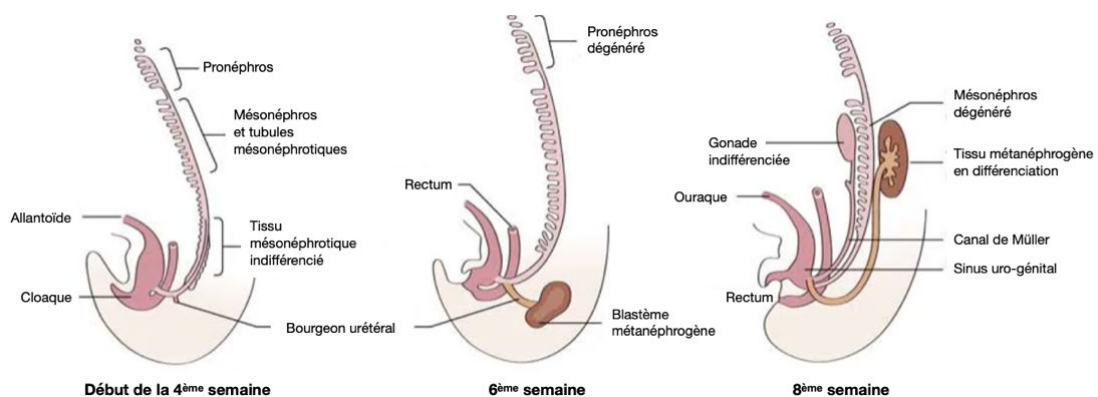


Figure 71 : Schéma du développement du blastème métanéphrogène depuis le bourgeon urétéral

Le cordon néphrogène est divisé en trois parties : la partie la plus crâniale le pronéphros, le mésonéphros et le tissu mésonéphrotique à partir duquel émerge le bourgeon urétéral à la base de la formation du rein. L'ébauche de rein, initialement situé à proximité des ébauches uro-génitales, va migrer vers la partie crâniale entre la 6^{ème} et la 9^{ème} semaine de gestation pour se coller à la glande surrénale. Cette migration entraînera la création de nouveaux vaisseaux sanguins provenant de l'aorte qui formeront plus tard les artères rénales (DFGSM 2-3 Reins et voies urinaires – Appareil génital masculin, Elsevier).

Source : Traduit de Tanagho EA, Nguyen HT. Chapter 2. Embryology of the Genitourinary System - Illustration 2.1 [Internet]. 2013 [cité 30 oct 2024]. Disponible sur : accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=56940258

différentes structures de l'arbre urinaire et de l'appareil génital. Dans le cadre du rein, la partie la plus caudale (appelée « mésonéphros ») donne naissance au bourgeon urétéral au cours de la 5^{ème} semaine. Les cellules mésenchymateuses au contact avec le bourgeon urétéral formeront un blastème métanéphrogénique puis un néphron (*fig. 72*). Ce processus se répètera pour aboutir in fine à la formation de 1,5 million de néphrons et 12 générations de ramifications vers la fin du 5^{ème} mois de grossesse (22).

Du fait du développement continu des néphrons et des divisions nombreuses de l'arbre urinaire, la période critique de susceptibilité se trouve prolongée. Néanmoins à la naissance, le nombre de néphrons n'augmente plus et la maturation du rein survient rapidement, au cours de la deuxième année de vie. Ainsi il n'y a quasiment pas de fenêtre critique après la naissance. Les expositions précoces au cours de l'embryogenèse ont tendance à être à l'origine de malformations structurelles et fonctionnelles plus graves, bien que cela dépende

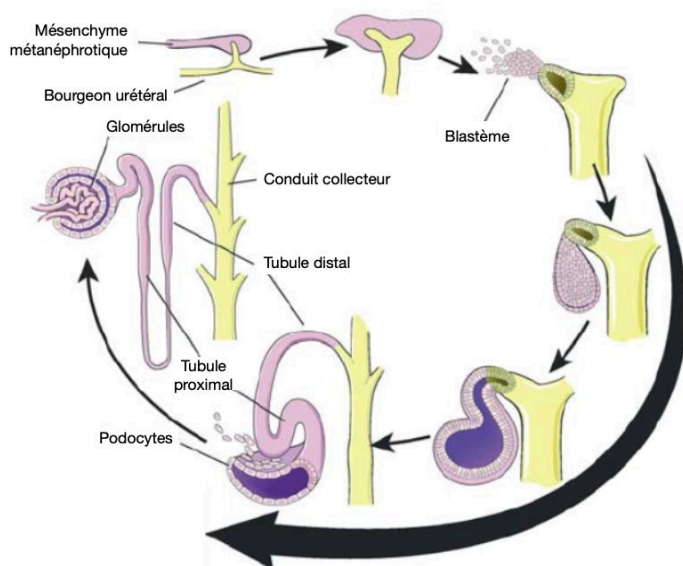


Figure 72 : Schéma de la formation d'un néphron depuis le bourgeon urétéral

Les cellules mésenchymateuses au contact de ce bourgeon vont se condenser pour former un amas de cellules pluripotentes appelé blastème métanéphrogénique. Au fur et à mesure de la pénétration latérale du bourgeon urétéral, ce processus se répète sur un mode dichotomique, le blastème métanéphrogénique donnera naissance à un néphron et le bourgeon aux structures de l'arbre urinaire (tubules collecteurs, calices majeurs et mineurs ...) (142).*

Source : Traduit et adapté de Figure 2: Expression patterns during MET of nephrogenesis for genes... [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Expression-patterns-during-MET-of-nephrogenesis-for-genes-differentially-expressed_fig3_8188767

du processus cellulaire perturbé. Les modèles murins ont montré que l'exposition à des agents altérant les processus de prolifération et de différenciation cellulaires était ainsi responsable d'une croissance altérée du rein. Le système rénine-angiotensine, leurs récepteurs (AT1 et AT2) et leurs distributions spatio-temporelles conditionnent le développement artériel rénal après le premier trimestre et auront une importance dans la néphrogenèse tout au long de la grossesse. Toute perturbation directe de ce système ou des gènes impliqués est ainsi responsable de malformations importantes (principalement des anomalies vasculaires rénales) (22).

c) Physiologie cardiaque et rénale infantile

Au-delà de ces malformations susceptibles de survenir lors de la vie *in utero*, la physiologie infantile est également importante à comprendre, car elle est responsable de leur plus grande sensibilité vis-à-vis de la chaleur. Néanmoins, la physiologie très différente entre un nourrisson et un adolescent rend cette population difficile à évaluer. Concernant les paramètres à évaluer, plusieurs sont à prendre en considération :

- Les **paramètres physiologiques** tout d'abord, avec la composition corporelle dont on a déjà parlé (cf Part III 1.c). La teneur en eau passe ainsi de 80 / 90% (naissance) à 55 / 60% (adulte) expliquant le plus grand risque de déshydratation chez le nourrisson. Et à mesure que la proportion d'eau diminue, celle de protéines augmente, principalement liée à la hausse significative de tissu musculaire qui en proportion est plus élevé qu'à l'âge adulte (22). Les nouveau-nés bien qu'ayant une surface plus faible et une masse plus faible ont un ratio surface corporelle / masse plus important que l'adulte, pouvant aller jusqu'à 60% supplémentaire (143). Cette plus grande surface corporelle, dans des conditions de chaleur importante, est responsable d'une plus grande absorption de chaleur par conduction que chez l'adulte (144).
- Les **paramètres métaboliques** et plus précisément la production accrue de chaleur par unité de masse corporelle chez l'enfant. Ce taux métabolique peut être 10 à 15% plus élevé que chez l'adulte avant de diminuer au cours de l'enfance (144).
- Enfin, les **paramètres cardiovasculaires** sont également à prendre en considération puisqu'afin d'évacuer la chaleur, le corps a recours à une vasodilatation des vaisseaux sous-cutanée. Le débit cardiaque chez un enfant est plus faible que celui d'un adulte car le volume systolique est plus faible, conséquence de la taille réduite du ventricule gauche comparativement à celle d'un adulte (144). Et ceci malgré le fait que la fréquence cardiaque soit plus élevée afin de contrebalancer cela. Cette fréquence cardiaque diminue progressivement entre la naissance et l'adolescence (22). Il en résulte un débit sanguin vers la peau plus faible et donc une élimination de la chaleur plus faible. Cependant, il faut garder en tête que le débit sanguin ne dépend pas uniquement du débit cardiaque et que le débit sanguin pour chaque organe n'est pas toujours proportionnel à son poids. Ainsi le débit rénal passe de 5 / 6% du débit total

à la naissance à 15 / 25% à l'âge adulte sous l'impulsion initialement de la diminution des résistances vasculaires périphériques (22).

Ces paramètres physiologiques conditionnent des processus de thermorégulation différents entre adulte et enfant. On abordera plus en détail les mécanismes impliqués par la suite.

La cardiogenèse et la néphrogenèse sont des éléments clés dont les perturbations des processus cellulaires peuvent être responsables de nombreuses malformations et pourront aboutir à l'apparition de pathologies précoces. La pollution par exemple peut être à l'origine de malformations cardiaques, et la naissance prématurée d'un nouveau-né peut aboutir à une formation incomplète du nombre de néphrons prédisposant l'enfant à des pathologies rénales au cours de sa vie. Enfin, les différences physiologiques entre adulte et enfant impliquent des processus thermorégulateurs différents et conditionnent la plus grande susceptibilité des jeunes enfants à la chaleur.

2. CHALEUR ET TROUBLES CARDIOVASCULAIRES : Le cas du *coup de chaleur*

De tous les événements de santé susceptibles de survenir chez l'enfant qu'on a évoqués au cours de cette thèse, le « coup de chaleur » est sans équivoque le mieux décrit dans la littérature et le plus certain de survenir. Touchant principalement les jeunes enfants, les fortes chaleurs et les nombreux épisodes de vagues de chaleur peuvent dépasser l'homéostasie thermique corporelle et les capacités thermorégulatrices de l'enfant, mettant en jeu le pronostic vital. Des mécanismes d'adaptation physiologique dépendra la morbi-mortalité future.

a) Physiologie de la thermorégulation et spécificité chez l'enfant

De manière physiologique, la température corporelle est maintenue proche de 37°C par des mécanismes de thermorégulation. Lors de l'élévation de la température corporelle, les récepteurs centraux et périphériques sont activés et un signal est émis au niveau du centre de contrôle de la thermorégulation situé dans l'hypothalamus préoptique antérieur. D'autres signaux sont également capables d'induire une réponse, comme la déshydratation, certaines

cytokines ou bien encore les métaborécepteurs* (143). En réponse à ce signal émis, les fibres efférentes du système nerveux sympathique entraînent des modifications vasomotrices et sudomotrices appropriées (144,145). La température corporelle est un équilibre constant entre charge thermique, liée à la production métabolique et à l'absorption, via la peau, de la chaleur atmosphérique, et dissipation thermique (145,146). Les mécanismes de perte de chaleur dépendent des flux thermiques par conduction, rayonnement et convection (**chaleur sèche**) médiés par la peau et par évaporation d'eau (**chaleur humide**) au niveau des glandes sudoripares principalement et de manière secondaire par les voies respiratoires (144,146,147). La sécrétion d'une solution saline s'évaporant rapidement par les glandes sudoripares est le mécanisme le plus efficace de transfert de chaleur, mais il devient inefficace dans un environnement où l'humidité relative est supérieure à 75%. Et les mécanismes de perte de chaleur sèche, sont inefficaces lorsque la température extérieure dépasse celle de la peau (aux alentours de 35°C) (145,146). De manière physiologique, cela se manifeste par une redistribution du flux sanguin vers la peau et une hausse du débit cardiaque afin d'améliorer les mécanismes de perte de chaleur sèche, avec un flux des vaisseaux cutanés pouvant passer de 0,25/0,30 L/minute à 6/7 L/minute lors d'une exposition à des températures extrêmes. Et une production accrue de sueur à partir du plasma sanguin accompagne ce processus.

Si pendant longtemps les capacités de régulation de la température des enfants ont été considérées comme plus faibles que celles des adultes, ce dogme est de plus en plus remis en question. En effet, au-delà des différences physiologiques abordées dans la première partie, les mécanismes de thermorégulation dépendent également de paramètres climatiques (températures et humidité extérieures) et individuels (état d'hydratation, obésité ...) :

- Bien que leur **débit cardiaque** soit plus faible, les enfants présentent un **flux sanguin sous-cutané** plus important que l'adulte qui combiné au plus grand ratio **surface/masse** permet une plus grande efficacité des mécanismes de perte sèche de chaleur. Et à l'inverse, les enfants présentent des **taux de sudation** moindres semblant indiquer un mécanisme d'évaporation plus faible. Ces mécanismes sont avantageux lorsque la température ambiante est modérée, mais dans des conditions chaudes, ce mécanisme diminue rapidement au profit des mécanismes sudomoteurs. Et la plus grande surface corporelle augmente également l'absorption de chaleur lors des épisodes de chaleur (144).

- Les enfants sont donc plus dépendants de ce **flux sanguin sous-cutané** pour réguler leur chaleur corporelle que les adultes. Or, il a été montré que lors d'un effort physique en condition chaude ce débit semble s'atténuer de manière progressive possiblement en lien avec une diminution du retour veineux lié à la demande importante de sang au niveau musculaire et sous-cutané. Ainsi chez l'enfant, lors d'une activité physique si l'effort se poursuit trop longtemps et si l'hydratation n'est pas suffisante, les mécanismes de perte de chaleur pourraient devenir insuffisants et conduire à une hyperthermie* non compensée et à un coup de chaleur (144).
- Concernant les **taux de sudation**, de nombreuses études ont mis en avant les taux plus faibles chez les enfants néanmoins il semblerait que cela soit fonction de leur localisation. Ils seraient ainsi plus importants que chez l'adulte au niveau des avant-bras, mais plus faibles au niveau de la poitrine ou des cuisses par exemple. Et il est à noter la teneur plus faible en électrolyte et la température plus importante de la sueur, ce qui indique une meilleure perte de chaleur pour une teneur plus faible en eau. Néanmoins de manière générale il y a un sous-développement des glandes sudoripares chez l'enfant et une réponse sudorale inférieure malgré la plus grande efficacité, semble-t-il, du mécanisme d'évaporation (144,148). Enfin, le seuil de température nécessaire à l'activation des glandes est plus élevé chez l'enfant (145).
- L'**hydratation** est un paramètre essentiel à prendre en considération et une mauvaise hydratation, un facteur de risque majeur de coup de chaleur. L'hypohydratation même légère (<2% du poids corporel) diminue la réponse cardiovasculaire (moins bonne vasodilatation et diminution du flux sanguin sous-cutané) et sudorale (diminution des taux de transpiration), atténuant la thermorégulation et pouvant conduire à un coup de chaleur. Les enfants sont particulièrement à risque du fait d'une sensation de soif plus faible que chez l'adulte malgré un apport insuffisant (144,145).
- Un autre facteur de risque provient de l'**obésité**, dont la prévalence infantile ne cesse d'augmenter. Plusieurs études ont démontré le désavantage d'une adiposité sous-cutanée plus élevée responsable d'un ratio surface/masse plus faible diminuant la perte de chaleur chez l'enfant et d'une production de chaleur métabolique accrue (144,148).
- L'**exposition aux UV** est également importante à prendre en considération de par ses effets sur les deux mécanismes de perte de chaleur. Il a en effet été démontré une

diminution des taux de sudation durant 24h à la suite d'un coup de soleil et une atténuation de la vasodilatation dépendante du NO à la suite d'une exposition à des UVB chez des adultes. En fonction du degré d'atteinte cutanée, les mécanismes de thermorégulation sont susceptibles d'être grandement impactés (144).

- Enfin, l'évaluation de l'impact de la chaleur sur les capacités de thermorégulation doit prendre en considération les **capacités d'acclimatation à la chaleur** du corps humain. Il s'agit de mécanismes physiologiques survenant lors d'expositions répétées à la chaleur devant permettre de faire face au stress thermique. Bien documentées chez l'adulte, ces adaptations comprennent une diminution de la tension artérielle pour une charge de travail identique, concernant les glandes sudoripares : un seuil thermique d'activation abaissé, une sensibilité à l'aldostérone accrue (147) et une activation plus importante à l'origine de taux de sudation plus importants, mais dont la teneur en sodium est plus faible. Similaires chez l'enfant, ces changements nécessitent plus de temps à se mettre en place aux alentours de 15 jours contre 7 à 14 jours chez l'adulte. Ces adaptations physiologiques sont particulièrement profitables à l'enfant chez qui la réponse sudorale est moindre.

Malgré toutes ces différences physiologiques, dans des conditions similaires adultes comme enfants présentaient une régulation de la température corporelle similaire avec des mécanismes certes différents, mais on ne peut réellement conclure que les enfants possèdent des capacités thermorégulatrices plus faibles que les adultes.

b) Pathogenèse du coup de chaleur et de ses complications

Lorsque ces mécanismes ne sont plus suffisants pour maintenir l'homéostasie thermique corporelle, la température augmente rapidement. Le débit cardiaque augmente afin d'enrayer cette hausse à l'origine d'une tachycardie et tachypnée et la hausse du travail cardiaque aboutit à la hausse de la consommation d'oxygène et une hypercapnie* (145,149). La production de sueur peut conduire à une déshydratation avec un risque d'hypovolémie* et de troubles rénaux chez l'enfant si les pertes ne sont pas compensées (143). Le corps rentre alors dans une phase non compensable appelée *coup de chaleur*. Au-delà du Maximum Thermique Critique* (MTC), degré d'élévation maximal toléré défini chez l'homme lorsque la

température corporelle centrale atteint 42°C durant 1 à 8h, les processus cardiovasculaires et de thermorégulation cessent de fonctionner correctement, la production de sueur s'arrête et de sérieux dommages et lésions cellulaires surviennent (fig. 73) (146). Chez l'enfant, le MTC n'est pas bien défini.

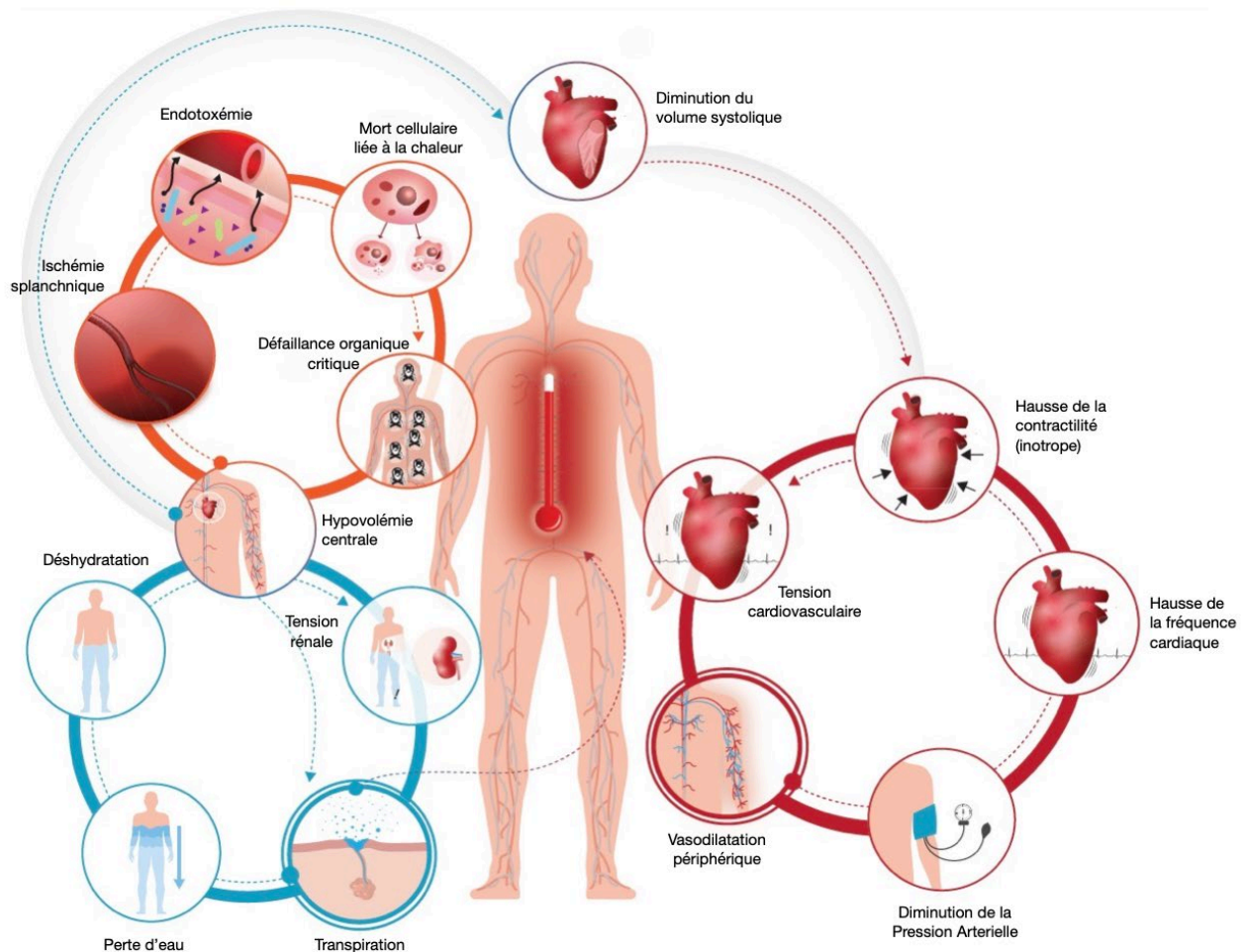


Figure 73 : Schéma de la physiopathologie d'un coup de chaleur

Source : Traduit de (143)

Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent être à l'origine de ces lésions :

- **Lésions directes des cellules** et de l'**endothélium vasculaire** à l'origine d'une altération de la microcirculation et d'une Coagulation Intravasculaire Disséminé (CIVD)*
- **Dénaturation des protéines** par oxydation ou phosphorylation
- Initiation d'une **cascade inflammatoire** similaire au Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SIRS)*. Les lésions cellulaires liées au stress thermique sont initialement contrebalancées par la production de protéines de choc thermique*

favorisant la réparation cellulaire et diminuant la production de cytokines pro-inflammatoires. Néanmoins, lors d'une hyperthermie prolongée, les altérations physiologiques et les effets cytotoxiques s'accroissent et provoquent une dysrégulation de la réaction inflammatoire (145,149).

- **Ischémie intestinale et hausse de la perméabilité membranaire** pouvant engendrer une endotoxémie*. La redistribution du flux sanguin vers les organes vitaux provoque l'ischémie gastro-intestinale et conduit à l'hypoxie et la destruction cellulaire. Le stress oxydatif qui en résulte peut à son tour altérer les membranes cellulaires et les jonctions cellulaires serrées*. Cette altération de la barrière intestinale peut entraîner le passage d'endotoxine ou de pathogènes dans la circulation sanguine aggravant le pronostic vital (149). Une ischémie splanchnique et rénale peut également survenir (147).

Si les hépatocytes, l'endothélium vasculaire ou bien les cellules nerveuses sont plus sensibles à ces effets, tous les organes sont susceptibles d'être impactés à l'origine d'une défaillance multiorganique (145,149).

c) Affections liées à la chaleur : définition et manifestations cliniques

Lorsque l'on parle de *coup de chaleur*, on fait référence à un type d'hyperthermie sévère impliquant des troubles neurologiques. Néanmoins, il existe une gradation de pathologies plus ou moins sévères associées aux températures pouvant survenir chez n'importe qui et pouvant se détériorer rapidement. Les maladies liées à la chaleur regroupent différentes manifestations cliniques, allant de formes bénignes (crampes, épuisement, œdème) à un syndrome potentiellement mortel en l'absence de prise en charge (*coup de chaleur*) :

- Les **crampes de chaleur** sont des contractions musculaires douloureuses survenant durant un effort lié à une transpiration intense, une perte électrolytique et/ou une hydratation insuffisante. Ces symptômes peuvent être associés avec d'autres manifestations cliniques liées à la chaleur (148).
- Des **œdèmes** des jambes ou des avant-bras liés à une vasodilatation peuvent également survenir transitoirement (150).

- La **dermite liée à la chaleur** est une rougeur cutanée résultant de l'irritation de la peau par la transpiration excessive (150).
- Une **syncope** (perte de connaissance) peut également survenir. Il s'agit d'une forme bénigne résultant d'une déshydratation et d'une redistribution du volume sanguin vers les vaisseaux sous-cutanés entraînant une chute de tension et une diminution du flux sanguin cérébral (148).
- L'**insolation** résulte d'une exposition prolongée de la tête au soleil. Il en résulte un stress thermique et une inflammation des méninges pouvant aller jusqu'à un œdème cérébral. Il s'agit d'une manifestation localisée sans augmentation majeure de la température corporelle. Les manifestations cliniques dépendent de la gravité allant de simples maux de tête, étourdissements et nausées à une altération de la conscience (148).
- L'**épuisement lié à la chaleur** (ou *Heat Exhaustion*) survient durant un effort physique ou lors d'épisodes de fortes chaleurs. Il s'agit de symptômes cérébraux mineurs (vertige, étourdissement, nausée/vomissement ...) associés à une température corporelle élevée (38°C à 40°C). D'autres symptômes peuvent être présents et sont parfois similaires à celui du coup de chaleur tels qu'une tachycardie, tachypnée, rougeurs cutanées, sueurs intenses, et diarrhées. Il s'agit d'une forme modérée d'affection liée à la chaleur, mais pouvant évoluer vers des formes plus graves (146–148,150).
- Enfin la manifestation la plus redoutée : le **coup de chaleur** (ou *Heat Stroke*). Il est défini par une hyperthermie (> 40°C) accompagnée de troubles du système nerveux central (modification de l'échelle de Glasgow +/- signes d'encéphalopathie) dont l'étiologie résulte de la chaleur en l'absence de diagnostics différentiels (sepsis, épilepsie ...). Il s'accompagne fréquemment d'une anhidrose (absence de transpiration – principalement lors d'un coup de chaleur classique), d'une pâleur et d'un pouls rapide témoin de la défaillance des mécanismes de thermorégulation.

Cependant ces symptômes sont variables et pas forcément fiables concernant la population pédiatrique (145,146). S'il s'agit d'une affection aiguë survenant dans les 24 heures qui suivent l'exposition, les séquelles cognitives et organiques peuvent perdurer et exposer le patient à un risque de décès accru (143). En fonction de l'étiologie du coup de chaleur, on distingue :

- Le *coup de chaleur* classique – survenant au repos lié à l'exposition environnementale. Il survient principalement chez les personnes âgées et les nouveau-nés lors des épisodes de vagues de chaleur, plus fréquent en ville avec l'urbanisation et le phénomène des îlots de chaleurs (149).
- Le *coup de chaleur* d'effort – survenant principalement chez l'adolescent en bonne santé lors d'une activité physique modérée à intense durant les jours chauds et humides (145). Lors d'une activité physique, la production de chaleur peut être multipliée par 10 par rapport à l'état de repos conduisant à un travail cardiaque intense. Ainsi lors des journées de canicules, un travail physique modéré peut aussi déclencher un *coup de chaleur* (148). Il s'agit d'une urgence médicale survenant de manière sporadique sans forcément de cause notable (intensité ou durée de l'exercice, condition physique ou autre) (*tab. 9*) (149).

Cliniquement, trois phases cliniques se succèdent, particulièrement dans la forme d'effort :

- Une phase **neurologique aiguë** associée à l'hyperthermie immédiatement après l'exposition. L'hyperthermie est nécessaire au diagnostic, mais peut s'avérer trompeuse en fonction des individus et de leur capacité d'adaptation (145) ou être faussée si la mesure est retardée ou inappropriée. De manière similaire, une hyperthermie peut survenir chez un sportif sans pour autant signifier un coup de chaleur. Le cerveau étant très sensible à l'hyperthermie, les troubles du système nerveux central surviennent rapidement au-delà de 40,5°C avec initialement des troubles du comportement, de la confusion, des délires, des troubles de l'élocution, des troubles de la conscience, des convulsions ... Ces symptômes sont souvent plus graves chez l'enfant (145). Si l'hyperthermie persiste, un œdème cérébral peut survenir à l'origine de lésions neuronales en particulier du système nerveux autonome et entérique (149).
- Une phase **hémato - enzymatique** 24 à 48h après l'évènement initial associée à des défaillances organiques. Les complications comprennent l'altération durable de la conscience, une CIVD avec microthrombose et hémorragie, un syndrome de détresse respiratoire aiguë*, une rhabdomyolyse* peut également survenir surtout lors d'un coup de chaleur d'effort et aggraver l'insuffisance rénale potentiellement associée au coup de chaleur (149).

- Puis une phase plus tardive **hépatorenale** si les symptômes persistent au-delà de 4 jours. Le pronostic s'aggrave considérablement lors de cette phase. Les autopsies montrent que les défaillances organiques résultent des processus de mort cellulaire (nécrose ou apoptose) liés à la chaleur et ses conséquences. En cas de survie, les séquelles neurologiques et organiques peuvent persister et le risque de décès au cours de l'année suivant la guérison du *coup de chaleur* est accru (149).

Caractéristiques		COUP DE CHALEUR « CLASSIQUE »	COUP DE CHALEUR D' « EFFORT »
Données épidémiologiques	Mécanisme	Absorption de chaleur environnementale et/ou défaillance des systèmes de thermorégulation	Production excessive de chaleur lors d'un effort dépassant les mécanismes de pertes
	Âge	Enfants, personnes âgées	Adolescents et jeunes adultes
	Apparition	Épidémique (vague de chaleur)	Sporadique (n'importe quand durant l'année)
	Mode de vie	Sédentaire	Actif
	Statut de santé	Maladie Chronique	Généralement en bonne santé
	Médication	Souvent associée (prescription médicale)	Généralement absente
Données cliniques	Transpiration	Peut être absente (peau sèche)	Fréquemment présente (peau humide)
	Dysfonction du SNC*	Commun	Commun
	Perturbations acido-basiques	Alcalose respiratoire	Acidose métabolique
	Rhabdomyolyse	Inhabituelle	Fréquente
	Dysfonction hépatique	Légère	Modérée à sévère
	Insuffisance rénale	Peu commune (< 5%)	Commune (25 - 30%)
	CIVD*	Légère	Modérée à sévère
	SDRA*	Commune	Commune
	Créatine Kynase	Légèrement élevée	Nettement élevée
	Calcium	Normal	Faible (hypocalcémie)
	Potassium	Normal	Généralement élevé (hyperkaliémie)
*CIVD = Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée, *SDRA = Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe, *SNC = Système Nerveux Central			

Tableau 9 : Tableau des caractéristiques cliniques des différents syndromes du coup de chaleur, et données épidémiologiques associées.

Source : Traduit de (149)

d) Coup de chaleur et dérèglement climatique : épidémiologie et prévision

Si les capacités thermorégulatrices des enfants ne semblent pas inférieures à celles des adultes, en revanche il semblerait que dans des conditions environnementales extrêmes la

mortalité soit plus importante chez les enfants. Ce sont principalement les jeunes enfants (0 – 4 ans) qui semblent les plus concernés par le coup de chaleur classique avec un taux de mortalité de 4,2/1.000.000 (contre 12,8/1.000.000 chez les > 85 ans). Cela provient principalement du fait qu'à cet âge les enfants n'ont pas de maîtrise sur leur environnement (sortir d'une voiture, actionner les serrures, enlever un vêtement ...) (144,145). Des facteurs physiologiques propres à cette population entraînent un risque accru de décès. On note ainsi un certain nombre de pathologies, avec en tête toutes les affections cardiovasculaires qui sont la première cause de décès lors des vagues de chaleur et en seconde position les pathologies respiratoires à risque de décompensation lors d'une hyperventilation liée à la chaleur et à la pollution atmosphérique plus fréquente (*tab. 10*) (143). Une étude menée sur des recrues de l'armée américaine montrait un risque d'affection lié à la chaleur multiplié par 4 chez des recrues entraînées, mais en surpoids et multiplié par quasiment 8 chez des recrues non entraînées et en surpoids (148). Les diabétiques sont également plus à risque soit directement du fait de leur pathologie (coma hyperosmolaire*) ou du fait de ses conséquences (troubles rénaux majorés) (151).

Variables	Mécanisme
Pathologies cardiaques	<i>Débit cardiaque insuffisant, diminution du flux sous-cutané</i> Moins bonne efficacité de perte de chaleur
Néphropathie / Altération de la réabsorption de l'eau et du sodium	<i>Déshydratation, Diminution de la production de sueur, Diminution de la perfusion de la peau</i>
Pathologies endocrines (Hyperthyroïdie, Diabètes)	<i>Diminution de la production de sueur, Altération de la régulation production/perde de chaleur</i>
Troubles de la peau	Moins bonne efficacité de perte de chaleur
Autres pathologies : - Gastroentérite, brûlures - Maladie infectieuse / fébrile - Mucoviscidose, dysplasie ectodermique, lésions moëlle épinière - Drépanocytoses	- <i>Plus grande perte d'eau</i> - <i>Aggravation de la chaleur corporelle</i> - <i>Altération des mécanismes de thermorégulations</i> - <i>La déshydratation majeure la rigidité des globules rouges favorisant des crises vaso-occlusives</i>
Facteurs individuels : - Age (ou retard de développement) - I.M.C. - Acclimatation - Capacités physiques - Mental (motivation, fatigue, ...)	<i>Altération du mécanisme de la soif et des processus de thermorégulation</i>
Facteurs environnementaux : - Températures - Humidité ambiante - Vent - Présence de zones ombragées - Port de vêtement	<i>Aggravation du risque d'accumulation de la chaleur, diminution des mécanismes de perte de chaleur sèche</i>
Médicaments : - Anticholinergiques - Diurétiques - Béta-bloquants <i>Benzodiazépines, alcool, ...</i>	- <i>Diminution de la production de sueur</i> - <i>Déshydratation</i> - <i>Diminution du débit cardiaque</i>

Tableau 10 : Tableau des facteurs de prédisposition au coup de chaleur et leurs effets sur la physiologie de la thermorégulation

Source : Traduit et adapté de (145,147,148)

Les données concernant la mortalité infantile sont à prendre avec précaution, une méta-analyse (n = 9) ne retrouvait pas de hausse significative chez les enfants lors des vagues de chaleur y compris lors de l'analyse de la population 0 – 4 ans. Les résultats étaient cependant significatifs concernant la morbidité (hospitalisation pour cause de trouble rénal et déséquilibre électrolytique, de trouble respiratoire et de fièvre). La littérature scientifique à ce sujet est néanmoins inconsistante avec des définitions variables d'un épisode de vague de chaleur (intensité et durée variable), des groupes d'âges pas forcément identiques et des capacités d'adaptation non prises en compte (accès à la climatisation, statut individuel ...) (151). Ainsi bien que non significative, de manière générale, la chaleur est responsable chaque année de 1000 et 7000 décès en France dont 1/3 survenant chez les < 75 ans, les enfants arrivant en pole position. Et si la mortalité au cours des vagues de chaleur a diminué entre 1970 et 2010 grâce à différentes mesures (plan de prévention, accès à la climatisation ...), on note depuis 2014 une hausse régulière liée (152). Les données concernant l'impact à long terme d'un épisode de coup de chaleur sont également rares dans la littérature scientifique. Concernant le coup de chaleur d'effort, l'incidence réelle n'est pas connue du fait de diagnostic erroné et d'une mortalité globalement faible chez l'enfant en bonne santé (< 5%). Néanmoins, certaines études américaines semblent rapporter une hausse au cours de la dernière décennie (149) et il représente la 3^{ème} cause de décès chez les athlètes américains (145,146).

Les prévisions de l'OMS concernant la mortalité infantile liée à la chaleur (toutes causes confondues) sont de plus de 100 000 décès/an d'ici 2050 dont la majorité surviendrait en Asie du Sud. Si les prévisions et l'impact sur la santé humaine de la chaleur ne sont pas entièrement élucidés, il ne fait aucun doute que les vagues de chaleur plus fréquentes et sévères devraient accroître la mortalité avec néanmoins des variations géographiques. La mortalité étant plus importante dans les zones tempérées. Les estimations européennes prévoient entre 60 000 et 165 000 décès annuels d'ici 2080 en l'absence d'acclimatation. Ces taux pourraient ainsi ressembler à ceux observés actuellement dans les régions chaudes. Et concernant ces régions, les températures pourraient devenir invivables pour l'homme (144). Des projections australiennes estiment entre x 8 et x 50 la hausse du nombre de jours où même une activité modérée serait à risque de coup de chaleur d'effort en 2070 (143).

Contrairement à l'idée reçue selon laquelle les enfants ont des capacités thermorégulatrices plus faibles que l'adulte, il semblerait que la plus grande mortalité dans cette catégorie de population dépendrait plutôt du désavantage provenant de leurs plus grandes dépendances vis-à-vis des mécanismes de perte sèche au détriment des mécanismes de sudation, plus efficaces durant les journées chaudes. Les conséquences du coup de chaleur *classique* prédominent chez les moins de 4 ans, là où le coup de chaleur *d'effort* survient davantage chez l'enfant et l'adolescent. Néanmoins, les conséquences sont sensiblement similaires, avec une mortalité qui dépendra de paramètres individuels. Les conséquences à long terme dépendront des lésions induites par le stress thermique en particulier sur le système cardiovasculaire, rénal et hépatique. Il ne fait aucun doute que la hausse des températures et les épisodes caniculaires devraient accroître la morbi-mortalité et ceci malgré une acclimatation potentielle du corps humain.

3. FORTES CHALEURS ET TROUBLES RÉNAUX : Connaissance vis-à-vis d'une exposition aiguë et chronique

De manière similaire aux conséquences cardiaques, le coup de chaleur est également fréquemment à l'origine de troubles rénaux plus au moins graves : allant d'un trouble électrolytique à l'insuffisance rénale aiguë. Plus généralement, la chaleur semble également avoir de nombreuses répercussions sur le rein tout au long de la vie d'un individu, pouvant être à l'origine de lésions rénales favorisant l'apparition de pathologies chroniques. La hausse des températures accroît donc la période d'exposition des enfants et fait craindre l'apparition de pathologies précoces.

a) Chaleur et grossesse : Impact de la prématurité sur le développement rénal

Les répercussions des fortes températures sur la santé des enfants vont bien au-delà du coup de chaleur, et cela commence dès l'exposition prénatale. La naissance prématurée reste la première cause de mortalité des enfants de moins de 5 ans et concernait 1 naissance sur 10 dans le monde en 2020 (153). On note une hausse de son incidence, avec un taux en France qui est passé de 5,4% (1995) à 7% (2016) (154). Si les causes de la prématurité sont multiples,

les températures extrêmes auxquelles sont exposées les femmes enceintes semblent en faire partie. Ainsi, si la littérature scientifique a déjà fait état de ce lien en particulier au cours des jours précédant la délivrance (151,155), une nouvelle étude française le corrobore et indique une association entre hausses des chaleurs nocturnes au cours des 5 premières semaines de vie intra-utérine ou au cours du 6^{ème} mois de grossesse et naissance prématurée (154). La déshydratation ainsi que la malnutrition au cours de la grossesse étaient également à l'origine de faible poids à la naissance, retard de croissance et d'accouchement prématuré (155). Or, tous sont à l'origine de divers troubles dont des problèmes rénaux.

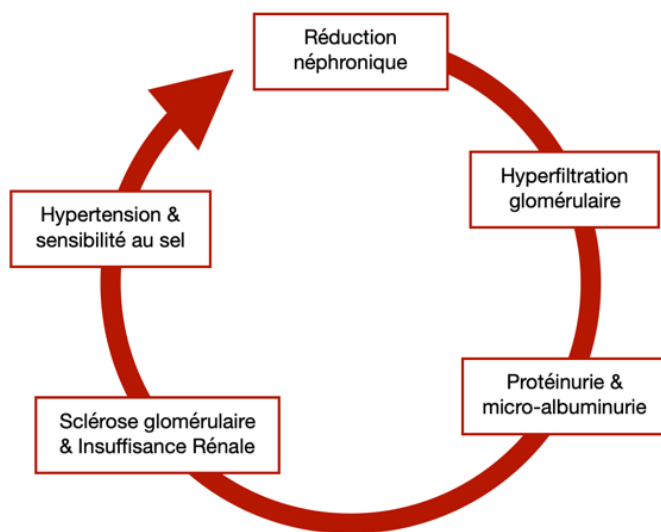


Figure 74 : Figure des conséquences physiopathologiques de l'oligonéphronie

Source : Adapté de (156)

de la vie d'un individu peut dépendre des conditions de vie *in utero*. Chez un prématuré, le nombre de néphrons est donc réduit, ce qui accroît le risque de développer une hypertension artérielle (HTA) et une maladie rénale plus tard au cours de sa vie. Cette hypothèse a été décrite par Brenner en se basant sur l'observation que l'insuffisance rénale chronique semblait plus fréquente dans les populations où la naissance prématurée était plus importante (155). Cette hypothèse a depuis été confirmée sous le terme d'oligonéphronie. Il s'agit d'une diminution du nombre de néphrons (157) présents chez les enfants ayant un faible poids à la naissance (< 2,5Kg), qu'il soit d'origine prématurée ou de retard de croissance intra-utérin (156). D'un point de vue physiopathologique, cette diminution entraîne une augmentation de la filtration se traduisant par une hypertrophie néphronique (= oligomacronéphronie). Afin de compenser cette hausse de la filtration, le rein procède à une

Comme on a pu le voir, la néphrogenèse a lieu avant la naissance, avec près de 60% des néphrons qui se développent au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse, et les quelques néphrons se développant après la naissance étant anormaux (156). Ainsi, comme le suggérait le néphrologue Barker dans sa théorie de *programmation développementale*, l'apparition de pathologie au cours

rétention hydrosodée. La protéinurie et la microalbuminurie résultant de la forte pression s'exerçant sur les néphrons peuvent également être à l'origine de lésions rénales. Ces deux mécanismes conduisent au développement d'une sclérose glomérulaire*, aggravant le risque de développer plus tard une maladie rénale chronique (MRC) et une maladie cardiovasculaire (fig. 74). Associé à ces formes chroniques, le nouveau-né prématuré est également à risque d'Insuffisance Rénale Aiguë (IRA), aggravant un peu plus le risque de forme chronique (156). Les études, bien que peu nombreuses à ce jour, ont montré un risque majoré d'HTA y compris chez l'enfant, d'IRC terminale avec un risque relatif de + 2,5 au cours des 14 premières années de vie et de sclérose glomérulaire chez l'individu jeune dont le seul facteur de risque était la naissance prématurée (156). L'autopsie d'individus de poids différents à la naissance a également révélé des variations de l'ordre de 13 fois le nombre de néphrons (155). Enfin, une méta-analyse (n=31) trouvait un risque d'IR augmenté de 70% associé à un faible poids à la naissance (156). Ainsi tous les individus de faible poids de naissance ne développent pas d'IR ou d'HTA reflétant le fait qu'il s'agisse d'un facteur de risque et non d'un facteur prédictif (155). Et le risque rénal se développe d'autant plus vite chez les prématurés cumulant d'autres facteurs de risques cardiovasculaires au cours de leur vie (Indice de Masse Corporelle (IMC) important, tabac, malnutrition ...).

Une autre pathologie importante à prendre en considération étant donné sa fréquence et son implication sur la croissance rénale est la néphrocalcinose du prématuré. Il s'agit d'une calcification survenant après la naissance de cristaux d'oxalates de calcium ou plus rarement de phosphate ou de calcium intratubulaire et/ou interstitiel. D'origine multifactorielle, elle est souvent liée à un trouble métabolique à l'origine d'une hausse de l'excrétion ionique urinaire. Elle débute bien souvent 6 à 12 semaines après la naissance souvent de manière asymptomatique, elle est spontanément résolutive dans 75 à 90% des cas. Néanmoins, ces cristaux peuvent être à l'origine de lésions rénales. Les études font état d'un débit de filtration glomérulaire (DFG) similaire, mais d'une diminution de la taille des reins entre cohortes de prématurés adulte ayant présenté ou non une néphrocalcinose. Si l'effet à long terme n'est pas encore pleinement élucidé, du fait de ces effets délétères additionnels sur la croissance et la fonction rénale, la néphrocalcinose du prématuré doit être prise en considération (156).

b) Troubles rénaux aigus chez l'enfant : L'impact du coup de chaleur sur le rein

Durant l'enfance, les fortes températures sont également fréquemment à l'origine d'IRA comme en atteste la hausse des hospitalisations pour ce motif lors des vagues de chaleur (147,151). Lors d'un coup de chaleur, les pertes hydriques peuvent être très importantes allant jusqu'à 10 / 12 L/jour chez un adulte. Associée au fait qu'une partie de la population est sous-hydratée et que 10% de la population mondiale fait d'ores et déjà face à des pénuries d'eau (158), la déshydratation est un paramètre clé dans la survenue d'IRA d'origine prérénale. Elle est liée à une diminution de la perfusion du rein par déplétion volémique du liquide extracellulaire. Dépendant de la durée de ce syndrome, elle est généralement réversible et n'induit pas de lésions rénales (159). Néanmoins si l'ischémie rénale est prolongée, elle est à risque de nécrose tubulaire. Parmi les IRA consécutives au coup de chaleur, environ 25% sont secondaires à la déshydratation et donc plus fréquentes dans la forme classique et 75% sont liées à une rhabdomyolyse plus fréquemment associées à la forme liée à l'effort (147,158,160). Lors de la rhabdomyolyse, la dégradation des cellules musculaires entraîne la libération massive dans le sang de myoglobine à l'origine d'une nécrose tubulaire aiguë responsable d'une IRA d'origine rénale. Un syndrome semblable à une néphrite interstitielle aiguë* est également fréquemment associé probablement consécutif à une ischémie et au stress oxydatif induit par la chaleur (158,159). Ces formes sont à risque de lésions irréversibles favorisant l'évolution vers une IRC.

Les anomalies électrolytiques liées à la perte de sodium et de potassium par la transpiration et à la défaillance du rein complètent fréquemment le tableau clinique. Dépendant du type de syndrome et du moment d'évaluation, les troubles ne seront pas les mêmes. En règle générale lors d'une IRA, la créatine et l'urée ne sont plus correctement éliminées et augmentent au cours des jours qui suivent. La diminution volémique liée à la déshydratation stimule la vasopressine, les catécholamines et le système Rénine-Angiotensine-Aldostérone* (SRAA) (160). Cette stimulation est néfaste lorsqu'elle est persistante. Ceci conduit à la rétention hydrosodée (hypernatrémie) et l'excrétion potassique (hypokaliémie). On note également fréquemment une hypocalcémie résultant d'un défaut de synthèse de calcitriol (vitamine D₃ activée permettant l'absorption intestinale de calcium) qui, associée à l'hyperphosphatémie, peut entraîner une précipitation phosphocalcique à l'origine de lésion secondaire (159). L'acide urique est fréquemment augmenté tout comme les ions H⁺ pouvant

conduire à une acidose métabolique*. Une étude menée sur des sujets victimes d'IRA consécutive à un coup de chaleur lié à l'effort (n=66) retrouvait une hyponatrémie (53%), une hypokaliémie (71%) hypophosphatémie (59%), hypocalcémie (51%) et hypomagnésémie (35%) suggérant un défaut tubulaire de réabsorption de ces différents électrolytes (158). Les principaux symptômes cliniques sont liés au syndrome urémique (hausse des produits azotés) : à l'origine de fièvre, nausée/vomissements, faiblesse musculaire, douleurs thoraciques associées à des troubles neurologiques (maux de tête, confusion, convulsion, coma ...). (159) Et à l'hypo- ou l'hyperkaliémie à l'origine de troubles cardiaques pouvant conduire au décès. En dehors du coup de chaleur, les formes mineures de maladies liées à la chaleur sont également à risque de troubles électrolytiques plus au moins sévères (160).

Plusieurs études ont examiné le lien entre hausse des températures et morbidité rénale. L'étude rétrospective d'Hansen et coll. (2008) conduite sur 12 ans (n=1,15 million d'hospitalisations) retrouvait une hausse de 10% des hospitalisations pour IRA à la suite d'épisodes caniculaires venant confirmer le résultat d'autres études. Seule une étude menée

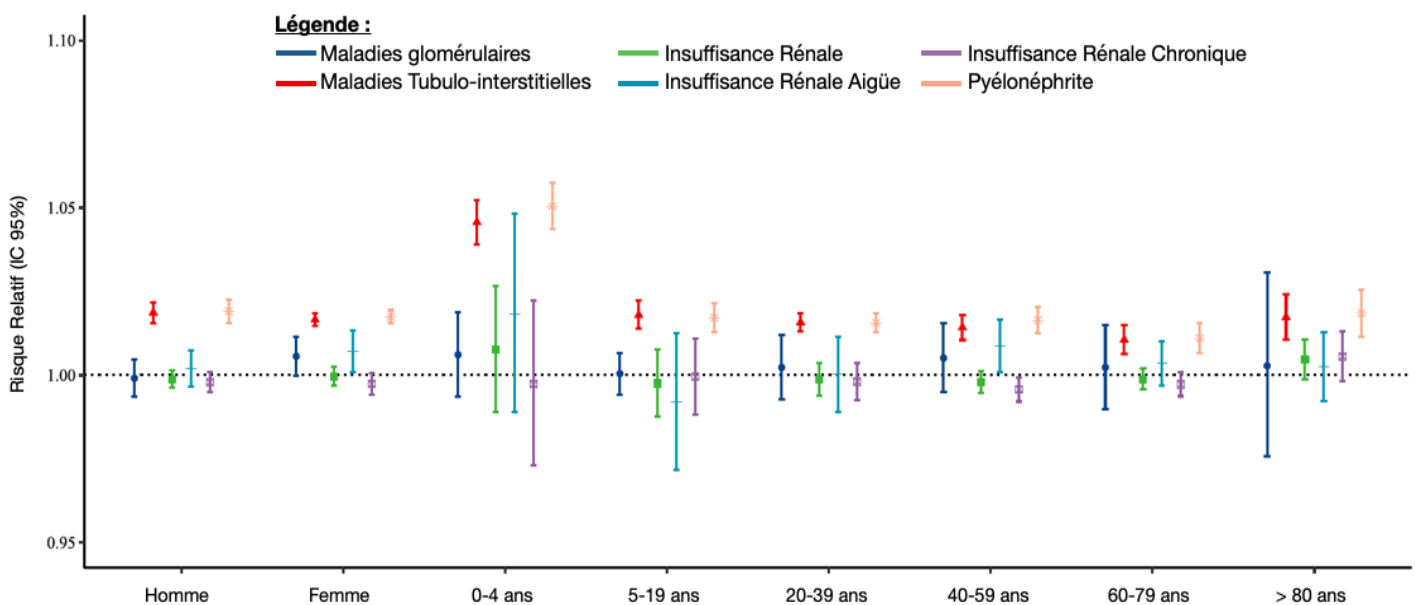


Figure 75 : Figure représentant le risque relatif de chaque groupe de maladie rénale associé à chaque hausse de 1°C de la température journalière en fonction de l'âge et du sexe

Association entre chaque hausse de 1°C de la température ambiante et hospitalisation pour maladie rénale sur l'intervalle 0 – 7 jours suivant la hausse après stratification par âge, sexe et sous-types de pathologie. Donnée provenant d'une étude rétrospective brésilienne (n= 2,7 millions d'hospitalisations) menée sur 15 ans. Les données montrent un impact majoré chez l'enfant de 0 – 4 ans concernant l'ensemble des pathologies à l'exception de l'IRC. Seules les maladies tubulo-interstitielles et les pyélonéphrites semblent statistiquement associées à la hausse des températures.

Source : Traduit de (161)

en Grande-Bretagne ne retrouvait pas d'association en dehors des enfants de moins de 5 ans (147). Une autre étude de grande ampleur menée au Brésil sur 15 ans (n= 2,7 millions d'hospitalisations) retrouvait une hausse de 3,5% des hospitalisations pour maladie rénale chez l'enfant de 0 à 4 ans pour chaque hausse de 1°C contre 0,8% dans la population générale. Parmi les maladies rénales évaluées, la hausse des maladies tubulo-interstitielles et des pyélonéphrites s'est avérée associée à la hausse des températures (*fig. 75*) (161). Ces résultats concordent avec les études précédemment menées et notamment les lésions tubulo-interstitielles fréquentes lors de coup de chaleur avec près de 50% des patients hospitalisés en 1995 à Chicago qui en présentaient (158). Enfin si l'hospitalisation pour cause d'IRC est inversement associée avec les chaleurs, il faut noter que l'IRA augmente le risque de développer une IRC progressive ce qui implique un risque accru chez les enfants sur le long terme.

c) Troubles rénaux aigus chez l'enfant : Chaleur et calculs rénaux

La déshydratation liée à la chaleur semble également jouer un rôle dans la formation des calculs rénaux comme en atteste le risque majoré dans les régions du sud des États-Unis (nommé « *Kidney Stone Belt* »). Or il s'agit également d'une pathologie fréquente chez l'enfant dont l'incidence augmente de 10% chaque année depuis 20 ans, principalement liée à la hausse du surpoids et de l'obésité (162). Parmi les causes de la néphrolithiase*, on retrouve les infections urinaires (en hausse avec les fortes chaleurs (*fig. 75*)), l'hyperoxalurie (composante de la néphrocalcinose du prématuré), l'hypercalciurie et des causes génétiques. Concernant la lithiase associée à la déshydratation, il semblerait que ce soit l'acide urique qui en soit la cause (158,160). La rétention d'eau induit une oligurie* et une concentration des urines augmentant sa concentration urinaire, pouvant conduire à une cristallisation tubulaire d'autant plus facilement que le pH urinaire est faible. La lyse cellulaire survenant lors du coup de chaleur accroît la libération d'ADN dont le produit de dégradation est l'acide urique. La diminution du volume d'eau et les défauts de réabsorption tubulaire en électrolyte favorisent également la précipitation du phosphate de calcium et de l'oxalate de calcium (163).

La consommation de soda lors de ces épisodes de chaleur aggrave la physiopathologie (160). En effet, la dégradation hépatique du fructose nécessite la consommation d'ATP libérant de

l'AMP qui en se dégradant peut libérer de l'hypoxanthine, elle-même dégradée *in fine* en acide urique. Associé à cela, le fructose peut induire une hausse de la sécrétion d'insuline entraînant la diminution de l'excrétion rénale d'acide urique (164).

Avec la hausse des températures, on assiste à une migration vers le nord de cette « ceinture des lithiases » aux États-Unis définie comme un risque relatif de + 1,2 par rapport aux régions plus au nord. Et les études montrent un risque de calculs rénaux d'autant plus élevé que les températures quotidiennes et l'humidité sont importantes. Avec le dérèglement climatique, les projections les plus pessimistes estiment une prévalence quasi doublée d'ici 2089 dans la population générale (163). Or on note déjà chez l'enfant une incidence en hausse, et ce problème risque de s'accroître, d'autant que le risque de récurrence à la suite d'une première lithiase est doublé dans les 3 ans qui suivent (162).

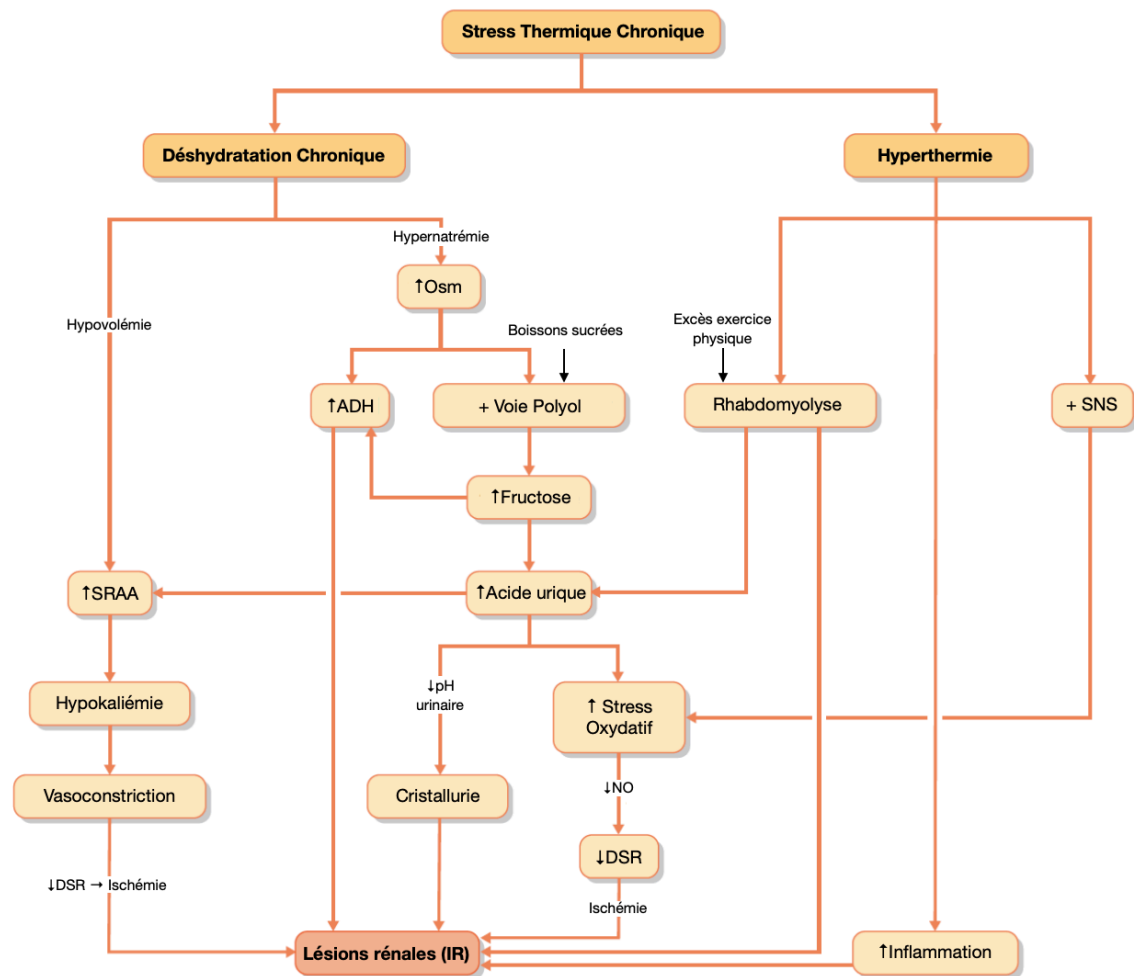
d) Troubles rénaux chroniques chez l'enfant : quelles données quant à la chaleur ?

Concernant les maladies rénales chroniques, bien qu'elles surviennent majoritairement chez l'adulte et la personne âgée, et qu'aucune donnée de la littérature n'a pu mettre en évidence une association entre hausse des températures et hausse de la morbi-mortalité liée à l'IRC (147), le risque majoré d'IRA chez l'enfant fait craindre l'apparition de lésion responsable d'une maladie rénale précoce, et mérite donc que l'on s'y attarde. En effet, si de nombreux patients récupèrent une fonction rénale normale à la suite d'un épisode aiguë, le risque de développement d'IRC augmente fortement (160). Ainsi une grande partie des pathologies chroniques ont pour origine des expositions répétées à divers facteurs de risques au cours de la vie d'un individu dont la déshydratation chronique et le stress thermique font partie (143,155,158,160). Associé à cela, il faut noter que les personnes souffrant d'IRC sont également plus à risque de maladie liée à la chaleur, du fait du rôle fondamental que joue le rein dans la rétention d'eau et d'électrolyte (160).

Le lien entre chaleur et IRC n'est pas toujours évident dans les études, mais il ne semble plus faire de doute dans l'apparition d'une pathologie décrite récemment : la néphropathie endémique méso-américaine d'origine indéterminée. Cette pathologie en plein essor ces dernières années a initialement été décrite en Méso-Amérique dans les années 1990, puis en

Inde et au Sri Lanka. Il s'agit d'une IRC terminale survenant bien souvent chez les adolescents et les jeunes adultes exposés à la chaleur après des années d'exposition sans symptôme apparent. Ces patients ne présentent pas de facteur de risques cardiovasculaires (absence de diabète, d'HTA ou de tabagisme) (160). Les manifestations cliniques similaires quelle que soit l'épidémie décrite dans le monde et les similitudes épidémiologiques font penser à une étiologie commune, dont la seule apparente semble être l'exposition à la chaleur et aux déshydratations récurrentes (143,158). Les symptômes de l'IRC sont révélateurs d'un syndrome urémique associé à une leucocyturie, hématurie et protéinurie consécutives à des lésions tubulaires. Les biopsies détectent une néphrite tubulo-interstitielle chronique*, avec des fibroses plus aux moins importantes, pouvant être associée à une glomérulosclérose (160). Les hypothèses physiopathologiques évoquent l'inflammation chronique, le stress oxydatif et les modifications hémodynamiques, résultants de la stimulation fréquente du SRAA (*fig. 76*) (147). Ces données sont soutenues par les données expérimentales menées chez la souris (158). L'hypothèse la plus probante actuellement est que chaque jour d'exposition à de fortes températures, les patients développent des lésions rénales imperceptibles, qui au fil du temps s'accumulent jusqu'à ce qu'elles soient trop profondes et que les symptômes révèlent une IRC terminale (160).

Les données indiquent une progression de cette pathologie depuis la description initiale de ce syndrome, dans les régions les plus chaudes du monde (158). Et cette hausse des épidémies d'IRC ne semble pas liée à un meilleur diagnostic ou connaissance, mais bien à une hausse de la prévalence comme le montrent certains rapports d'autopsies mésoaméricains rapportant une hausse importante des IRC régionales ces 30 dernières années. Si toutes les professions exposées à la chaleur sont à risque, les études montrent que l'IRC frappe davantage dans les régions les plus chaudes avec des différences au sein d'une même profession, entre des travailleurs de la canne à sucre au niveau de la mer, où il fait plus chaud, par rapport à ceux travaillant à des altitudes plus élevées. Enfin, ces travailleurs sont souvent légèrement déshydratés et les preuves grandissantes concernant la réduction du risque d'IR associé à une réduction du stress thermique (meilleure hydratation, repos à l'ombre ...) accroissent la suspicion de ce lien supposé (160). Le dérèglement climatique pourrait bien être corrélé à l'apparition d'IRC, représentant ainsi un grave problème chez les enfants régulièrement exposés à la chaleur (165).



ADH = Hormone Anti-Durétique (Vasopressine); DSR = Débit Sanguin Rénal; IR = Insuffisance Rénale; Osm = Osmolarité; SNS = Système Nerveux Central; SRAA = Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone; « + » = Activation; « ↑ » = Hausse; « ↓ » = Baisse

Figure 76 : Figure représentant les différentes hypothèses physiopathologiques pouvant conduire à la néphropathie endémique d'origine indéterminée à la suite d'une exposition chronique à la chaleur

Plusieurs mécanismes ont été proposés afin d'expliquer l'apparition d'une IRC liée à la chaleur. D'une part la déshydratation récurrente liée à une transpiration excessive conduit à une déplétion du volume extra-cellulaire, une hypovolémie et des troubles électrolytiques. Il en résulte un état hyperosmolaire hyperglycémique induisant la libération de vasopressine (ou ADH) et de fructose issu de la conversion du glucose par la voie des polyols. L'ADH et le SRAA de par leurs effets hémodynamiques et rénaux lorsqu'ils sont sécrétés de manières chroniques peuvent conduire à l'apparition de lésions tubulaires. Enfin la hausse de l'acide urique peut également être responsable de lésions directement par précipitation au niveau de l'arbre urinaire ou par la hausse du stress oxydatif induit.

L'autre mécanisme provient de l'hyperthermie induisant un état inflammatoire et pouvant conduire à des lésions musculaires et à l'apparition d'une rhabdomyolyse. Ceci conduit à diverses effets (hausse de l'acide urique, activation du SRAA, hausse du stress oxydatif, ...) tous pouvant être responsables de lésions rénales et conduire à l'apparition d'une maladie rénale chronique.

Source : Traduit et adapté de (147,160)

Le rein est particulièrement sensible aux modifications hémodynamiques, et donc à la déshydratation associée aux fortes chaleurs. Le risque d'épisode aigu (IRA, calcul rénal), fréquent chez l'enfant, est bien décrit dans les formes sévères du coup de chaleur. Or, tous ces épisodes sont à risque de lésions rénales favorisant l'évolution vers une maladie rénale chronique. Les conséquences de l'exposition maternelle à de fortes températures accroissent le risque de prématurité et des conséquences rénales qui lui sont associées telles que l'oligonéphronie, facteur de risque d'IRC. Et si les données actuellement ne semblent pas mettre en évidence de lien significatif entre hausse des températures et IRC, il ne fait aucun doute que le simple fait d'augmenter le risque d'IRA devrait conduire à la hausse de la prévalence d'IRC. La *néphropathie d'origine indéterminée* est l'exemple type d'une pathologie rénale chronique, potentiellement d'origine climatique, dont la prévalence ne cesse de croître. Et si ces pathologies chroniques concernent principalement l'adulte, la hausse des températures et les épisodes fréquents de déshydratation font craindre l'apparition de lésions, prédisposant l'enfant à une IRC précoce.

4. DÉRÉGLEMENT CLIMATIQUE ET TROUBLE CARDIOMÉTABOLIQUE : Quelles données concernant la pollution ?

La pollution de l'air a depuis longtemps été reliée à des événements cardiovasculaires néfastes. Si bien que 80% des décès prématurés en Europe liés à la pollution peuvent avoir une origine cardiovasculaire, notamment les Accident Vasculaire Cérébral (AVC) et Infarctus du Myocarde (IDM) (166). Si les données concernant l'adulte sont robustes, les données ainsi que les mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués concernant les enfants sont plus épars.

a) Pollution et exposition in utero : Données quant aux anomalies congénitales

Comme on l'a déjà dit, les cardiopathies congénitales sont les plus fréquentes des malformations survenant chez le nouveau-né (167). Elles représentent environ 1% des naissances (entre 1/8000 et 5/1000) et sont parmi les principales causes de décès à la

naissance (22). Parmi les cardiopathies, on peut citer celles altérant la latéralisation cardiaque : communications septales ventriculaires ou communication interventriculaire (CIV), suivie des communications septales auriculaires ou communication interauriculaire (CIA) dont la prévalence globale (indépendamment de la pollution) atteint les 48,4 pour 10.000 naissances (167), ainsi que la Persistance du Canal Artériel (PCA). Les cardiopathies dites cyanosantes, dont la plus fréquente est la Tétralogie de Fallot (TFO) et la Transposition des Grandes Artères (TGA) représentant respectivement 4,7 et 2,3 pour 10.000 naissances (167). Et les cardiopathies obstructives, dont font partie la sténose pulmonaire, la sténose aortique et la Coarction Aortique (CoA). Bien que des progrès concernant la chirurgie cardiaque ont été réalisés, ces malformations représentent une cause fréquente de complications plus tardives (arythmies, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle pulmonaire ...) (168). Les causes sont multiples, impliquant des paramètres maternels (présence d'une pathologie, traitement médicamenteux, âge des parents ...) et génétiques (anomalies chromosomiques ou délétion sous-chromosomique) (167). Mais dans 72% des cas, aucune anomalie génétique n'est mise en évidence (167) et l'étiologie demeure inconnue, considérée comme d'origine multifactorielle (168). Parmi les causes environnementales, l'exposition maternelle à la pollution atmosphérique semble jouer un rôle. D'autant que son effet oxydatif, mutagène et inflammatoire est connu, pouvant perturber les processus cellulaires de la cardiogenèse.

Plusieurs études ont fait le lien entre pollution atmosphérique et cardiopathies congénitales, cependant celles évaluant les polluants individuellement sont rares et bien souvent de faibles qualités. Les données les plus robustes et récentes proviennent de la méta-analyse de X. Wan et al. (2023, n= 32 études) (168) qui ne retrouvait pas d'association concernant O₃, NO₂ et les PM_{2,5}. Seule l'exposition aiguë et chronique au CO était statistiquement associée à la survenue de TFO et les PM₁₀ à un risque accru de maladies coronariennes globales, quant au SO₂ à une diminution du risque de TGA, PCA, CIV et TFO. Bien que non significatif, il est à noter que tous les rapports de cotes des différentes cardiopathies (CIV, TFO, sténose pulmonaire, Maladies coronariennes globales, malformations cardiaques conotruncales, CIA, PCA/CIA, CIV) étaient positifs avec l'O₃ à l'exception du TGA ; et avec les PM_{2,5} à l'exception des CIV et CIA (OR = 1-1,31 concernant le TGA pour chaque hausse de 10 µg/m³ de PM_{2,5}). Ainsi cette étude met en avant l'association de certains polluants avec certaines anomalies congénitales, mais de

nombreux résultats ne semblent pas significatifs, contrairement à d'autres études antérieures. Les auteurs soulignent le fait que des niveaux élevés de pollution peuvent entraîner un avortement spontané ne permettant pas de rendre compte d'une potentielle malformation cardiaque congénitale pouvant expliquer l'absence de résultat significatif. Si les mécanismes biologiques des polluants atmosphériques permettant d'expliquer ces malformations ne sont pas encore connus, plusieurs hypothèses existent et incluent comme précédemment le stress oxydatif, l'inflammation placentaire, les changements épigénétiques ... Du fait du développement cardiaque précoce (entre la 2^{ème} et la 8^{ème} semaine de grossesse), les premières semaines de gestation sont considérées comme la période sensible (168).

b) Prématurité et prééclampsie : prédicteurs de maladie cardiovasculaire ?

Comme on l'a vu pour le rein, la pollution est associée à la prématurité et à un faible poids à la naissance, et dernièrement une étude a mis en avant l'association avec le développement d'une prééclampsie* maternelle (169). Or l'apparition précoce de cette hypertension gravidique, outre le risque aigu d'avortement spontané ou de naissance prématurée, entraîne également un risque maternel et infantile de développer ultérieurement une maladie cardiovasculaire (170).

Chez le nouveau-né d'une mère souffrante de prééclampsie, 48h après la naissance, on note un remodelage vasculaire (diamètre des coronaires et des valves élargi, épaisseur réduite du septum interventriculaire et les résultats d'échocardiographie suggérant une taille myocardique plus faible) se traduisant par une hausse de la pression artérielle diastolique et systolique, de la fraction d'éjection* et de l'index cardiaque*. Ces changements étaient persistants à l'adolescence. Il s'agirait de modifications compensatrices structurelles qui, bien que bénéfiques initialement à l'enfant afin de maintenir une fonction cardiaque « normale », pourraient représenter une charge supplémentaire à l'âge adulte et favoriser une décompensation cardiaque précoce contribuant à l'apparition d'une pathologie s'ils persistent à l'âge adulte (170). Il faut noter que la naissance prématurée est également responsable de changements cardiaques anormaux chez le nouveau-né. Or la prééclampsie est fréquemment responsable de naissance prématurée. La combinaison de ces deux facteurs

pourrait exacerber le risque de maladie cardiovasculaire à long terme, bien que cette association soit controversée (170).

Les causes de ces changements ne sont pas entièrement connues, bien que la prééclampsie soit responsable d'une hypoxie intra-utérine et d'une inflammation locale à l'origine d'un environnement défavorable au développement fœtal pouvant affecter la « programmation développementale » (170). Lors d'une hypoxie aiguë du placenta, certaines modifications hémodynamiques surviennent chez le fœtus afin de redistribuer le flux sanguin vers les organes essentiels et notamment le cerveau, et une hausse des résistances périphériques (171). À l'inverse, une hypoxie sévère survenant tôt au cours du développement fœtal est à risque de ne pas pouvoir être compensée, entraînant un amincissement myocardique (171). Si l'hypoxie persiste, comme c'est le cas lors d'une prééclampsie, la hausse des résistances et donc de la postcharge* aboutit à une réactivité à la stimulation β -adrénergique, et une contractilité accrue du cœur en développement se traduisant par un épaissement des parois ventriculaires et aortiques. Ce remodelage peut entraîner une restriction de croissance asymétrique* chez le nouveau-né et cette hausse de la contractilité cardiaque est un prédicteur connu d'une décompensation vers l'insuffisance cardiaque (171). Au niveau vasculaire, l'hypoxie chronique entraîne chez l'enfant une augmentation de l'innervation sympathique au niveau périphérique et des capacités vasodilatatrices diminuées liées à une diminution du NO. Ces conditions hypoxiques sont très favorables à la création d'espèces radicalaires de l'oxygène qui peuvent capter le NO favorisant ainsi un phénotype vasoconstricteur et le dysfonctionnement endothélial (170–172). Or des études ont montré que ces modifications pouvaient persister à l'âge adulte (171). Associées à ces modifications physiologiques, des modifications épigénétiques de gènes impliqués dans le développement cardiovasculaire et métabolique ou à proximité ont été mises en évidence (ex : à l'origine de diminution du NO, de VEGF et une hausse d'endothéline-1) (170).

c) Pollution et exposition infantile : données sur la morbidité cardiovasculaire

i. *Lien quant à l'HTA précoce*

L'Hypertension Artérielle est un facteur majeur de maladies cardiovasculaires à l'âge adulte. Or les complications surviennent plus précocement chez l'adulte qui était hypertendu durant l'enfance. Au niveau mondial, on estime à 4% la prévalence de l'HTA chez l'enfant, bien qu'il existe de nombreuses variations régionales (173). Contrairement aux adultes, les valeurs de tension ne sont pas les mêmes et on considère comme pathologique :

- Chez l'enfant de moins de 13 ans : il n'y a pas de valeur et la classification se fait normativement en fonction de l'âge, du sexe, de la taille par rapport à un grand groupe d'enfants. On considère qu'au-delà du 90^{ème} percentile les valeurs sont trop élevées.
- Chez l'enfant de plus de 13 ans : une Tension Artérielle (TA) > 120/80

Les causes varient également selon l'âge et avant 6 ans l'HTA est quasiment systématiquement secondaire à une cause, et notamment à des malformations congénitales (Coarction de l'aorte, sténose ...) et à des troubles rénaux (glomérulonéphrites ...). Au-delà de 6 ans, l'HTA est souvent primitive, sans qu'une cause ne soit mise en évidence, bien que des facteurs de risque existent (surpoids, habitudes alimentaires, antécédents familiaux, sexe masculin ...). Néanmoins, ces facteurs n'expliquent pas l'ensemble des HTA et des études suggèrent l'exposition à la pollution comme un facteur potentiel (174). Il est également important de noter qu'elle est bien souvent asymptomatique et que les complications sont rares et surviennent surtout à la fin de l'adolescence. Un des prédicteurs le mieux décrit concernant le risque de développement ultérieur de complication est l'hypertrophie ventriculaire gauche (173,174).

Les données ayant suggéré ce lien entre exposition prénatale à la pollution atmosphérique et hausse de la pression artérielle sont issues d'études animales et d'études épidémiologiques menées chez l'adulte et impliquent principalement les PM et le NO₂. Les données pédiatriques sont, comme souvent, plus rares, mais toutes semblent indiquer un lien possible (174–177). La première trouvait une association significative avec une hausse de 14,61 percentiles de la Pression Artérielle Systolique (PAS) et de 8,65 de la Pression Artérielle Diastolique (PAD) pour chaque hausse de 2µg/m³ de PM_{2,5} au cours du 2^{ème} trimestre de grossesse (174). Concernant

la moyenne prénatale sur l'ensemble de la grossesse, seule la PAD était associée significativement avec une hausse de 11,58 percentiles pour chaque hausse de $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2,5}$. Une autre retrouvait une hausse de 3,5 percentiles de la PAS chez l'enfant de 3 à 9 ans lors d'une hausse de $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2,5}$ au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse (175). Une hausse de la PAS de l'ordre de 2,1 mmHg et de la PAD de 1,6 mmHg mesurée entre 4 et 6 ans pour chaque hausse de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ d'exposition aux $\text{PM}_{2,5}$ au cours du 2^{ème} trimestre de grossesse (176). Les résultats semblent concorder bien que certaines études n'aient pas mis en évidence de différences. La fenêtre spécifique associée à une hausse de la pression au cours de l'enfance semble être entre la 17^{ème} et la 35^{ème} semaine de grossesse (176). Il est également important de souligner le fait que si l'ensemble des résultats présentés ci-dessus semblent indiquer une hausse de la PA, les effets ne sont cliniquement que peu significatifs avec seulement 3 cas d'HTA suspectée entre 4 et 6 ans sur les 537 enfants de la cohorte (176).

À la différence d'autres études, les données d'exposition durant l'enfance au $\text{PM}_{2,5}$, ainsi que l'exposition pré et postnatale au NO_2 n'étaient pas significativement associées à une hausse de la PA (174). De manière similaire, l'exposition durant la première année aux $\text{PM}_{2,5}$ n'était pas significative dans cette autre étude bien que les PA étaient augmentées (176). La plupart des autres études ont évalué la PA plus tardivement et ont mis en évidence une association significative avec l'une ou l'autre des valeurs (PAS ou PAD). Ainsi une étude chinoise menée sur 43 745 enfants entre 7 et 18 ans révélait une hausse de 1,5 mmHg de la PAS pour chaque hausse de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ de $\text{PM}_{2,5}$ au cours de l'année qui précédait la mesure (178). Bien que ces données semblent moins fiables, de manière plus générale, des études font état d'une hausse de la TA chez l'enfant lors d'une exposition à long terme durant l'enfance à la pollution liée au trafic, aux PM_{10} , au NO_2 et à l' O_3 (177). Ces données contradictoires sont donc à prendre avec précaution.

De manière similaire aux mécanismes impliqués dans la prééclampsie, l'exposition de la femme enceinte à la pollution peut perturber la vascularisation du placenta engendrant un stress oxydatif et une inflammation systématique. Il a été démontré que certains polluants de petites tailles tels que le noir de carbone pouvaient pénétrer dans les poumons et rejoindre le placenta via la circulation sanguine avant de s'accumuler dans la circulation fœtale (176). Néanmoins, une translocation significative des poumons vers la circulation sanguine n'a été observée que pour des particules de très faibles tailles, inférieures à 100 nm ce qui est bien

plus faible que la majorité des polluants (179). Et la question demeure de savoir comment des particules qui sont arrêtées dans l'arbre bronchique peuvent induire des effets néfastes sur des tissus distaux et particulièrement le cœur et les vaisseaux qui semblent plus sensibles à leurs effets. Concernant les données postnatales, il a été démontré que leur inhalation pouvait déclencher un stress oxydatif et une inflammation initialement localisée, mais qui peut se propager et devenir systémique, stimulant de manière prolongée le système nerveux autonome (174,179). Ces effets seraient ainsi responsables des dysfonctionnements vasculaires observés y compris chez de jeunes adultes en bonne santé : diminution de la compliance artérielle, déficit de croissance et de réparation endothéliale, dommages cellulaires importants ... Ces dommages peuvent s'accumuler en aggravant le risque d'athérosclérose* et de maladie cardiovasculaire précoce (fig. 77).

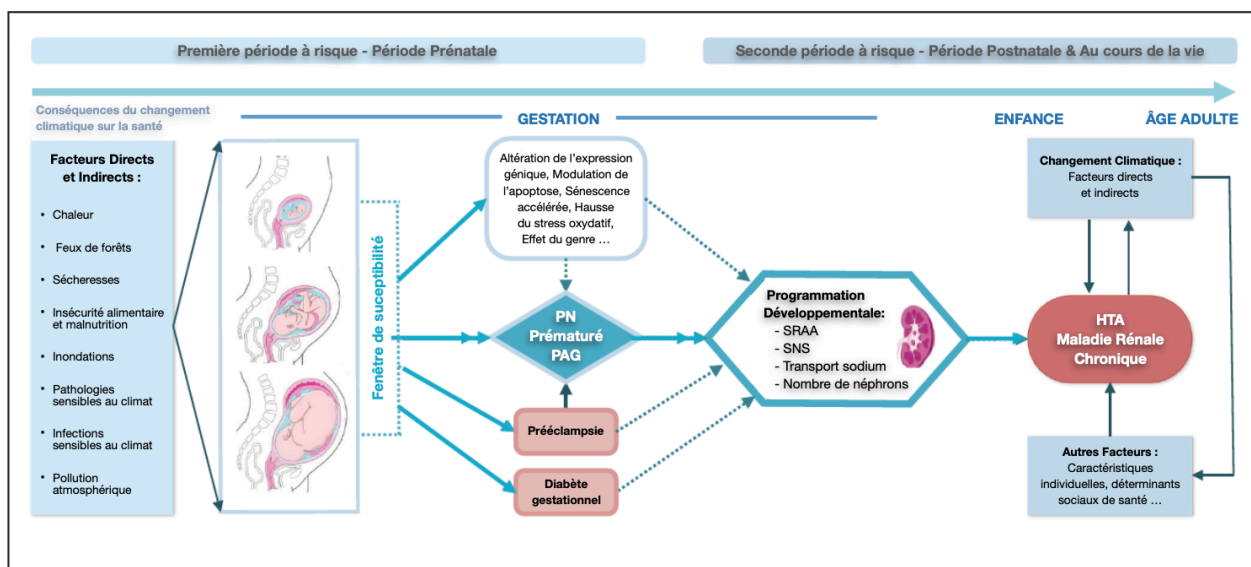


Figure 77 : Figure du concept de programmation développementale dans la survenue de pathologies cardio-rénales

Ce schéma résume les principales voies physiopathologiques pouvant affecter la programmation développementale du rein et de la tension artérielle conduisant à une maladie rénale chronique ou de l'hypertension artérielle au cours de la vie. Les flèches pleines symbolisent les données robustes et celles en pointillés représentent les hypothèses issues d'études animales ou d'études cliniques. La chaleur, la pollution atmosphérique et la malnutrition sont des facteurs climatiques clés pouvant affecter le nouveau-né et plus tard, l'enfant. Cependant, de nombreux autres paramètres non abordés peuvent avoir des impacts. La programmation développementale est également associée à des maladies comme le diabète, affectant secondairement le risque cardio-rénal.

Source : Traduit et adapté de (155)

ii. Pollution et autres liens cardiovasculaires

Si les études sur les liens entre exposition infantile à la pollution et troubles cardiovasculaires s'arrêtent là, les données chez l'adulte font état de nombreux autres risques. Si les enfants sont moins sujets à de telles pathologies, il semble néanmoins intéressant de les citer puisqu'il est raisonnable de supposer que ces mécanismes physiopathologiques impliqués peuvent également survenir chez eux. Et l'absence de données cliniques principalement liée au manque d'études infantiles ne signifie pas qu'ils sont exempts de risque.

On peut ainsi citer les modifications de l'hémostase liées à une exposition à court et long terme aux PM_{2,5} : hausse des taux de fibrinogène*, augmentation de l'agrégation plaquettaire et de la production de thrombine* (179). L'exposition aux DEP était à l'origine d'une altération de la fibrinolyse. Ces effets pro thrombotiques mesurés *in vivo* chez de jeunes adultes sains étaient corroborés par les études animales et semblent directement liés à l'inflammation et à la production d'IL-6 et de TNF- α par les macrophages alvéolaires lors d'un contact avec les PM.

L'insuffisance cardiaque était également exacerbée lors d'une exposition aiguë aux PM_{2,5} avec une hausse des hospitalisations et des décès. Et de manière globale, la fonction cardiaque elle-même semble affectée par l'exposition chronique à la pollution avec des remodelages ventriculaires importants favorisant l'apparition d'une insuffisance cardiaque (179). Les données d'une exposition périnatale chronique aux PM_{2,5} chez la souris montrent des résultats similaires avec un remodelage important du ventricule gauche (hausse du diamètre télédiastolique du ventricule gauche* (DTDVG), du diamètre télésystolique du ventricule gauche* (DTSVG), et de la paroi postérieure ventriculaire gauche) altérant le fonctionnement systolique (fraction d'éjection plus faible, contractilité du ventricule gauche réduite) et diastolique (réduction de la relaxation ventriculaire) à l'âge adulte (180). Les données moléculaires associées à une telle exposition retrouvaient des dysfonctionnements contractiles des cardiomyocytes* (raccourcissement des sarcomères*, réponse perturbée lors d'une stimulation β -adrénergique, retard de réabsorption calcique), un dépôt de collagène cardiaque mesuré à l'âge de 3 mois favorisant une fibrose cardiaque (180). Or toutes ces modifications cardiaques sont responsables à long terme d'une insuffisance cardiaque. Ainsi

l'exposition précoce à la pollution pourrait favoriser l'apparition d'un tel phénotype à l'âge adulte.

Les données chez l'adulte faisaient également état d'une hausse du risque d'épisodes de Fibrillation Auriculaire (FA) et de son incidence (179). Parmi les mécanismes biologiques impliqués dans la morbi-mortalité cardiaque, l'activation prolongée du système nerveux autonome est fréquemment évoquée. Ce concept de « déséquilibre autonome » considère l'équilibre du système nerveux comme un continuum allant d'une dominance sympathique à une dominance parasympathique (181). Dans le cadre d'effets cardiovasculaires, ce déséquilibre est caractérisé comme une activité parasympathique réduite et/ou une activité sympathique accrue et pourrait être une cause de l'association entre pollutions et FA (182). Afin d'évaluer ce paramètre, les études utilisent l'indice d'équilibre cardiaque autonome* (CAB) et de régulation cardiaque autonome* (CAR) qui sont des mesures combinées du système nerveux sympathique et parasympathique (SNS et SNP) rendant mieux compte du déséquilibre que des marqueurs individuels. Ainsi, une hausse du CAR indique une meilleure régulation globale autonome de l'activité cardiaque (182). Il a été démontré chez l'adulte qu'un meilleur contrôle autonome pourrait diminuer le risque de morbidité cardiovasculaire (181). Chez l'enfant, les données liées à la pollution indiquent une régulation cardiaque autonome plus faible corrélée négativement avec les concentrations quotidiennes et mensuelles de $PM_{2,5}$ (182). Autrement dit, les enfants soumis à des niveaux de pollution plus élevés le jour ou le mois précédant les mesures de l'étude présentaient une régulation cardiaque plus faible. Cependant, certains résultats de l'étude sont paradoxaux et retrouvaient une diminution de l'influence sympathique sur le cœur contrairement à l'adulte. Ainsi la pollution semble impacter la balance du système nerveux autonome avec des variations en fonction de la population étudiée. Différents mécanismes sont évoqués comme l'inflammation systémique chronique et des effets directs des différents polluants sur les canaux ioniques cardiaques (Rajagopalan et al., 2018).

d) Pollution et impact métabolique

i. *Lien quant à l'obésité*

Au-delà des effets de la pollution sur les pathologies citées précédemment, la pollution semble également responsable de troubles métaboliques comme l'obésité. Chez l'enfant, elle tient compte de l'âge et se définit comme l'écart-type au-dessus de la médiane des normes de croissance. Pour un enfant de moins de 5 ans, un écart-type > 3 définit le seuil de l'obésité et entre 5 et 19 ans, un écart-type > 2 (183). La prévalence mondiale du surpoids chez l'enfant a plus que doublé passant de 8% en 1990 à 20% en 2022 et de 2 à 8% concernant l'obésité. Or ces données sont préoccupantes étant donné les complications d'un tel trouble : apparition précoce d'une pathologie cardiovasculaire ou d'un diabète, hausse du risque de cancer, troubles de la procréation à l'adolescence, risque de fracture accru ... en plus des conséquences psychosociales pouvant résulter d'une stigmatisation liée au poids.

L'obésité est caractérisée par un déséquilibre entre apport et dépense énergétique qui se traduit par une accumulation excessive de graisse dans le tissu adipeux (183). D'origine multifactorielle, il est difficile d'identifier une seule cause, et bien souvent il existe une part génétique, environnementale et psychosociale obésogène*. L'alimentation demeure un point clé, et surtout les difficultés à s'approvisionner en aliments sains. Et il est important à ce propos de citer la baisse des rendements agricoles pouvant survenir avec le dérèglement climatique, accentuant un peu plus l'accès à ces ressources (184), ou bien à la suite d'un événement climatique extrême. Outre l'alimentation, des études menées chez l'adulte ont montré des corrélations positives entre obésité et expositions aux PM₁, PM_{2,5} et PM₁₀ (185). Au niveau biologique, les PM_{2,5} ont été associées à une hausse du risque de dyslipidémie avec une hausse du cholestérol total et des *Low-Density Lipoproteins* (LDL) et une diminution des *High-Density Lipoproteins* (HDL) chez l'adulte (179). Néanmoins du fait de l'origine multifactorielle et de la nature complexe de la pollution, les résultats de la littérature scientifique sur le sujet ne sont pas unanimes. Concernant les données pédiatriques, la revue de la littérature de Luo C et al. (185) retrouvait une association significative entre obésité et PM₁ (OR= 1,41 (1,30-1,53)), obésité et PM_{2,5} (OR= 1,28 (1,13-1,45) et OR= 1,06 (1,02-1,1) en fonction de la méta-analyse), obésité et PM₁₀ (OR= 1,12 (1,06-1,18) et OR= 1,07 (1,04-1,1)) et obésité et NO₂ (OR= 1,11 (1,06, 1,18) et OR= 1,10 (1,04, 1,16)). Aucune association n'a été

mise en évidence concernant l'ozone et de manière similaire les résultats étaient divergeant concernant SO₂. L'exposition maternelle aux PM_{2,5} était également associée à de l'obésité chez l'enfant (RR = 1,06 (1,02-1,11)). Concernant l'association entre polluant et hausse de l'IMC, seule l'exposition aux PM₁₀ était significative.

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence l'activation de gènes liés à la production de graisse au niveau du tissu adipeux lors d'une exposition aux particules fines, à l'origine d'une hypertrophie des cellules adipeuses, d'une hausse du volume de graisse viscérale voire d'une prise de poids (185). L'inflammation chronique du tissu adipeux déclenché par l'inhalation de polluant pourrait jouer un rôle, puisqu'il a été montré chez l'homme qu'elle était à l'origine de modifications morphologiques des adipocytes et associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline sans que la relation de causalité n'ait pu être mise en évidence (186).

Enfin, outre ces effets physiologiques, la détérioration de la qualité de l'air est également à l'origine de modifications comportementales, entraînant une réduction de la pratique d'une activité physique (185). Tous ces paramètres étant susceptibles d'expliquer l'association entre obésité infantile et pollution atmosphérique.

ii. Lien quant au diabète

Le diabète est également en hausse ces dernières années avec une incidence estimée concernant le Diabète de Type 1 (DT1) qui est passé de 8/100 000 enfants de moins de 15 ans (1988) à 15/100 000 (2007) et dont l'âge de détection est de plus en plus précoce (187). Or l'équilibre glycémique de ces enfants ne les protège pas totalement des complications cardiovasculaires qui peuvent survenir précocement à l'âge adulte. Et toute hausse de la glycémie à jeun, même de manière aiguë, accroît le risque de développer plus tard un diabète. De manière similaire, le diabète de type 2 (DT2) touche principalement les adolescents, mais on assiste de plus en plus à une apparition précoce, et s'il était autrefois anecdotique, on considère aujourd'hui la proportion pédiatrique de DT2 à 1/3 (2/3 étant de type 1) liée au surpoids/obésité et à la sédentarité.

Les données dans la population générale semblent indiquer un lien entre pollution et diabète (179,188), à tel point que récemment une étude indique qu'un diabète sur sept dans la population général serait concerné (189). Ainsi l'exposition à long terme aux PM_{2,5} augmenterait le risque de DT2, mais aussi le risque de maladies cardiovasculaires au sein de la population diabétique, accentuant la morbidité (179). Ces données sont corroborées par des études ayant montré que la diminution de la pollution était associée à une diminution des taux de glycémie à jeun et d'Hémoglobine Glyquée* (HbA1c), y compris chez des non-diabétiques. Plus important, de tels effets ont également été démontrés chez les enfants, dans une étude où chaque hausse de 10 µg/m³ de PM_{2,5} était associée à une hausse de 2,3% de la glycémie à jeun (179).

Les études murines ont montré qu'une exposition chronique aux particules fines aggravait la résistance à l'insuline et l'inflammation s'accompagnant d'une hausse de l'adiposité viscérale pouvant entraîner une stéatose hépatique, un dysfonctionnement vasculaire et une inflammation hypothalamique (179). Tout comme dans l'obésité, le statut diabétique était associé à une faible expression de GPS2 dans les macrophages (190). Le complexe GPS2 maintient la chromatine de gène codant pour des facteurs pro-inflammatoires inactifs. Or par ses effets oxydatifs, la pollution pourrait diminuer l'activité de ce complexe favorisant l'inflammation. D'autres modifications épigénétiques ont été mises en avant, ainsi l'exposition durant 28 jours à une hausse des taux de PM_{2,5} était à l'origine de perturbation de la glycémie chez des individus sains et s'expliquaient en partie par une diminution de la méthylation de l'ADN du gène codant pour ICAM-1 (191). Cette protéine, responsable de l'adhésion et de la migration des leucocytes lors de phase inflammatoire, pourrait promouvoir la migration de cellules immunitaires vers des tissus distaux tels que le tissu adipeux lors d'une exposition aux particules fines au niveau pulmonaire. Une autre étude a mis en évidence que même une exposition courte (9 jours) aux PM_{2,5} était responsable d'une insulino-résistance au niveau des vaisseaux sanguins et d'une réaction inflammatoire médiée par le stress oxydant pulmonaire (191).

iii. Lien entre microbiote et troubles métaboliques

De manière novatrice, certaines études ont également mis en évidence le rôle que pouvait jouer le microbiote dans les troubles métaboliques. Ainsi chez les adultes, le genre *Dorea sp.* et *Phascolarctobacterium sp.* semblent être associés au diabète de type 2, et un rapport plus élevé de Firmicutes versus Bactéroïdètes à de l'obésité (192).

Pour rappel, le microbiote du nourrisson initialement dominé par les Bifidobacterium (Actinobacteria) est façonné durant les deux premières années de vie avant d'acquérir sa maturité et d'être largement dominé par les Bactéroïdètes et Firmicutes. La composition qualitative et quantitative du microbiote intestinal, propre à chaque individu, ne variera par la suite que très peu. L'acquisition du microbiote est donc une période charnière et les résultats de cette étude indiquent qu'une exposition accrue à la pollution atmosphérique au cours des 6 premiers mois de vie était associée à des modifications taxonomiques avec des divergences en fonction du sexe (192). Sans rentrer dans les détails des taxons impactés, les résultats suggèrent qu'une exposition précoce aux PM_{2,5} pourrait perturber la transition physiologique de Bifidobacterium à Bactéroïdètes comme taxon dominant. Et l'exposition au NO₂ et aux PM₁₀ favoriser un établissement précoce de Firmicutes et d'Actinobacteria comme taxons dominants. Au niveau des genres d'intérêts, les PM₁₀ étaient associées à la hausse de *Dialister* et *Dorea* (Firmicutes), tous deux impliqués dans la survenue de maladies inflammatoires notamment (études chez l'adulte). Les PM_{2,5} et le NO₂ avec une diminution de *Phascolarctobacterium*, un genre important dans la production d'Acide Gras à Chaîne Courte (AGCC). Il s'agit d'un métabolite aux effets très vastes comme source d'énergie, modulateur du métabolisme glucidique et lipidique ou bien encore comme contributeur à l'intégrité de la barrière intestinale (193).

Lors de leur inhalation, les polluants se retrouvent piégés au niveau respiratoire par la barrière muco-ciliaire. Mais lors de leur clairance, une partie peut être ingérée, expliquant comment ils peuvent impacter le microbiote intestinal. Et la diminution de bactéries productrices d'AGCC ou la hausse de bactéries néfastes pour la santé pourrait expliquer la survenue de troubles métaboliques. Les résultats sont cependant à prendre avec précaution étant donné certaines limites inhérentes à l'étude et du fait que les variations taxonomiques retrouvées dans cette étude ne correspondaient pas à ce qui a été mis en évidence précédemment chez

l'adulte. Ce qui est certain, c'est que la pollution est susceptible de modifier la composition du microbiote intestinal pouvant avoir des répercussions ultérieures sur la santé des enfants.

Ce tour d'horizon des effets cardiovasculaires de la pollution aura mis en évidence de nombreux liens, bien que les mécanismes sous-jacents demeurent faiblement compris et encore plus dans la population pédiatrique. Cependant il est aujourd'hui indéniable que la pollution joue un rôle dans la santé cardiovasculaire, dès la période prénatale, à l'origine d'une hausse des malformations congénitales. De par leurs effets inflammatoires, les différents polluants sont susceptibles de favoriser des modifications cardiaques, hémodynamiques et métaboliques prédisposant à de nombreuses pathologies précoces telles que l'HTA, l'IC ou encore le diabète. Associée à cela, la hausse de l'obésité résultant d'une exposition chronique à la pollution aggrave un peu plus la morbi mortalité qui plane sur ces enfants.

CONCLUSION

De tout temps, l'homme a dû faire face à des menaces pesant sur sa santé ; aujourd'hui on s'aperçoit de plus en plus de la part prépondérante jouée par le climat dans la santé humaine. Et si le dérèglement climatique affecte d'ores et déjà la vie de chaque individu, la proportion de personnes impactées devrait encore augmenter. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 250 000 le nombre de décès annuel supplémentaire entre 2030 et 2050. Les changements qui s'amorcent, d'une ampleur sans précédent, impacteront de manière inégale les différentes régions du globe (notamment les états insulaires et les régions polaires, plus vulnérables) et les différentes populations (on peut citer les populations autochtones, moins résilientes ou les enfants, davantage menacés). Par conséquent, il est urgent de définir quelles pourraient être les conséquences du changement global et plus précisément du dérèglement climatique sur la santé future des enfants par rapport à celle d'aujourd'hui. Afin d'avoir un aperçu large, il est important de prendre en considération toutes les données et hypothèses et d'envisager tous les scénarios climatiques possibles.

Ce tour d'horizon des différentes menaces du dérèglement climatique sur la santé des enfants met en évidence son implication très large comme déterminant de santé.

Au niveau respiratoire, l'accroissement des saisons polliniques lié à la chaleur, la production et l'allergénicité accrue des pollens et moisissures liés à la hausse du CO₂ et des événements extrêmes liés à l'eau sont autant de paramètres expliquant la hausse de la prévalence pédiatrique - mais également globale - de l'asthme et des allergies en général. À tel point qu'en 2050 une personne sur deux dans le monde devrait être allergique (OMS). La hausse de la pollution, quel que soit le scénario prévisionnel, devrait accentuer la survenue d'exacerbations bronchiques, et ceux en particulier chez l'enfant dont la maturation pulmonaire n'est atteinte qu'à l'âge adulte. Enfin, l'acquisition du microbiote est une période charnière dans les mécanismes allergiques. Même s'il existe très peu d'études sur l'impact direct du dérèglement climatique au niveau des principaux phylles bactériens humains, les études menées chez l'animal indiquent déjà une menace réelle.

















































































La hausse des températures et la fréquence croissante des évènements extrêmes devraient être profitable aux vecteurs, expliquant l'extension géographique de maladies infectieuses impactant habituellement des régions de plus basses latitudes et altitudes. Or, des pathologies comme le paludisme, sont déjà des causes majeures de décès dans la population pédiatrique. L'essor mondial de pathologies vectorielles émergentes comme le Virus du Zika, du Nil Occidental ou bien encore du Chikungunya, bien que non spécifiques de l'enfant, présente un risque particulier dans cette population, du fait de manifestations cliniques plus sévères, de syndromes spécifiques ou d'une mortalité accrue (l'exemple du syndrome congénital du Zika décrit récemment). Le réchauffement des eaux de surfaces devrait également profiter aux infections à *Vibrio sp.* dont fait partie l'agent responsable du choléra. La distribution géographique de ces bactéries devrait frapper aussi bien les régions nordiques (mer Baltique, Amérique du Nord) que les régions plus au sud (mer de Chine). La hausse de l'incidence et l'émergence de souches plus virulentes font planer une menace toute particulière chez les enfants, sujets aux gastro-entérites et dont les diarrhées infectieuses demeurent une cause majeure de décès.

La définition large de la « santé mentale » comme « bien-être psychique, émotionnel et cognitif, qui va au-delà de l'absence de trouble mental » (OMS) mérite que l'*éco-anxiété*, définie comme une « réaction saine en réponse à une réalité stressante », soit prise en considération. Ainsi, indépendamment de toute pathologie, le dérèglement climatique affecte mentalement les enfants et la fréquence croissante des évènements extrêmes devrait exacerber cette souffrance. On sait aujourd'hui que les effets toxiques de la pollution sur le système nerveux en développement sont à l'origine d'une neurodégénérescence précoce et semblent associés à un certain nombre de troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques. La hausse des températures est un paramètre moins étudié, bien que le lien entre thermorégulation et survenue de crises épileptiques (syndrome de Dravet) semble avéré. Son implication dans le suicide en tant que facteur déclencheur ou facteur aggravant demande cependant à être éclaircie.

Les différences physiologiques entre adulte et enfant impliquent des processus thermorégulateurs distincts et conditionnent la plus grande susceptibilité des jeunes enfants et adolescents au coup de chaleur. Si les conséquences cardiovasculaires, rénales et

hépatiques dépendent des lésions induites par le stress thermique, il est certain que la hausse des températures et des épisodes caniculaires augmentera la morbi-mortalité, sans une adaptation du corps humain. Le rein est particulièrement sensible à la déshydratation et aux lésions aiguës associées aux fortes chaleurs. Et si les études ne font pas état de lien significatif entre température et insuffisance rénale chronique, les épisodes aigus favorisent l'évolution vers une maladie rénale comme il semblerait que ce soit le cas dans la *néphropathie d'origine indéterminée*. De manière similaire, l'exposition maternelle à de fortes températures majore le risque de prématurité et ses conséquences rénales associées (oligonéphronie). Du fait de ses effets inflammatoires, les différents polluants sont susceptibles de favoriser des modifications cardiaques, hémodynamiques et métaboliques prédisposant à des malformations congénitales lors d'une exposition *in utero* ; à des troubles métaboliques (obésité) et de nombreuses pathologies précoces (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque ou diabète) lors d'une exposition chronique durant l'enfance.

Les enfants représentent une population particulièrement vulnérable aux effets du dérèglement climatique, et qui plus est, seront davantage exposés et connaîtront des changements plus importants au cours de leur vie en comparaison aux générations précédentes. Or la littérature, très hétérogène sur le sujet, ne rend pas bien compte de la nature de ces effets et surtout leurs répercussions sur la santé. L'objectif de ce travail est donc de pallier ce manque, et de prendre en considération aussi bien les données étayées et robustes (ex : allergie/asthme et réchauffement climatique, pollution et exacerbation bronchique, coup de chaleur et hausse des températures ...) que celles beaucoup plus éparpillées comme c'est le cas des dysbioses liées au changement du microbiote humain, dont l'importance dans les mécanismes allergiques fait aujourd'hui l'objet de nombreuses publications, mais dont le lien avec le dérèglement climatique n'a été étudié qu'avec parcimonie. De plus, il a parfois fallu s'appuyer sur des extrapolations de données provenant d'études menées chez l'adulte lorsque les données pédiatriques étaient manquantes, en tenant compte des différences physiologiques entre les deux populations.

Problème sanitaire		Contribution du dérèglement climatique		Changement attendu	Indice de confiance	Charge mondiale de morbidité
	Asthme non allergique		Pollution atmosphérique			++
	BPCO		Pollution atmosphérique			+
	Infections pulmonaires		Pollution atmosphérique			++
	Allergie - Asthme allergique		Chaleur - Evenements extremes			+++
	Paludisme		Chaleur - Evenements extremes			+++
	Dengue		Chaleur - Evenements extremes			+++
	Virus du Chikungunya		Chaleur - Evenements extremes			+
	Virus du Zika		Chaleur - Evenements extremes			+
	Virus du Nil Occidental		Chaleur - Evenements extremes			+
	Choléra		Chaleur - Evenements extremes			++
	NOVC + Vibrions autres		Chaleur			+
	Eco-anxiété		Globale			+++
	Troubles neurodéveloppementaux (TSA, TDAH, schizophrénie)		Pollution atmosphérique			+
	Suicide		Chaleur - Pollution atmosphérique			++
	Epilepsie (Syndrome de Dravet)		Chaleur			+
	Coup de chaleur		Chaleur - Vague de chaleur			+++
	Néphropathie du prématuré (oligonéphronie, néphrocalcinose)		Pollution atmosphérique			+
	IRA		Chaleur			++
	Calcul rénaux		Chaleur			++
	IRC (ex : Néphropathie d'origine indéterminé)		Chaleur			+
	Malformations congénitales		Pollution atmosphérique			+
	HTA précoce		Pollution atmosphérique			++
	Troubles métaboliques (obésité, diabète)		Pollution atmosphérique			++
	Accès à l'eau		Chaleur - Evenements extremes			+++
	Alimentation (dénutrition, malnutrition)		Sécheresse - Evenements extrêmes			+++

Légendes :

BPCO = BronchoPneumopathie Chronique Obstructive ;
NOVC = Vibrio Cholerae Non O1/O139 ; **TSA** = Trouble du Spectre Autistique ; **TDAH** = Trouble Déficitaire de l'Attention avec/sans Hyperactivité ; **IRA** / **IRC** = Insuffisance Rénale Aigue / Chronique



Faible contribution



Moyenne contribution



Forte contribution



Faible augmentation

Moyenne augmentation

Forte augmentation



Faible confiance



Confiance élevé

Tableau 11 : Tableau interprétatif des différents problèmes de santé de l'enfant liés au dérèglement climatique et analyse prévisionnelle de leurs évolutions futures

Conclusion des différentes problématiques sanitaires évaluées au cours de cette thèse et analyse interprétative de la contribution du dérèglement climatique, de l'évolution attendue, du degré de confiance et de la charge mondiale que le problème représentera chez l'enfant en fonction des scénarios climatiques.

Source : Illustration des problématiques de santé de l'enfant liées au dérèglement climatique, STEINMETZ Vincent

L'analyse profonde du développement foetal a permis de mieux comprendre l'effet toxique de certaines molécules pouvant perturber la « programmation développementale » à l'origine de malformations congénitales. L'analyse des caractéristiques physiologiques des enfants et des périodes de susceptibilités, de mieux comprendre le risque majoré que représente le

climat pour leur santé à certains moments clés de leur vie. Enfin, l'analyse de la physiopathologie, de comprendre comment le dérèglement climatique agit et peut majorer la survenue d'une pathologie et ses complications En ce sens, cette thèse s'inscrit dans le concept d'*exposome* qui caractérise la survenue d'une maladie comme résultante du « cumul des expositions à des facteurs environnementaux » durant la vie des individus.

L'extrapolation de données entre adulte et enfant a cependant ses limites et peut représenter parfois un écueil en fonction de la pathologie, du fait de caractéristiques physiologiques différentes. C'est ainsi une des limites majeures des données pédiatriques au vu de la grande diversité d'individus inclus dans cette catégorie. En effet les risques et les problèmes de santé ne sont pas les mêmes entre un fœtus, un nouveau-né, un nourrisson, un enfant ou un adolescent. Pour autant il est parfois facile et tentant, bien que peu pertinent, d'étendre des résultats retrouvés dans une catégorie à l'ensemble de la population pédiatrique.

Si les données probantes ainsi que les hypothèses de santé ont été exposées de manière similaire, il est important de garder en tête qu'elles n'ont pas la même probabilité de survenue ni la même portée quant à la charge mondiale de morbidité qu'elles représentent. En ce sens, les données épidémiologiques présentées permettent de nuancer ces propos. Par exemple, il est indéniable que l'incidence de l'asthme devrait augmenter du fait du dérèglement climatique tandis qu'il est beaucoup moins certains que l'incidence du syndrome de Dravet (épilepsie) augmente du fait de la hausse des températures. Et la charge mondiale représentée par ces deux pathologies n'est absolument pas comparable ; entre l'asthme qui devrait toucher 50% de la population mondiale d'ici 2050 et le syndrome de Dravet dont la prévalence est estimée à 1/30 000 naissance.

Il est, en revanche, aisé de comprendre que la hausse de certains facteurs climatiques comme la température augmentera la mortalité liée aux coups de chaleur. Il faut noter que l'analyse du lien existant entre dérèglement climatique et pathologies d'origines multifactorielles (diabète, dépression ...) est beaucoup plus complexe et rend leurs prévisions plus difficiles. De manière similaire, les pathologies vectorielles présentées dépendent d'une intrication complexe entre l'agent pathogène, le vecteur et l'hôte. Ainsi, la redistribution des niches

écologiques du vecteur n'est pas toujours synonyme de hausse de la capacité vectorielle. Par exemple, la survenue de cas autochtones de la dengue en France métropolitaine nécessite des conditions climatiques favorables à l'agent pathogène, au vecteur et à son établissement. Ce paramètre dépend entre autres de la compétition vectorielle pouvant exister au niveau local (par exemple entre *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*). *In fine*, l'extension des zones propices au développement de la pathologie dépendra principalement de paramètres régionaux et locaux bien que des tendances générales peuvent se dégager.

Enfin, ne pas prendre en considération les changements socio-économiques et démographiques (migration imposée, conflits hydriques ...) permet de mieux appréhender l'impact du dérèglement climatique, mais ne collera pas forcément à la réalité pesant sur la santé des enfants à l'horizon 2100.

Ce travail très général a eu pour vocation d'inclure le plus grand nombre de données de santé afin de dresser un portrait des menaces existantes. Cependant, il est clair que certains risques n'ont pas été analysés tout comme certaines pathologies. C'est par exemple le cas du risque toxicologique pour l'enfant provenant de l'allaitement ou bien encore des menaces environnementales autres que la pollution atmosphérique ; on peut citer les PCB, métaux lourds ou encore perturbateurs endocriniens et polluants éternels (très présent dans les actualités) ... Il serait intéressant également d'analyser plus en détail le risque en fonction des différentes trajectoires socio-économique (SSP) afin d'avoir une idée plus précise de la charge de morbidité représentée par chaque pathologie, bien que ces données soient bien souvent manquantes. Néanmoins, s'agissant d'un sujet d'actualité, les recherches sur le sujet sont chaque jour grandissantes et il sera judicieux de suivre avec attention les nouvelles parutions.

THÈSE SOUTENUE PAR : M. Vincent STEINMETZ

TITRE :

**CHANGEMENTS GLOBAUX ET DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE : DONNÉES ACTUELLES ET
HYPOTHÈSES QUANT AUX CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DES ENFANTS**

CONCLUSION :

De tout temps, l'homme a dû faire face à des menaces pesant sur sa santé ; aujourd'hui on s'aperçoit de plus en plus de la part prépondérante jouée par le climat dans la santé humaine. Et si le dérèglement climatique affecte d'ores et déjà la vie de chaque individu, la proportion de personnes impactées devrait encore augmenter. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 250 000 le nombre de décès annuel supplémentaire entre 2030 et 2050. Les changements qui s'amorcent, d'une ampleur sans précédent, impacteront de manière inégale les différentes régions du globe (notamment les états insulaires et les régions polaires, plus vulnérables) et les différentes populations (on peut citer les populations autochtones, moins résilientes ou les enfants, davantage menacés). Par conséquent, il est urgent de définir quelles pourraient être les conséquences du changement global et plus précisément du dérèglement climatique sur la santé future des enfants par rapport à celle d'aujourd'hui. Afin d'avoir un aperçu large, il est important de prendre en considération toutes les données et hypothèses et d'envisager tous les scénarios climatiques possibles.

Ce tour d'horizon des différentes menaces du dérèglement climatique sur la santé des enfants met en évidence son implication très large comme déterminant de santé.

Au niveau respiratoire, l'accroissement des saisons polliniques lié à la chaleur, la production et l'allergénicité accrue des pollens et moisissures liés à la hausse du CO₂ et des événements extrêmes liés à l'eau sont autant de paramètres expliquant la hausse de la prévalence pédiatrique - mais également globale - de l'asthme et des allergies en général. À tel point qu'en 2050 une personne sur deux dans le monde devrait être allergique (OMS). La hausse de la pollution, quel que soit le scénario prévisionnel, devrait accentuer la survenue d'exacerbations bronchiques, et ceux en particulier chez l'enfant dont la maturation pulmonaire n'est atteinte qu'à l'âge adulte. Enfin, l'acquisition du microbiote est une période charnière dans les mécanismes allergiques. Même s'il existe très peu d'études sur l'impact direct du dérèglement climatique au niveau des principaux phylles bactériens humains, les études menées chez l'animal indiquent déjà une menace réelle.

La hausse des températures et la fréquence croissante des événements extrêmes devraient être profitable aux vecteurs, expliquant l'extension géographique de maladies infectieuses impactant habituellement des régions de plus basses latitudes et altitudes. Or, des pathologies comme le paludisme, sont déjà des causes majeures de décès dans

la population pédiatrique. L'essor mondial de pathologies vectorielles émergentes comme le Virus du Zika, du Nil Occidental ou bien encore du Chikungunya, bien que non spécifiques de l'enfant, présente un risque particulier dans cette population, du fait de manifestations cliniques plus sévères, de syndromes spécifiques ou d'une mortalité accrue (l'exemple du syndrome congénital du Zika décrit récemment). Le réchauffement des eaux de surfaces devrait également profiter aux infections à *Vibrio sp.* dont fait partie l'agent responsable du choléra. La distribution géographique de ces bactéries devrait frapper aussi bien les régions nordiques (mer Baltique, Amérique du Nord) que les régions plus au sud (mer de Chine). La hausse de l'incidence et l'émergence de souches plus virulentes font planer une menace toute particulière chez les enfants, sujets aux gastro-entérites et dont les diarrhées infectieuses demeurent une cause majeure de décès.

La définition large de la « santé mentale » comme « bien-être psychique, émotionnel et cognitif, qui va au-delà de l'absence de trouble mental » (OMS) mérite que l'*éco-anxiété*, définie comme une « réaction saine en réponse à une réalité stressante », soit prise en considération. Ainsi, indépendamment de toute pathologie, le dérèglement climatique affecte mentalement les enfants et la fréquence croissante des événements extrêmes devrait exacerber cette souffrance. On sait aujourd'hui que les effets toxiques de la pollution sur le système nerveux en développement sont à l'origine d'une neurodégénérescence précoce et semblent associés à un certain nombre de troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques. La hausse des températures est un paramètre moins étudié, bien que le lien entre thermorégulation et survenue de crises épileptiques (syndrome de Dravet) semble avéré. Son implication dans le suicide en tant que facteur déclencheur ou facteur aggravant demande cependant à être éclaircie.

Les différences physiologiques entre adulte et enfant impliquent des processus thermorégulateurs distincts et conditionnent la plus grande susceptibilité des jeunes enfants et adolescents au coup de chaleur. Si les conséquences cardiovasculaires, rénales et hépatiques dépendent des lésions induites par le stress thermique, il est certain que la hausse des températures et des épisodes caniculaires augmentera la morbi-mortalité, sans une adaptation du corps humain. Le rein est particulièrement sensible à la déshydratation et aux lésions aiguës associées aux fortes chaleurs. Et si les études ne font pas état de lien significatif entre température et insuffisance rénale chronique, les épisodes aigus favorisent l'évolution vers une maladie rénale comme il semblerait que ce soit le cas dans la *néphropathie d'origine indéterminée*. De manière similaire, l'exposition maternelle à de fortes températures majore le risque de prématurité et ses conséquences rénales associées (oligonéphronie). Du fait de ses effets inflammatoires, les différents polluants sont susceptibles de favoriser des modifications cardiaques, hémodynamiques et métaboliques prédisposant à des malformations congénitales lors d'une exposition *in utero* ; à des troubles métaboliques (obésité) et de nombreuses pathologies précoces (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque ou diabète) lors d'une exposition chronique durant l'enfance.

Les enfants représentent une population particulièrement vulnérable aux effets du dérèglement climatique, et qui plus est, seront davantage exposés et connaîtront des

changements plus importants au cours de leur vie en comparaison aux générations précédentes. Or la littérature, très hétérogène sur le sujet, ne rend pas bien compte de la nature de ces effets et surtout leurs répercussions sur la santé. L'objectif de ce travail est donc de pallier ce manque, et de prendre en considération aussi bien les données étayées et robustes (ex : allergie/asthme et réchauffement climatique, pollution et exacerbation bronchique, coup de chaleur et hausse des températures ...) que celles beaucoup plus éparées comme c'est le cas des dysbioses liée au changement du microbiote humain, dont l'importance dans les mécanismes allergiques fait aujourd'hui l'objet de nombreuses publications, mais dont le lien avec le dérèglement climatique n'a été étudié qu'avec parcimonie. De plus, il a parfois fallu s'appuyer sur des extrapolations de données provenant d'études menées chez l'adulte lorsque les données pédiatriques étaient manquantes, en tenant compte des différences physiologiques entre les deux populations.

L'analyse profonde du développement fœtal a permis de mieux comprendre l'effet toxique de certaines molécules pouvant perturber la « programmation développementale » à l'origine de malformations congénitales. L'analyse des caractéristiques physiologiques des enfants et des périodes de susceptibilités, de mieux comprendre le risque majoré que représente le climat pour leur santé à certains moments clés de leur vie. Enfin, l'analyse de la physiopathologie, de comprendre comment le dérèglement climatique agit et peut majorer la survenue d'une pathologie et ses complications. En ce sens, cette thèse s'inscrit dans le concept d'*exposome* qui caractérise la survenue d'une maladie comme résultante du « cumul des expositions à des facteurs environnementaux » durant la vie des individus.

L'extrapolation de données entre adulte et enfant a cependant ses limites et peut représenter parfois un écueil en fonction de la pathologie, du fait de caractéristiques physiologiques différentes. C'est ainsi une des limites majeures des données pédiatriques au vu de la grande diversité d'individus inclus dans cette catégorie. En effet les risques et les problèmes de santé ne sont pas les mêmes entre un fœtus, un nouveau-né, un nourrisson, un enfant ou un adolescent. Pour autant il est parfois facile et tentant, bien que peu pertinent, d'étendre des résultats retrouvés dans une catégorie à l'ensemble de la population pédiatrique.

Si les données probantes ainsi que les hypothèses de santé ont été exposées de manière similaire, il est important de garder en tête qu'elles n'ont pas la même probabilité de survenue ni la même portée quant à la charge mondiale de morbidité qu'elles représentent. En ce sens, les données épidémiologiques présentées permettent de nuancer ces propos. Par exemple, il est indéniable que l'incidence de l'asthme devrait augmenter du fait du dérèglement climatique tandis qu'il est beaucoup moins certains que l'incidence du syndrome de Dravet (épilepsie) augmente du fait de la hausse des températures. Et la charge mondiale représentée par ces deux pathologies n'est absolument pas comparable ; entre l'asthme qui devrait toucher 50% de la population mondiale d'ici 2050 et le syndrome de Dravet dont la prévalence est estimée à 1/30 000 naissance.

Il est, en revanche, aisé de comprendre que la hausse de certains facteurs climatiques comme la température augmentera la mortalité liée aux coups de chaleur. Il faut noter que l'analyse du lien existant entre dérèglement climatique et pathologies d'origines multifactorielles (diabète, dépression ...) est beaucoup plus complexe et rend leurs prévisions plus difficiles. De manière similaire, les pathologies vectorielles présentées dépendent d'une intrication complexe entre l'agent pathogène, le vecteur et l'hôte. Ainsi, la redistribution des niches écologiques du vecteur n'est pas toujours synonyme de hausse de la capacité vectorielle. Par exemple, la survenue de cas autochtones de la dengue en France métropolitaine nécessite des conditions climatiques favorables à l'agent pathogène, au vecteur et à son établissement. Ce paramètre dépend entre autres de la compétition vectorielle pouvant exister au niveau local (par exemple entre *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*). *In fine*, l'extension des zones propices au développement de la pathologie dépendra principalement de paramètres régionaux et locaux bien que des tendances générales peuvent se dégager.

Enfin, ne pas prendre en considération les changements socio-économiques et démographiques (migration imposée, conflits hydriques ...) permet de mieux appréhender l'impact du dérèglement climatique, mais ne collera pas forcément à la réalité pesant sur la santé des enfants à l'horizon 2100.

Ce travail très général a eu pour vocation d'inclure le plus grand nombre de données de santé afin de dresser un portrait des menaces existantes. Cependant, il est clair que certains risques n'ont pas été analysés tout comme certaines pathologies. C'est par exemple le cas du risque toxicologique pour l'enfant provenant de l'allaitement ou bien encore des menaces environnementales autres que la pollution atmosphérique ; on peut citer les PCB, métaux lourds ou encore perturbateurs endocriniens et polluants éternels (très présent dans les actualités) ... Il serait intéressant également d'analyser plus en détail le risque en fonction des différentes trajectoires socio-économique (SSP) afin d'avoir une idée plus précise de la charge de morbidité représentée par chaque pathologie, bien que ces données soient bien souvent manquantes. Néanmoins, s'agissant d'un sujet d'actualité, les recherches sur le sujet sont chaque jour grandissantes et il sera judicieux de suivre avec attention les nouvelles parutions.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 4/11/24

LE DOYEN
DE L'UFR DE PHARMACIE



Pr Michel SÈVE

LE DIRECTEUR DE THÈSE



Pr Emmanuel DROUET

BIBLIOGRAPHIE

1. Allan et al. - Summary for Policymakers.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg1/downloads/report/IPCC_AR6_WGI_SPM.pdf
2. Temperature moyenne a la surface de la Terre et Effet de serre [Internet]. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosclim1/sysfacte/effetserre/index.htm>
3. WGI_AR5_glossary_FR.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2023]. Disponible sur: https://www.ipcc.ch/site/assets/uploads/2018/08/WGI_AR5_glossary_FR.pdf
4. L'océan plus stratifié avec le réchauffement climatique – global-climat [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://global-climat.com/2020/10/14/locean-plus-stratifie-avec-le-rechauffement-climatique/>
5. Acidification et réchauffement des océans : des dangers qui se démultiplient - Réseau Action Climat [Internet]. [cité 23 mars 2023]. Disponible sur: <https://reseauactionclimat.org/acidification-rechauffement-ocean-dangers-demultiplies/>
6. Romanello M, Di Napoli C, Drummond P, Green C, Kennard H, Lampard P, et al. The 2022 report of the Lancet Countdown on health and climate change: health at the mercy of fossil fuels. *The Lancet*. nov 2022;400(10363):1619-54.
7. Pourquoi les fortes pluies ne suffisent pas à remplir les nappes phréatiques ? - notre-environnement [Internet]. [cité 21 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.notre-environnement.gouv.fr/actualites/breves/article/pourquoi-les-fortes-pluies-ne-suffisent-pas-a-remplir-les-nappes-phreatiques>
8. Pollution persistante aux particules fines, à grande échelle, due à une éruption volcanique | INSU [Internet]. 2019 [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.insu.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/pollution-persistante-aux-particules-fines-grande-echelle-due-une-eruption-volcanique>
9. Watts N, Amann M, Arnell N, Ayeb-Karlsson S, Belesova K, Boykoff M, et al. The 2019 report of The Lancet Countdown on health and climate change: ensuring that the health of a child born today is not defined by a changing climate. *The Lancet*. nov 2019;394(10211):1836-78.

10. IPCC_AR6_WGII_SummaryForPolicymakers.pdf [Internet]. [cité 7 mars 2023].
Disponible sur:
https://www.ipcc.ch/report/ar6/wg2/downloads/report/IPCC_AR6_WGII_SummaryForPolicymakers.pdf
11. Cyclones tropicaux remarquables | Organisation météorologique mondiale [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://public.wmo.int/fr/cyclones-tropicaux-remarquables-0>
12. Enfants : améliorer leur survie et leur bien-être [Internet]. [cité 6 avr 2023].
Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>
13. Maladies à transmission vectorielle [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur:
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>
14. Changement climatique : quels effets sur notre santé ? - Encyclopédie de l'environnement [Internet]. [cité 17 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/changement-climatique-effets-sante-de-lhomme/>
15. Les pollens — Le Réseau National de Surveillance Aérobiologique — RNSA [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.pollens.fr/le-reseau/les-pollens>
16. D'Amato M, Cecchi L, Annesi-Maesano I, D'Amato G. News on Climate Change, Air Pollution, and Allergic Triggers of Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 16 avr 2018;28(2):91-7.
17. La biodiversité, une question sanitaire [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur:
<https://www.politis.fr/articles/2018/12/la-biodiversite-une-question-sanitaire-39785/>
18. Principaux repères sur les mycotoxines [Internet]. [cité 19 avr 2023]. Disponible sur:
<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mycotoxins>
19. Rocque RJ, Beaudoin C, Ndjaboue R, Cameron L, Poirier-Bergeron L, Poulin-Rheault RA, et al. Health effects of climate change: an overview of systematic reviews. *BMJ Open*. juin 2021;11(6):e046333.
20. Chronic respiratory diseases [Internet]. [cité 30 juin 2023]. Disponible sur:
<https://www.who.int/health-topics/chronic-respiratory-diseases>
21. Miller MD, Marty MA. Impact of Environmental Chemicals on Lung Development. *Environ Health Perspect*. août 2010;118(8):1155-64.

22. World Health Organization. Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals. 2006;329.
23. Soto-Martinez M, Sly PD. Review Series: What goes around, comes around: childhood influences on later lung health?: Relationship between environmental exposures in children and adult lung disease: The case for outdoor exposures. *Chron Respir Dis*. août 2010;7(3):173-86.
24. De Paula Santos¹ U, Abdo Arbex^{2,3} M, Ferreira Braga^{3,4} AL, Futoshi Mizutani⁵ R, Delfini Cançado⁶ JE, Terra-Filho⁷ M, et al. Environmental air pollution: respiratory effects. *J Bras Pneumol*. 28 févr 2021;e20200267.
25. Qualité de l'air ambiant et santé [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
26. Ministères Écologie Énergie Territoires [Internet]. [cité 14 juill 2023]. Pollution de l'air : origines, situation et impacts. Disponible sur: <https://www.ecologie.gouv.fr/pollution-lair-origines-situation-et-impacts>
27. D'Amato M, Cecchi L, Annesi-Maesano I, D'Amato G. News on Climate Change, Air Pollution, and Allergic Triggers of Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 16 avr 2018;28(2):91-7.
28. Eguluz-Gracia I, Mathioudakis AG, Bartel S, Vijverberg SJH, Fuertes E, Comberiati P, et al. The need for clean air: The way air pollution and climate change affect allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. sept 2020;75(9):2170-84.
29. Chen Z, Liu N, Tang H, Gao X, Zhang Y, Kan H, et al. Health effects of exposure to sulfur dioxide, nitrogen dioxide, ozone, and carbon monoxide between 1980 and 2019: A systematic review and meta-analysis. *Indoor Air* [Internet]. nov 2022 [cité 18 juill 2023];32(11). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ina.13170>
30. Altman MC, Kattan M, O'Connor GT, Murphy RC, Whalen E, LeBeau P, et al. Associations between outdoor air pollutants and non-viral asthma exacerbations and airway inflammatory responses in children and adolescents living in urban areas in the USA: a retrospective secondary analysis. *Lancet Planet Health*. janv 2023;7(1):e33-44.
31. Ray C, Ming X. Climate Change and Human Health: A Review of Allergies, Autoimmunity and the Microbiome. *Int J Environ Res Public Health*. 4 juill 2020;17(13):4814.

32. Lee AS, Aguilera J, Efobi JA, Jung YS, Seastedt H, Shah MM, et al. Climate change and public health: The effects of global warming on the risk of allergies and autoimmune diseases. *EMBO Rep.* 5 avr 2023;24(4):e56821.
33. Inserm [Internet]. [cité 30 oct 2024]. Épigénétique · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/epigenetique/>
34. Cancer de l'enfant [Internet]. [cité 2 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
35. D'Amato G, Chong-Neto HJ, Monge Ortega OP, Vitale C, Ansotegui I, Rosario N, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy.* sept 2020;75(9):2219-28.
36. Besancenot JP, Thibaudon M. Changement climatique et pollinisation. *Rev Mal Respir.* déc 2012;29(10):1238-53.
37. Thibaudon M, Besancenot JP. Réchauffement climatique et pollen. *Rev Fr Allergol.* avr 2022;62(3):221-3.
38. Caillaud D, Cheriaux M, Charpin D, Chaabane N, Thibaudon M. Moisissures extérieures et santé respiratoire. *Rev Mal Respir.* févr 2018;35(2):188-96.
39. Rapport_PollensEtMoisissures_2020_VF.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2023]. Disponible sur: https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/Rapport_PollensEtMoisissures_2020_VF.pdf
40. Inserm [Internet]. [cité 8 sept 2023]. Allergies · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/allergies/>
41. Gilles S, Mariani V, Bryce M, Mueller MJ, Ring J, Behrendt H, et al. Pollen allergens do not come alone: pollen associated lipid mediators (PALMS) shift the human immune systems towards a TH2-dominated response. *Allergy Asthma Clin Immunol.* déc 2009;5(1):3.
42. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 10 sept 2023]. Aspergillose. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/aspergillose>
43. Chiu L, Bazin T, Truchetet ME, Schaefferbeke T, Delhaes L, Pradeu T. Protective Microbiota: From Localized to Long-Reaching Co-Immunity. *Front Immunol.* 7 déc 2017;8:1678.

44. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé - Encyclopédie de l'environnement [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
45. Inserm [Internet]. [cité 20 avr 2024]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
46. Bestion E, Jacob S, Zinger L, Di Gesu L, Richard M, White J, et al. Climate warming reduces gut microbiota diversity in a vertebrate ectotherm. *Nat Ecol Evol.* 8 mai 2017;1(6):0161.
47. Dodi G, Attanasi M, Di Filippo P, Di Pillo S, Chiarelli F. Virome in the Lungs: The Role of Anelloviruses in Childhood Respiratory Diseases. *Microorganisms.* 23 juin 2021;9(7):1357.
48. Freer G, Maggi F, Pifferi M, Di Cicco ME, Peroni DG, Pistello M. The Virome and Its Major Component, Anellovirus, a Convuluted System Molding Human Immune Defenses and Possibly Affecting the Development of Asthma and Respiratory Diseases in Childhood. *Front Microbiol.* 10 avr 2018;9:686.
49. Bal A, Destras G, Sabatier M, Pichon M, Regue H, Oriol G, et al. Metagenomic Analysis Reveals High Abundance of Torque Teno Mini Virus in the Respiratory Tract of Children with Acute Respiratory Illness. *Viruses.* 3 mai 2022;14(5):955.
50. Nouveau-nés : améliorer leur survie et leur bien-être [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>
51. Principaux repères sur les anomalies congénitale [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
52. Collège des enseignants d'immunologie, éditeur. Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2018. (DFGSM 2-3 médecine).
53. Alimentation du nourrisson et du jeune enfant [Internet]. [cité 7 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>
54. Maladies à transmission vectorielle [Internet]. [cité 8 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>

55. Les maladies à transmission vectorielle : Santé publique France [Internet]. [cité 8 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle>
56. Wu X, Lu Y, Zhou S, Chen L, Xu B. Impact of climate change on human infectious diseases: Empirical evidence and human adaptation. *Environ Int.* janv 2016;86:14-23.
57. jni2019-rechauffement-climatique-chidiac.pdf [Internet]. [cité 11 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2019/com/jni2019-rechauffement-climatique-chidiac.pdf>
58. Le rapport annuel de l’OMS sur le paludisme met en évidence la menace croissante que fait peser le changement climatique [Internet]. [cité 17 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/30-11-2023-who-s-annual-malaria-report-spotlights-the-growing-threat-of-climate-change>
59. Crawley J, Chu C, Mtove G, Nosten F. *Malaria in children.* 2010;375.
60. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 17 déc 2023]. Paludisme. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>
61. Argy N, Houzé S. Épidémiologie et cycle parasitaire d’un fléau mondial, le paludisme. *Actual Pharm.* mars 2018;57(574):18-20.
62. Oumarou ZM, Lamine MM, Issaka T, Moumouni K, Alkassoum I, Maman D, et al. Infection palustre de la femme enceinte à Niamey au Niger. *Pan Afr Med J.* 22 déc 2020;37:365.
63. Samarasekera U. Climate change and malaria: predictions becoming reality. *The Lancet.* juill 2023;402(10399):361-2.
64. By-Nc-Sa C. *World malaria report 2023.*
65. Arbovirus : faire face à la menace en métropole · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 20 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/arbovirus-faire-face-a-la-menace-en-metropole/>
66. Whitehorn J, Yacoub S. Global warming and arboviral infections. *Clin Med.* mars 2019;19(2):149-52.
67. Inserm [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Dengue · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/dengue/>
68. Verhagen LM, De Groot R. Dengue in children. *J Infect.* nov 2014;69:S77-86.

69. Dengue et dengue sévère [Internet]. [cité 21 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
70. Liu Y, Lillepold K, Semenza JC, Tozan Y, Quam MBM, Rocklöv J. Reviewing estimates of the basic reproduction number for dengue, Zika and chikungunya across global climate zones. *Environ Res.* mars 2020;182:109114.
71. Campbell LP, Luther C, Moo-Llanes D, Ramsey JM, Danis-Lozano R, Peterson AT. Climate change influences on global distributions of dengue and chikungunya virus vectors. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 5 avr 2015;370(1665):20140135.
72. La dengue - Santé publique France [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/dengue>
73. Chikungunya [Internet]. [cité 12 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>
74. Barr K, Vaidhyanathan V. Chikungunya in Infants and Children: Is Pathogenesis Increasing? *Viruses.* 23 mars 2019;11(3):294.
75. Ritz N, Hufnagel M, Gérardin P. Chikungunya in Children. *Pediatr Infect Dis J.* juill 2015;34(7):789-91.
76. Chikungunya [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/chikungunya>
77. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 18 janv 2024]. Chikungunya. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/chikungunya>
78. Institut Pasteur [Internet]. 2016 [cité 21 janv 2024]. Zika. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/zika>
79. Da Silva Pone MV, Moura Pone S, Araujo Zin A, Barros Mendes PH, Senra Aibe M, Barroso De Aguiar E, et al. Zika virus infection in children: epidemiology and clinical manifestations. *Childs Nerv Syst.* janv 2018;34(1):63-71.
80. Ali S, Gugliemini O, Harber S, Harrison A, Houle L, Ivory J, et al. Environmental and Social Change Drive the Explosive Emergence of Zika Virus in the Americas. Apperson C, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 9 févr 2017;11(2):e0005135.
81. Zika (maladie à virus) [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>

82. Salinas S, Foulongne V, Loustalot F, Fournier-Wirth C, Molès JP, Briant L, et al. Le virus Zika: L'émergence d'une menace. *médecine/sciences*. avr 2016;32(4):378-86.
83. Zika [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/zika>
84. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 21 janv 2024]. Arthrogryposes multiples congénitales. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3292837/fr/arthrogryposes-multiples-congenitales
85. Paz S. Climate change impacts on West Nile virus transmission in a global context. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 5 avr 2015;370(1665):20130561.
86. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 22 janv 2024]. West Nile. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/west-nile>
87. West Nile virus [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/west-nile-virus>
88. West nile virus [Internet]. [cité 22 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-transmission-vectorielle/west-nile-virus>
89. Voisin S. Le virus West Nile.
90. Lanteri MC, Diamond MS, Norris PJ, Busch MP. Infection par le virus West Nile chez l'homme - II. Aspects physiopathologiques et réponses immunitaires. *médecine/sciences*. 1 avr 2011;27(4):382-6.
91. Lindsey NP, Hayes EB, Staples JE, Fischer M. West Nile Virus Disease in Children, United States, 1999–2007. *Pediatrics*. 1 juin 2009;123(6):e1084-9.
92. Levy K, Smith SM, Carlton EJ. Climate Change Impacts on Waterborne Diseases: Moving Toward Designing Interventions. *Curr Environ Health Rep*. juin 2018;5(2):272-82.
93. Climatic Drivers of Diarrheagenic Escherichia coli Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis - PubMed [Internet]. [cité 4 févr 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26931446/>
94. Trinanès J, Martínez-Urtaza J. Future scenarios of risk of Vibrio infections in a warming planet: a global mapping study. *Lancet Planet Health*. juill 2021;5(7):e426-35.

95. Vezzulli L, Baker-Austin C, Kirschner A, Pruzzo C, Martinez-Urtaza J. Global emergence of environmental NON-O1 / O139 *Vibrio cholerae* infections linked with climate change: a neglected research field? *Environ Microbiol.* oct 2020;22(10):4342-55.
96. Baker-Austin C, Oliver JD, Alam M, Ali A, Waldor MK, Qadri F, et al. *Vibrio* spp. infections. *Nat Rev Dis Primer.* déc 2018;4(1):1-19.
97. Le choléra, une menace pour les enfants dans le monde entier | UNICEF [Internet]. [cité 27 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.unicef.org/fr/recits/le-cholera-une-menace-pour-les-enfants-dans-le-monde-entier>
98. Institut Pasteur [Internet]. 2015 [cité 27 avr 2024]. Choléra. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/cholera>
99. Kanungo S, Azman AS, Ramamurthy T, Deen J, Dutta S. Cholera. *The Lancet.* avr 2022;399(10333):1429-40.
100. MIC2000sa0007Fi.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/MIC2000sa0007Fi.pdf>
101. La santé mentale est une priorité pour agir face aux changements climatiques [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/03-06-2022-why-mental-health-is-a-priority-for-action-on-climate-change>
102. Tubiana M. Santé mentale de l'enfant: Conclusions du rapport à l'Académie de médecine. *VST - Vie Soc Trait.* 8 févr 2007;n o 91(3):116-43.
103. Santé mentale : premiers résultats de l'étude Enabee, chez les enfants de 6 à 11 ans scolarisés du CP au CM2 | Santé publique France [Internet]. [cité 1 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2023/sante-mentale-premiers-resultats-de-l-etude-enabee-chez-les-enfants-de-6-a-11-ans-scolarises-du-cp-au-cm2>
104. Peyre H, Baghdadli A, Ramus F, Galéra C, Delobel-Ayoub M, Revet A. Prévalence des troubles du neurodéveloppement. mai 2023;
105. Coq JM, Gerardin P. Développement psychologique de l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture.* oct 2021;34(5):251-61.
106. Développement de l'enfant - Pédiatrie - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 2 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/croissance-et-d%C3%A9veloppement/d%C3%A9veloppement-de-l-enfant>

107. Bharti DJ, Singh DH, Verma DSK, Chaurasia MMK. EMOTIONAL & MENTAL DEVELOPMENT OF CHILD: THEORITICAL PERSPECTIVE. août 2021;
108. Léger-Goodes T, Malboeuf-Hurtubise C, Mastine T, Généreux M, Paradis PO, Camden C. Eco-anxiety in children: A scoping review of the mental health impacts of the awareness of climate change. *Front Psychol.* 25 juill 2022;13:872544.
109. Vergunst F, Berry HL. Climate Change and Children's Mental Health: A Developmental Perspective. *Clin Psychol Sci.* juill 2022;10(4):767-85.
110. Jalin H, Chandes C, Congard A, Boudoukha AH. Appréhender l'éco-anxiété : une approche clinique et phénoménologique. *Psychol Fr.* mars 2024;69(1):35-47.
111. Brophy H, Olson J, Paul P. Eco-anxiety in youth: An integrative literature review. *Int J Ment Health Nurs.* juin 2023;32(3):633-61.
112. Boluda-Verdú I, Senent-Valero M, Casas-Escolano M, Matijasevich A, Pastor-Valero M. Fear for the future: Eco-anxiety and health implications, a systematic review. *J Environ Psychol.* déc 2022;84:101904.
113. Coffey Y, Bhullar N, Durkin J, Islam MS, Usher K. Understanding Eco-anxiety: A Systematic Scoping Review of Current Literature and Identified Knowledge Gaps. *J Clim Change Health.* août 2021;3:100047.
114. Pihkala P. Anxiety and the Ecological Crisis: An Analysis of Eco-Anxiety and Climate Anxiety. *Sustainability.* 23 sept 2020;12(19):7836.
115. Hickman C, Marks E, Pihkala P, Clayton S, Lewandowski RE, Mayall EE, et al. Climate anxiety in children and young people and their beliefs about government responses to climate change: a global survey. *Lancet Planet Health.* déc 2021;5(12):e863-73.
116. Broséus L, Guilbert A, Hough I, Kloog I, Chauvaud A, Seyve E, et al. Placental DNA methylation signatures of prenatal air pollution exposure and potential effects on birth outcomes: an analysis of three prospective cohorts. *Lancet Planet Health.* mai 2024;8(5):e297-308.
117. Genc S, Zadeoglulari Z, Fuss SH, Genc K. The Adverse Effects of Air Pollution on the Nervous System. *J Toxicol.* 2012;2012:1-23.
118. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci.* sept 2009;32(9):506-16.

119. Roche IV, Ubalde-Lopez M, Daher C, Nieuwenhuijsen M, Gascon M. The Health-Related and Learning Performance Effects of Air Pollution and Other Urban-Related Environmental Factors on School-Age Children and Adolescents—A Scoping Review of Systematic Reviews. *Curr Environ Health Rep*. 19 févr 2024;11(2):300-16.
120. Kidd SA, Gong J, Massazza A, Bezgrebelna M, Zhang Y, Hajat S. Climate change and its implications for developing brains – In utero to youth: A scoping review. *J Clim Change Health*. sept 2023;13:100258.
121. Castagna A, Mascheroni E, Fustinoni S, Montirosso R. Air pollution and neurodevelopmental skills in preschool- and school-aged children: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. mai 2022;136:104623.
122. Chen C, Nakagawa S. Planetary Health and the Future of Human Capacity: The Increasing Impact of Planetary Distress on the Human Brain. *Challenges*. 22 nov 2018;9(2):41.
123. Inserm [Internet]. [cité 14 juin 2024]. Autisme · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/autisme/>
124. Schizophrénie · Inserm, La science pour la santé [Internet]. [cité 14 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/schizophrenie/>
125. Heo S, Lee W, Bell ML. Suicide and Associations with Air Pollution and Ambient Temperature: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 20 juill 2021;18(14):7699.
126. Gulcebi MI, Bartolini E, Lee O, Lisgaras CP, Onat F, Mifsud J, et al. Climate change and epilepsy: Insights from clinical and basic science studies. *Epilepsy Behav*. mars 2021;116:107791.
127. pnds_syndrome_charge-texte-septembre_2021_2021-10-20_15-07-9_116.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/pnds_syndrome_charge-texte-septembre_2021_2021-10-20_15-07-9_116.pdf
128. Pollandt S, Bleck TP. Thermoregulation in epilepsy. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:737-47.

129. Crises fébriles : conduite à tenir - ScienceDirect [Internet]. [cité 15 juill 2024]. Disponible sur:
https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0987798322001372?fr=RR-2&ref=pdf_download&rr=8a3821582f465fb2
130. Peinkhofer C, Amiri M, Othman M, De Vecchi T, Nersesjan V, Kondziella D. Global Warming and Neurological Practice: Systematic Review [Internet]. 2020 [cité 13 juin 2024]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.12.18.20248515>
131. Sisodiya SM. Climate change and neurology: time to talk and to act. *Lancet Neurol*. août 2023;22(8):656-7.
132. The Lancet Neurology. Neurology and the climate emergency. *Lancet Neurol*. janv 2022;21(1):1.
133. Auguste AS. Sciences et Avenir. 2022 [cité 15 juill 2024]. Comment fonctionne la thermorégulation chez l'être humain ? Disponible sur:
https://www.sciencesetavenir.fr/sante/comment-fonctionne-la-thermoregulation-chez-l-etre-humain_165495
134. Tsai JF. Socioeconomic factors outweigh climate in the regional difference of suicide death rate in Taiwan. *Psychiatry Res*. sept 2010;179(2):212-6.
135. Burke M, González F, Baylis P, Heft-Neal S, Baysan C, Basu S, et al. Higher temperatures increase suicide rates in the United States and Mexico. *Nat Clim Change*. août 2018;8(8):723-9.
136. Kim Y, Kim H, Kim DS. Association between daily environmental temperature and suicide mortality in Korea (2001–2005). *Psychiatry Res*. avr 2011;186(2-3):390-6.
137. newround. Les températures élevées ont un impact à court terme sur toutes les grandes causes de décès, y compris les décès par suicide [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2022 [cité 16 juill 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/les-temperatures-elevees-ont-un-impact-a-court-terme-sur-toutes-les-grandes-causes-de-deces-y-compris-les-deces-par-suicide/65644/>
138. Fortes chaleurs et canicule : un impact sur la mortalité important nécessitant le renforcement de la prévention et de l'adaptation au changement climatique [Internet]. [cité 7 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2023/fortes-chaieurs-et-canicule-un-impact-sur-la-mortalite-important-necessitant-le-renforcement-de-la-prevention-et-de-l-adaptation-au-changement-cl>

139. Chaleur et santé [Internet]. [cité 7 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/climate-change-heat-and-health>
140. Guo Y, Gasparrini A, Li S, Sera F, Vicedo-Cabrera AM, De Sousa Zanotti Stagliorio Coelho M, et al. Quantifying excess deaths related to heatwaves under climate change scenarios: A multicountry time series modelling study. Patz JA, éditeur. PLOS Med. 31 juill 2018;15(7):e1002629.
141. Mora C, Dousset B, Caldwell IR, Powell FE, Geronimo RC, Bielecki CR, et al. Global risk of deadly heat. Nat Clim Change. juill 2017;7(7):501-6.
142. Masson E. EM-Consulte. [cité 11 août 2024]. Embryologie du coeur normal. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/218262/embryologie-du-coeur-normal>
143. Ebi KL, Capon A, Berry P, Broderick C, De Dear R, Havenith G, et al. Hot weather and heat extremes: health risks. The Lancet. août 2021;398(10301):698-708.
144. Smith CJ. Pediatric Thermoregulation: Considerations in the Face of Global Climate Change. Nutrients. 26 août 2019;11(9):2010.
145. Paul Ishimine, MD. Heat stroke in children - UpToDate [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.uptodate.com/contents/heat-stroke-in-children#disclaimerContent>
146. Forsyth N, Solan T. It's getting hot in here: heat stroke in children and young people for paediatric clinicians. Paediatr Child Health. déc 2022;32(12):471-5.
147. De Lorenzo A, Liaño F. High temperatures and nephrology: The climate change problem. Nefrol Engl Ed. sept 2017;37(5):492-500.
148. Leyk D. Health Risks and Interventions in Exertional Heat Stress. Dtsch Ärztebl Int [Internet]. 5 août 2019 [cité 18 août 2024]; Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2019.0537>
149. Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke. Longo DL, éditeur. N Engl J Med. 20 juin 2019;380(25):2449-59.
150. Problèmes de santé liés à la chaleur et à la canicule [Internet]. [cité 19 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/canicule-chaleur/maladies-liees-canicule>
151. Xu Z, Sheffield PE, Su H, Wang X, Bi Y, Tong S. The impact of heat waves on children's health: a systematic review. Int J Biometeorol. mars 2014;58(2):239-47.

152. Canicule : dispositif d'alerte et de surveillance et dispositif de prévention de Santé publique France.
153. Naissances prématurées [Internet]. [cité 1 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
154. Hough I, Rolland M, Guilbert A, Seyve E, Heude B, Slama R, et al. Early delivery following chronic and acute ambient temperature exposure: a comprehensive survival approach. *Int J Epidemiol*. 6 juin 2023;52(3):761-73.
155. Alvarez-Elias AC, Brenner BM, Luyckx VA. Climate change and its influence in nephron mass. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. janv 2024;33(1):102-9.
156. Wilhelm-Bals A, Chehade H, Girardin E, Gonzalez E, Parvex P. Immaturité rénale et oligonéphronie du prématuré: conséquences à long terme. *Rev Med Suisse*. 19 févr 2014;418:435-41.
157. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 1 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=oligom%C3%A9gan%C3%A9phronie>
158. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Newman LS, Lanaspá MA, Diaz HF, Lemery J, et al. Climate Change and the Kidney. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(Suppl. 3):38-44.
159. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 2 sept 2024]. Lésion rénale aiguë (insuffisance rénale aiguë) - Troubles génito-urinaires. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-génito-urinaires/lésion-rénale-aiguë/lésion-rénale-aiguë-insuffisance-rénale-aiguë>
160. Sasai F, Roncal-Jimenez C, Rogers K, Sato Y, Brown JM, Glaser J, et al. Climate change and nephrology. *Nephrol Dial Transplant*. 23 janv 2023;38(1):41-8.
161. Wen B, Xu R, Wu Y, Coêlho MDSZS, Saldiva PHN, Guo Y, et al. Association between ambient temperature and hospitalization for renal diseases in Brazil during 2000–2015: A nationwide case-crossover study. *Lancet Reg Health - Am*. févr 2022;6:100101.
162. Ioubersac Thomas. CHU de Nantes. [cité 3 sept 2024]. Calculs Urinaires de l'enfant. Disponible sur: <https://www.chu-nantes.fr/calculs-urinaires-de-lenfant>
163. Spiardi R, Goldfarb DS, Tasian GE. Role of Climate Change in Urologic Health: Kidney Stone Disease. *Eur Urol Focus*. nov 2023;9(6):866-8.
164. Korng Ea H. De l'hyperuricémie à la goutte : physiopathologie. *Rev Rhum*. oct 2011;78:S103-8.

165. La néphropathie mésoaméricaine, une nouvelle maladie liée au climat | Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 3 sept 2024]. Disponible sur:
<https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/sante-publique/la-nephropathie-mesoamericaine-une-nouvelle-maladie-liee-au-climat>
166. Pollution : un risque de maladies cardiovasculaires accru [Internet]. FFC. 2016 [cité 16 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/presse/pollution-un-risque-de-maladies-cardiovasculaires-accru/>
167. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Revue générale des anomalies cardiovasculaires congénitales - Pédiatrie. Disponible sur:
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/pediatrie/anomalies-cardiovasculaires-congenitales/revue-generale-des-anomalies-cardiovasculaires-congenitales>
168. Wan X. The association between maternal air pollution exposure and the incidence of congenital heart diseases in children: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ.* 2023;
169. Pregnancy exposure to atmospheric pollution and meteorological conditions and placental DNA methylation - ScienceDirect [Internet]. [cité 17 sept 2024]. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0160412017320433>
170. Yang C, Baker PN, Granger JP, Davidge ST, Tong C. Long-Term Impacts of Preeclampsia on the Cardiovascular System of Mother and Offspring.
171. Giussani DA, Camm EJ, Niu Y, Richter HG, Blanco CE, Gottschalk R, et al. Developmental Programming of Cardiovascular Dysfunction by Prenatal Hypoxia and Oxidative Stress. *PLoS ONE.* 2012;7(2).
172. La fonction endothéliale : rôle, méthodes d'évaluation et limites - ScienceDirect [Internet]. [cité 23 sept 2024]. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0398049913003673>
173. Hypertension chez les enfants - Pédiatrie - Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 24 sept 2024]. Disponible sur:
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/p%C3%A9diatrie/hypertension-chez-les-enfants/hypertension-chez-les-enfants>

174. Ni Y, Szpiro AA, Young MT, Loftus CT, Bush NR, LeWinn KZ, et al. Associations of Pre- and Postnatal Air Pollution Exposures with Child Blood Pressure and Modification by Maternal Nutrition: A Prospective Study in the CANDLE Cohort. *Environ Health Perspect.* 2021;
175. Zhang M, Mueller NT, Wang H, Hong X, Appel LJ, Wang X. Maternal Exposure to Ambient Particulate Matter $\leq 2.5 \mu\text{m}$ During Pregnancy and the Risk for High Blood Pressure in Childhood. *Hypertension.* juill 2018;72(1):194-201.
176. Rosa MJ. Identifying critical windows of prenatal particulate matter (PM_{2.5}) exposure and early childhood blood pressure. *Environ Res.* 2020;
177. Roche IV, Ubalde-Lopez M, Daher C, Nieuwenhuijsen M, Gascon M. The Health-Related and Learning Performance Effects of Air Pollution and Other Urban-Related Environmental Factors on School-Age Children and Adolescents—A Scoping Review of Systematic Reviews. *Curr Environ Health Rep.* 19 févr 2024;11(2):300-16.
178. Zhang Z, Dong B, Li S, Chen G, Yang Z, Dong Y, et al. Exposure to ambient particulate matter air pollution, blood pressure and hypertension in children and adolescents: A national cross-sectional study in China. *Environ Int.* juill 2019;128:103-8.
179. Bhatnagar A. Cardiovascular Effects of Particulate Air Pollution.
180. Gorr MW, Velten M, Nelin TD, Youtz DJ, Sun Q, Wold LE. Early life exposure to air pollution induces adult cardiac dysfunction.
181. Cardiac Autonomic Balance vs. Cardiac Regulatory Capacity - PMC [Internet]. [cité 15 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767155/>
182. Parenteau AM, Alen NV, La J, Luck AT, Teichrow DJ, Daang EM, et al. Associations of air pollution with peripheral inflammation and cardiac autonomic physiology in children.
183. Principaux repères sur l'obésité et le surpoids [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
184. Swinburn BA, Kraak VI, Allender S, Atkins VJ, Baker PI, Bogard JR, et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. *The Lancet.* févr 2019;393(10173):791-846.
185. Luo C, Wei T, Jiang W, Yang Y pei, Zhang MX, Xiong CL, et al. The association between air pollution and obesity: an umbrella review of meta-analyses and systematic reviews. *BMC Public Health.* 11 juill 2024;24(1):1856.

186. Toubal A, Treuter E, Venteclef N. Une relation « inflammée » entre le complexe GPS2 et le tissu adipeux dans l'obésité. *médecine/sciences*. 1 janv 2014;30(1):15-8.
187. SPF. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/surveillance-epidemiologique-du-diabete-de-l-enfant>
188. Vallianou NG, Geladari EV, Kounatidis D, Geladari CV, Stratigou T, Dourakis SP, et al. Diabetes mellitus in the era of climate change. *Diabetes Metab*. juill 2021;47(4):101205.
189. Un diabète sur sept serait dû à la pollution de l'air - Sciences et Avenir [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/diabete/un-diabete-sur-sept-serait-du-a-la-pollution-de-l-air_125496
190. Rivière P. Diabète lié à l'obésité : l'influence de l'épigénome [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2016 [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/diabete-lie-a-lobesite-linfluence-de-lepigénome/24142/>
191. BVS-mg-033-Vernis.pdf [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://bvs.anses.fr/sites/default/files/BVS-mg-033-Vernis.pdf>
192. Bailey MJ. Postnatal exposure to ambient air pollutants is associated with the composition of the infant gut mi.
193. Rôle des acides gras à chaîne courte dans le métabolisme énergétique | Le Quotidien du Médecin [Internet]. [cité 22 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/nutrition/role-des-acides-gras-chaine-courte-dans-le-metabolisme-energetique>



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

CHANGEMENTS GLOBAUX ET DÉRÈGLEMENT CLIMATIQUE : DONNÉES ACTUELLES ET HYPOTHÈSES QUANT AUX CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DES ENFANTS

RÉSUMÉ : Le dérèglement climatique affecte d'ores et déjà la vie de chaque individu et cela de manière inégale. Les enfants devraient connaître au cours de leur vie des changements d'une ampleur sans précédents et il est ainsi urgent de définir quelles pourraient être ces conséquences sur leur santé future. Afin d'avoir un aperçu large des différentes menaces, il est important de prendre en considération toutes les données et hypothèses, d'envisager tous les scénarios climatiques et parfois d'extrapoler les résultats provenant d'études chez l'adulte lorsque les données pédiatriques sont manquantes.

L'accroissement des saisons polliniques, la production et l'allergénicité accrue des pollens et moisissures, expliquent que, d'ici 2050, une personne sur deux devrait être allergique (OMS). La pollution accentuera la survenue d'exacerbations bronchiques, particulièrement chez l'enfant dont la maturation pulmonaire n'est atteinte qu'à l'âge adulte. La perturbation du microbiote humain, dont l'acquisition constitue une période charnière, pourrait également présenter un risque important. Le dérèglement climatique devrait être profitable à certains vecteurs, expliquant l'extension géographique de maladies infectieuses comme le paludisme (cause majeure de décès chez l'enfant), le Virus du Zika et ses formes sévères décrites récemment (syndrome congénital du Zika), le Virus du Nil Occidental, le Virus du Chikungunya ... Quant au réchauffement des eaux, il facilitera les infections à *Vibrio sp.* (dont le Choléra), responsables entre autres de diarrhées infectieuses. La définition large de santé mentale « au-delà de l'absence de trouble mental » mérite que l'*éco-anxiété*, définie comme une « réaction saine en réponse à une réalité stressante », soit prise en considération au vue de la souffrance engendrée. Les effets toxiques de la pollution sur le système nerveux en développement sont à l'origine d'une neurodégénérescence précoce et semblent associés à un certain nombre de troubles neurodéveloppementaux et psychiatriques. Tout comme les fortes températures qui devraient affecter la survenue de crises épileptiques et du suicide. La mortalité liée aux coups de chaleur et leurs conséquences cardiovasculaires et rénales devraient s'accroître chez les nourrissons et adolescents, plus à risque à cause de problématiques thermorégulatrices. D'autant que le rein est particulièrement sensible à la déshydratation et aux lésions aiguës, prédisposant l'enfant à des maladies rénales chroniques (*néphropathie d'origine indéterminée*). L'exposition maternelle à la chaleur majore le risque de prématurité et ses conséquences rénales (oligonéphronie). La pollution est à l'origine de modifications cardiaques, hémodynamiques et métaboliques prédisposant à des malformations congénitales, de l'obésité et l'apparition précoce de pathologies (HTA, IC, diabète). Ce tour d'horizon des différentes menaces du dérèglement climatique sur la santé infantile a montré sa très large implication comme déterminant de santé. Bien que les enfants soient les principaux concernés, la littérature demeure insuffisante sur le sujet, et de futures recherches semblent indispensables face à l'urgence climatique.

MOTS CLÉS : dérèglement climatique, changements globaux, enfant, pollution, asthme allergique, arbovirose, éco-anxiété, coup de chaleur.

SPÉCIALITÉ : Officine