

Annuaire du Collège de France

122^e année

2021
2022

Résumé des cours et travaux



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

SANTÉ PUBLIQUE*
(CHAIRE ANNUELLE 2021-2022)

Rémy Slama

Directeur de recherche à l'Inserm,
professeur invité au Collège de France

La série de cours « Relations entre santé humaine et environnement dans l'Anthropocène » est disponible en audio et vidéo sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/fr/agenda/cours/rerelations-entre-sante-humaine-et-environnement-dans-anthropocene>), de même que le séminaire associé (<https://www.college-de-france.fr/fr/agenda/seminaire/rerelations-entre-sante-humaine-et-environnement-dans-anthropocene>) et le colloque « Climate change, biodiversity, human health and societies: Threats, opportunities and research needs » (<https://www.college-de-france.fr/fr/agenda/colloque/climate-change-biodiversity-human-health-and-societies-threats-opportunities-and-research-needs>). La leçon inaugurale « Causes et conditions extérieures des maladies et de la santé », prononcée le 31 mars 2022, est également disponible en audio et vidéo (<https://www.college-de-france.fr/fr/agenda/lecon-inaugurale/causes-et-conditions-exterieures-des-maladies-et-de-la-sante-0>). Celle-ci a fait l'objet d'une publication : R. Slama, *Causes et conditions extérieures des maladies et de la santé*, Paris, Collège de France, coll. « Leçons inaugurales », n° 311, 2022, <https://books.openedition.org/cdf/14435>.

* Chaire créée avec le soutien de Santé publique France.

COURS ET SÉMINAIRE - RELATIONS ENTRE SANTÉ HUMAINE ET ENVIRONNEMENT DANS L'ANTHROPOCÈNE

La transition épidémiologique qui a eu lieu au cours des deux derniers siècles dans les pays industrialisés a consacré le règne des maladies chroniques (cancers, maladies cardiovasculaires et neurodégénératives, etc.). Ces maladies constituent aujourd'hui, malgré le poids des épidémies, la principale cause de décès en Europe. Beaucoup de progrès ont été faits dans la compréhension des mécanismes (ou causes *proximales*) de ces maladies chroniques : ces mécanismes impliquent stress oxydatif, inflammation chronique, épigénétique, perturbation de voies de signalisation, etc. Cette recherche pathophysiologique dans la lignée de Claude Bernard est centrale pour développer la thérapeutique.

En complément, les études sur les causes plus lointaines – par rapport à l'organisme et dans le temps – des maladies gagnent en visibilité à partir du *xix^e* siècle (Villermé, John Snow) et au *xx^e* siècle, avec l'essor de l'épidémiologie et de la toxicologie. Ces études constituent le champ de la recherche en santé environnementale. La toxicologie a en particulier contribué à démontrer que de nombreux facteurs extérieurs à l'organisme peuvent déclencher ou contribuer aux mécanismes physiopathologiques évoqués, et induire stress oxydatif ou inflammation, par exemple. Ces causes plus lointaines, ou environnementales, des maladies, de nature physique, chimique, infectieuse ou sociale, extérieures à l'organisme et présentes avant le déclenchement de la pathologie, constituent un levier pour des actions de prévention. La transition épidémiologique, à laquelle de nombreuses démarches de prévention ont grandement contribué, démontre leur rôle en santé publique, moins visible que celui de la thérapeutique mais avec un coût par année de vie sauvée souvent inférieur. À ce titre, la recherche en santé environnementale est à la prévention ce que la pathophysiologie est à la thérapeutique.

Les débuts de la transition épidémiologique coïncident avec ceux de l'*Anthropocène* (ère que l'on peut faire commencer avec la révolution industrielle, à la fin du *xviii^e* siècle), qui a vu la proportion d'individus vivant en milieu urbain, le nombre et la quantité de composés dans l'environnement fortement croître (pour arriver à plus de 23 000 substances chimiques enregistrées sur le marché européen actuellement) et les facteurs dits « de style de vie » se modifier (sédentarité, tabagisme, alimentation, etc.), posant de nouveaux défis pour la prévention. La recherche en santé environnementale, à un certain niveau, peut être vue comme accompagnant les évolutions sociétales et techniques, et peut aider à distinguer, parmi ces évolutions, lesquelles présentent un danger, ou un bénéfice, pour la santé.

Nous avons passé en revue ce qui persiste, dans ce champ dont une des vocations est en quelque sorte que la société fasse disparaître l'objet de ses recherches – les « poisons » –, et notamment sur quels concepts et approches, observationnelles et expérimentales, il s'appuie. Nous avons réfléchi aux avancées qui ont été nécessaires

pour passer du modèle causal des facteurs de risque infectieux (vus comme des causes *nécessaires* de la maladie, agissant souvent à court terme) à l'identification des facteurs de risque physico-chimiques à faible dose, selon un modèle où les causes ne sont généralement ni nécessaires ni suffisantes et peuvent agir à long terme sur l'incidence d'une pathologie multifactorielle. Aujourd'hui, la recherche en santé environnementale mobilise l'ensemble des échelles, de la molécule à la population en passant par l'organisme, et un continuum disciplinaire incluant les sciences physiques, les sciences du vivant, dont l'épidémiologie et la toxicologie, mais également de la science des données et des sciences humaines et sociales. Cela permet, dans le cas de certains facteurs environnementaux, de parcourir toutes les étapes allant de l'émission et de la dispersion des polluants, de l'identification des dangers pour la santé, de l'évaluation du niveau de preuve correspondant, à la caractérisation du risque populationnel (l'estimation du nombre de cas attribuables à une cause), jusqu'à la gestion politique de ce risque.

Le cours, centré sur les facteurs apparus ou dont les niveaux ont fortement augmenté au cours de l'Anthropocène, a passé en revue des familles de composés aux effets démontrés sur la santé humaine (plomb, particules en suspension dans l'air) puis des facteurs pour lesquels les connaissances sont plus récentes, tels que certains perturbateurs endocriniens comme le bisphénol A. Ce parcours a abordé les approches utilisées aujourd'hui pour caractériser les effets des contaminants chez l'humain : cohortes, dosimètres individuels et biomarqueurs d'exposition, permettant une caractérisation fine des expositions et un phénotypage profond que les données provenant uniquement de questionnaires de l'ère antérieure à celle de cette *épidémiologie moléculaire* ne permettaient pas. Nous avons ensuite discuté des approches à plus haut débit s'appuyant sur les notions d'exposome, qui ambitionne de constituer le pendant du génome, et de *fardeau global de maladie attribuable à l'environnement*, qui vise une hiérarchie de l'impact sanitaire des facteurs environnementaux, promesse importante pour l'aide à la décision publique.

Nous avons conclu cette série de cours par un symposium fournissant des pistes sur la façon dont la recherche en santé environnementale et la recherche en sciences humaines pourront être mobilisées pour aider à faire face au changement climatique, défi majeur de notre siècle, et à réinventer une société *post-énergies fossiles*, inscrite dans l'accord de Paris sur le climat, qui préserverait au mieux la santé publique.

LEÇON INAUGURALE - CAUSES ET CONDITIONS EXTÉRIEURES DES MALADIES ET DE LA SANTÉ

Le 31 mars 2022

La leçon inaugurale a brossé un tableau chronologique des risques ayant pesé ou pesant encore sur la santé humaine, de la trilogie *épidémies-guerres-famines*, qui s'est progressivement et partiellement estompée, aux facteurs dits « de style de vie » (tabac,

alcool, déséquilibres alimentaires, sédentarité) et aux agents physico-chimiques. Notre mouvement, centrifuge par rapport au patient et au déclenchement de la maladie, a consisté à passer de l'énumération des causes de décès à l'identification des *causes des causes*. Les pathologies infectieuses, dont le développement a pu être favorisé, entre autres, par l'invention de l'agriculture, qui a rapproché humains et animaux domestiques, favorisant les zoonoses, ont été jusqu'au début du ^{xx}e siècle la cause majeure de mortalité en Europe. Avec leur contrôle progressif dans les pays du Nord a eu lieu une transition épidémiologique qui a permis un allongement spectaculaire de l'espérance de vie, multipliée par trois en trois siècles (d'environ 25 ans avant la Révolution à 82 ans aujourd'hui en France). Cet allongement s'explique par une diminution de la mortalité par maladies infectieuses, qui survient souvent tôt, et par son remplacement progressif par les maladies chroniques, survenant généralement à un âge plus avancé. Nous avons rappelé la contribution des polymorphismes génétiques et des facteurs de style de vie à la survenue des maladies chroniques, réelle mais quantitativement limitée pour les maladies chroniques les plus fréquentes. Puis nous avons passé en revue les modifications de notre environnement au cours de l'Anthropocène (concernant substances chimiques, alimentation, tabac, etc.) et discuté les éléments généraux en faveur d'un effet de l'environnement physico-chimique sur la survenue de ces maladies chroniques, incluant le fait que certains facteurs environnementaux peuvent induire les mécanismes physiopathologiques impliqués dans de nombreuses maladies chroniques. Nous avons enfin évoqué les arguments plus spécifiques allant dans le même sens, s'appuyant sur les développements méthodologiques récents, à la fois dans le champ de la toxicologie et, chez l'humain, des biomarqueurs d'exposition et de l'inférence causale (Judea Pearl), qui fournit un cadre rigoureux pour l'identification des causes des maladies dans une approche non expérimentale.

COURS 1 - LE PLOMB : LE PLUS VIEIL ENNEMI DE LA SANTÉ HUMAINE

Le 6 avril 2022

Le plomb, par sa malléabilité, son faible point de fusion, sa disponibilité dans l'écorce terrestre et certaines propriétés de ses dérivés (pouvoir couvrant du blanc de céruse, goût sucré de l'acétate de plomb, utilisé pour adoucir le vin), a été utilisé par les humains depuis la Préhistoire dans les objets du quotidien : cosmétiques, canalisations, peintures, munitions, batteries, comme additif dans l'essence, etc. À la multiplicité des usages du plomb par les sociétés fait écho une pluralité des cibles dans l'organisme : le système nerveux au premier plan, mais aussi le système cardiovasculaire, les reins, etc. À ce titre, le plomb peut être vu comme un des plus anciens ennemis de la santé humaine. La trajectoire de génération des connaissances et de gestion de ce danger qui accompagne nos sociétés depuis des millénaires permet d'illustrer l'émergence, à partir du concept historique de « poison » (entendu comme une substance nocive à « forte dose », immédiatement et de façon systématique), de la

vision moderne des *causes* en santé environnementale, ayant des effets stochastiques (non systématiques) à « faible dose » et de façon pouvant être décalée dans le temps, sur des pathologies dont elles ne sont pas l'unique déterminant.

SÉMINAIRE 1 - LE PLOMB, POISON LÉGAL : USAGES ET RÉGULATIONS DU TOXIQUE AU XIX^e SIÈCLE

Judith Rainhorn (université Paris 1 Panthéon-Sorbonne), le 6 avril 2022

COURS 2 - PARTICULES FINES : EFFETS SUR LA MORTALITÉ ET MORBIDITÉ CARDIOVASCULAIRE ET RESPIRATOIRE

Le 13 avril 2022

Partant des situations quasi expérimentales (ou « expériences naturelles ») de l'épisode de *smog* de Londres de 1952 et de l'interdiction subite de la vente de charbon à Dublin en 1990, qui ont permis de mettre en évidence les effets à court terme de la pollution atmosphérique sur la mortalité cardiovasculaire et respiratoire, nous avons illustré l'ensemble des approches utilisées par les épidémiologistes travaillant sur les particules fines atmosphériques : séries temporelles pour les effets à court terme, études de cohorte pour les effets à plus long terme, et études d'impact sanitaire, permettant une traduction des effets en termes de nombres de cas attribuables à l'exposition aux particules fines (plusieurs dizaines de milliers de décès par an en France) et d'évaluer l'efficacité de mesures de gestion envisagées. Les données d'études interventionnelles chez l'humain, d'épidémiologie moléculaire et de la toxicologie animale complètent ces résultats et font des effets sur les maladies cardiovasculaires et respiratoires des particules fines, malgré la nature complexe de mélange hétérogène de ces dernières, un des effets sanitaires de l'environnement pour lequel le niveau de preuve est le plus élevé.

SÉMINAIRE 2 - AIR POLLUTION EFFECTS ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Marc Weisskopf (Harvard T.H. Chan School, Boston), le 13 avril 2022

COURS 3 - PARTICULES FINES : NOUVELLES MÉTRIQUES, CIBLES RÉCEMMENT IDENTIFIÉES

Le 20 avril 2022

Nous avons ensuite abordé deux prolongements plus récents de la recherche sur les effets sanitaires des particules fines : d'une part, les nouvelles métriques pouvant être utilisées pour quantifier l'exposition humaine, et en particulier le potentiel oxydant, l'analyse de la composition chimique des particules, l'évaluation de la concentration des particules ultrafines ou le recours aux dosimètres individuels; et d'autre part, les effets sanitaires possibles au-delà des systèmes cardiovasculaire et respiratoire, notamment en lien avec l'exposition de la femme enceinte, incluant des effets suspectés sur la croissance du fœtus et le neurodéveloppement de l'enfant.

SÉMINAIRE 3 - *THE HUMAN SENSOR: TOXICOLOGY IN REAL PEOPLE IN THE REAL WORLD*

Ian Mudway (Imperial College London), le 20 avril 2022

COURS 4 - PERTURBATEURS ENDOCRINIENS HISTORIQUES : LA CONVERGENCE ENTRE BIOLOGIE FONDAMENTALE, (ÉCO) TOXICOLOGIE, RECHERCHE CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Le 11 mai 2022

Le concept de « perturbateur endocrinien » désigne les composés ou mélanges exogènes capables d'induire des effets adverses sur un organisme ou sa descendance en altérant le fonctionnement du système hormonal. Nous l'avons illustré en présentant la recherche sur quelques substances spécifiques. Le Distilbène, médicament prescrit aux femmes enceintes entre les années 1950 et 1977, fournit l'exemple d'un œstrogène de synthèse, non persistant, qui s'est révélé capable d'augmenter le risque de cancer du sein chez les femmes enceintes exposées, de cancer gynécologique chez les femmes ayant été exposées *in utero* et probablement la survenue de malformation congénitale chez les garçons de celles-ci. Le DDT, aux effets d'abord révélés par des travaux d'écotoxicologie sur la faune sauvage avant que des études de cohorte permettent d'aborder la question de ses effets chez l'humain, et notamment concernant le cancer du sein, illustre la problématique des polluants organiques persistants.

SÉMINAIRE 4 - PERTURBATION ENDOCRINIENNE ET RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES : MÉCANISMES ET IMPACT SUR LA SANTÉ

William Bourguet (Inserm), le 11 mai 2022

COURS 5 - PERTURBATEURS ENDOCRINIENS CONTEMPORAINS : EFFETS DES SUBSTANCES NON PERSISTANTES

Le 18 mai 2022

L'essentiel des composés chimiques aujourd'hui commercialisés sont peu persistants dans l'organisme. Cette labilité pose des défis méthodologiques importants pour caractériser leurs effets chez l'humain, même quand des biomarqueurs d'exposition analytiquement précis existent, car une mesure ponctuelle ne renseigne pas sur l'exposition cumulée sur une période toxicologiquement pertinente. Nous avons considéré la problématique de l'erreur de mesure des expositions chez l'humain et présenté des outils pour y remédier, en nous appuyant sur l'exemple de perturbateurs endocriniens de la famille des phénols tels que le bisphénol A. En confrontant les résultats de la toxicologie à l'échelle moléculaire, de la toxicologie *in vivo* et les résultats des cohortes humaines, nous avons discuté la cohérence des données sur les effets de ces substances entre espèces et à différentes échelles allant du récepteur nucléaire à l'organisme entier. Le séminaire a illustré la problématique des effets additifs des expositions cumulées, le concept de « synergie entre expositions », et en a discuté les conséquences pour la gestion du risque chimique.

SÉMINAIRE 5 - BAD COCKTAILS: THE EVALUATION OF COMBINED EXPOSURES

Andreas Kortenkamp (Brunell University), le 18 mai 2022

COURS 6 - L'EXPOSOME : PROMESSES ET DÉFIS D'UN NOUVEAU CONCEPT

Le 25 mai 2022

Pensé comme un pendant au génome, l'exposome a été défini en 2005 comme l'ensemble des expositions environnementales (au sens large incluant tout ce qui n'est pas génétique) subies par un individu depuis sa conception. La caractérisation d'une fraction importante de l'exposome chimique des humains est maintenant possible grâce à la sensibilité d'outils de la biochimie tels que la spectrométrie de masse ou la chromatographie appliqués aux banques d'échantillons biologiques des cohortes épidémiologiques. Cette quantification de l'exposome humain ouvre la voie à des études descriptives de l'exposome (illustrées dans le séminaire), de ses variations avec les catégories sociales (notion de justice environnementale) et à la quantification des liens entre exposome et santé. Ce concept, récent dans son application, jette un nouvel éclairage sur des problématiques à l'interface entre épidémiologie et science des données, telles que celles des comparaisons multiples ou encore des compromis entre sensibilité, taux de faux positifs et stabilité des modèles statistiques. Le

parallèle avec les développements de la recherche sur les causes génétiques des pathologies et les résultats des premiers grands projets sur l'exposome ont permis de discuter les défis (dont celui de ne pas sombrer face à la « malédiction de la dimension ») et les promesses de ce concept, dont celle d'une augmentation du débit de la génération des connaissances sur les liens entre environnement et santé humaine.

SÉMINAIRE 6 - PROTÉGER LA SANTÉ DES POPULATIONS EXPOSÉES AUX SUBSTANCES CHIMIQUES : ENSEIGNEMENT ET PERSPECTIVES DU PROGRAMME NATIONAL DE BIOSURVEILLANCE

Clémence Fillol (Santé publique France), le 25 mai 2022

COURS 7 - UNE VISION GLOBALE : LE FARDEAU DES MALADIES ATTRIBUABLE À L'ENVIRONNEMENT

Le 1^{er} juin 2022

Si, pour les pathologies multifactorielles, on ne peut généralement pas *imputer* au niveau individuel la survenue d'un cas de pathologie à une exposition spécifique, il est possible, en changeant d'échelle, de quantifier le nombre de cas *attribuables* à ce facteur dans une population. La généralisation de cette approche des *études quantitatives d'impact sanitaire* permet de fournir une estimation de l'impact simultané de plusieurs facteurs, de les hiérarchiser, et de réaliser des études coût-bénéfice pour nourrir l'aide à la décision. Nous avons discuté les estimations du fardeau des maladies liées aux facteurs physico-chimiques disponibles, de celles attribuables aux facteurs dits « de style de vie », et certains enjeux méthodologiques de ces études (en lien notamment avec l'évaluation du niveau de preuve et la prise en compte de l'incertitude). Ceci a permis de mettre en perspective l'essentiel des facteurs abordés dans le cours et d'apporter un éclairage sur ce qui pourrait devenir un outil central de l'aide à la décision en santé publique.

SÉMINAIRE 7 - CAUSAL PLURALISM AND PUBLIC HEALTH

Federica Russo (University of Amsterdam), le 1^{er} juin 2022

COURS 8 - CHANGEMENT CLIMATIQUE ET SANTÉ HUMAINE

Le 8 juin 2022

Le changement climatique est probablement le défi planétaire le plus complexe parmi ceux mis en évidence par les sciences de l'environnement depuis leurs débuts.

Il a ou pourra avoir des impacts majeurs sur la santé, *via* différents mécanismes plus ou moins finement caractérisés : augmentation de la fréquence des températures et des événements climatiques extrêmes, montée du niveau et acidification des océans, modification de la répartition de l'aire de vie des vecteurs de maladies infectieuses et de la biodiversité, etc. Étant donné que les principaux secteurs émetteurs des gaz à effet de serre à l'origine du changement climatique (transport, agriculture, production d'énergie) sont aussi liés à des facteurs de risque majeurs pour la santé (activité physique, alimentation, exposition aux polluants atmosphériques), les mesures d'adaptation et de lutte contre le changement climatique pourraient *a priori* tout autant être une menace pour la santé publique qu'une occasion de l'améliorer. Plus généralement, du fait de l'engagement des États à inventer des sociétés neutres du point de vue des émissions de gaz à effet de serre d'ici trente ans, et de la place actuelle des combustibles fossiles dans tous les secteurs d'activité, le changement climatique est susceptible d'entraîner une restructuration profonde de l'ensemble de ces secteurs dans un délai bref. L'accompagnement de cette restructuration, en faisant en sorte qu'en plus de la limitation des niveaux des gaz à effet de serre, l'amélioration de la santé et la réduction des inégalités au sein et entre les pays soient aussi ciblées, constitue un enjeu pour la science et la société. Ceci illustre l'aptitude de la recherche en santé environnementale à identifier des conditions contribuant au bien-être des populations, qui est le versant qui *prescrit*, complémentaire de l'autre versant, qui *proscrit* et cherche à limiter l'effet des polluants les plus préoccupants, présenté dans les leçons précédentes.

SÉMINAIRE 8 - L'ANTHROPOCÈNE EST UN ACCUMULOCÈNE

Jean-Baptiste Fressoz (CNRS, EHESS), le 8 juin 2022

COLLOQUE - CLIMATE CHANGE, BIODIVERSITY, HUMAN HEALTH AND SOCIETIES: THREATS, OPPORTUNITIES AND RESEARCH NEEDS

Les 16 et 17 juin 2022

Le cours a été suivi d'un symposium international et multidisciplinaire sur la thématique des liens démontrés et suspectés entre le changement climatique, la biodiversité et la santé humaine, ainsi que sur les besoins de recherche concernant les effets du changement climatique et les stratégies d'adaptation et de lutte contre le changement climatique. Les interventions ont couvert les domaines de la climatologie, de l'histoire (climats passés, famines et conflits), de l'écologie (changement climatique et biodiversité; évolutions prévisibles de l'aire de répartition des vecteurs de maladie),

de l'épidémiologie (température, événements extrêmes et santé), de la démographie ou encore de l'économie et des sciences cognitives.

Le programme du colloque était le suivant :

- Rémy Slama, « From climate change to the environment, health and societies: Threats, opportunities and research needs. Introduction » ;
- Grégory Quenet, « Climate and societies: A historical perspective » ;
- Kristie Ebi, « Overview of the health impacts of our changing climate » ;
- Nathalie Boulanger, « Dynamics of ticks and tick-borne diseases: Is it just the climate change? » ;
- Dirk Schmeller, « Loss of biodiversity, emergence of pathogens and risks to human health » ;
- Cyril Caminade, « Impact of climate change on vector-borne diseases: Recent findings and ways forward » ;
- François Hérin, « Climate change and migrations/Changement climatique et migrations : que sait-on, au juste ? » ;
- Julie Rozenberg, « Managing the impacts of climate change on poverty » ;
- Johanna Lepeule, « Ambient temperature during pregnancy and perinatal outcomes » ;
- Rémy Slama, « Short-term effects of temperature on mortality. A country-wide analysis over a 50-year period » ;
- Patrick Kinney, « Evidence regarding adaptation to heat-health effects » ;
- Joan Ballester, « Climate predictability and early warning systems » ;
- Jessica Laine, « Co-benefits from sustainable dietary shifts for population and environmental health » ;
- Paolo Vineis, « Research and mitigation experiences from low-income countries » ;
- Yann Briand, « Deep decarbonization pathways in the transport sector » ;
- Sandrine Mathy, « Energy decarbonization pathways in the context of the Paris agreement: Towards a renewal of the economics of climate policies » ;
- Katheline Schubert, « Managing future emissions: Theory of Commons vs market-based solutions » ;
- Coralie Chevallier, « Social cognition and effective environmentalism » ;
- Sarah Dimick, « Cli-Fi. A brief overview of an emerging genre » ;
- Rémy Slama, « Climate change, biodiversity, human health and societies: Threats, opportunities and research needs. Conclusion » .