

# **Habilitation à diriger des recherches**

présentée

devant l'Université de Lille, école doctorale Biologie Santé de Lille (ED BSL)

par

**Caroline LANIER**

**Analyse conjointe des facteurs environnementaux en santé-environnement :  
caractérisation des environnements et hétérogénéité spatiale des déterminants  
de santé**

soutenue publiquement le 29 avril 2022

Membres du jury :

Pr David GARON, Université de Normandie, président du jury

Dr Jean-Sébastien ANNICOTTE, Université de Lille, rapporteur

Pr Anissa LOUNES-HADJ SAHRAOUI, Université du Littoral Côte d'Opale, rapporteur

Dr Aline MEIRHAEGHE, Institut Pasteur de Lille - Inserm UMR 1167, rapporteur

Pr Annabelle DERAM, Université de Lille, garante scientifique

Pr Damien CUNY, Université de Lille

Dr Bénédicte JACQUEMIN, Irset-Inserm UMR\_S 1085

Pr Ali ZAOUI, Université de Lille

Laboratoire de Génie Civil et Géo-Environnement (LGCgE) – ULR 4515

UFR des Sciences de Santé et du Sport (UFR 3S)

Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé (ILIS)

# Remerciements

---

Ce travail n'aurait pas été possible sans les échanges scientifiques et les collaborations, qui au cours de ces dix années lilloises, se sont développés avec de nombreuses personnes d'horizons différents. Que chacun se trouve remercié des discussions fructueuses que nous avons pu avoir et qui ont toujours été pour moi très enrichissantes.

Je tiens à remercier Jean-Marc Lo Guidice, Directeur de l'EA 4483 (IMPECS) à l'Université de Lille, et Ali Zaoui, Directeur de l'ULR 4515 (LGCgE) à l'Université de Lille, qui ont successivement accueilli les projets de notre laboratoire au sein de leur équipe de recherche, pour leur soutien. Je remercie l'École Doctorale Biologie-Santé de Lille (446) et son directeur, Bernard Sablonnière, Professeur à l'Université de Lille, pour avoir accompagné ce projet d'HDR.

Je tiens à remercier David Garon, Professeur à l'Université de Normandie, et Véronique André, Maître de conférences-HDR à l'Université de Normandie, qui, dès mes premiers pas dans un laboratoire, ont su me guider vers une recherche au service des populations, alliant le terrain et la paillasse. Ma reconnaissance va également à Régis Courtecuisse, Professeur à l'Université de Lille, Damien Cuny, Professeur à l'Université de Lille, et Annabelle Deram, Professeur à l'Université de Lille, pour la confiance qu'ils m'ont accordée, leurs encouragements dans le montage de projets au sein du Laboratoire des Sciences Végétales et Fongiques, et surtout pour nos échanges tout au long de ces années.

Je remercie sincèrement Anissa Lounes-Hadj Sahraoui, Professeur à l'Université du Littoral Côte d'Opale, Aline Meirhaeghe, Chargée de recherche à l'Institut Pasteur de Lille - Inserm UMR 1167, Bénédicte Jacquemin, Chargée de recherche à l'Irset-Inserm UMR\_S 1085, Damien Cuny, David Garon et Ali Zaoui pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'être membres du jury. Je tiens à remercier Annabelle Deram pour avoir accepté d'être garante du travail réalisé en vue de l'obtention de l'Habilitation à Diriger des Recherches, pour son soutien et ses conseils lors de la rédaction de ce document.

Ce travail est l'occasion de remercier les nombreuses personnes qui ont marqué ces années par la richesse et la diversité des échanges, bien sûr, mais aussi par leurs encouragements, leur dynamisme et leur engagement. Je tiens particulièrement à saluer tous mes collègues de l'ILIS, du Laboratoire des Sciences Végétales et Fongiques et de l'UFR3S avec qui je partage des expériences passionnantes au quotidien tant au niveau de la recherche qu'au niveau de l'enseignement et de la pédagogie. Enfin, je remercie les doctorantes et étudiants stagiaires que j'ai eu et que j'ai encore le bonheur d'accompagner dans le monde de la recherche. Ce travail ne serait pas le même sans leur précieux concours, leur investissement et leur grande implication dans les différents projets qui leur ont été proposés.

## Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	1
Liste des sigles et abréviations.....	4
Liste des figures.....	6
Liste des tableaux.....	6
<b>Chapitre 1. SYNTHESE DE CARRIERE</b> .....	7
1. État civil .....	7
2. Principaux jalons professionnels.....	7
<b>Chapitre 2. ACTIVITES DE RECHERCHE</b> .....	11
1. Inégalités environnementales et sociales de santé et cumul de déterminants .....	11
2. Caractérisation de la qualité des milieux environnementaux par une approche multi-contaminants.....	15
2.1. Caractérisation physico-chimique : effets sanitaires des polluants particuliers atmosphériques chez l’Homme .....	16
2.2. Caractérisation de dangers biologiques : nécessité d’une approche intégrée pour quantifier et qualifier un mélange de bioaérosols fongiques.....	20
2.3. Caractérisation des effets environnementaux d’une multi-contamination métallique : suivi temporel de la génotoxicité des sols sur les végétaux .....	24
3. Vers une caractérisation holistique des territoires au service de la compréhension des liens santé-environnement.....	32
3.1. Cadrage méthodologique pour la caractérisation de la vulnérabilité des territoires ..	33
3.2. Apport de la résilience dans la caractérisation de l’hétérogénéité spatiale des IESS ..	37
4. Evaluation de la relation entre les déterminants de santé cumulés sur un territoire et la survenue de maladies .....	43
4.1. Apport de l’étude écologique dans la confirmation du rôle de facteurs environnementaux dans la survenue d’une maladie : exemple des maladies coronariennes	44
4.2. Contribution à l’établissement du faisceau de preuves quant au rôle de facteurs environnementaux dans la survenue de maladies à l’étiologie mal connue.....	49
5. Perspectives de recherche .....	55
<b>Chapitre 3. CURRICULUM VITAE DETAILLE</b> .....	58
1. Titres et Diplômes Universitaires .....	58
2. Fonctions universitaires .....	58
3. Activités d’enseignements et responsabilités pédagogiques.....	59
4. Implication dans la vie de la faculté et de l’établissement.....	60

5. Portage et participation à des projets de recherche .....	62
6. Synthèse des productions scientifiques .....	64
7. Encadrement doctoral et scientifique.....	65
7.1. Co-encadrement doctoral.....	65
7.2. Encadrement scientifique .....	66
8. Expertises et interface sciences-société .....	68
8.1. Activités d'expertise auprès d'instances institutionnelles .....	68
8.2. Expertises de projets scientifiques de recherche .....	68
8.3. Evaluation d'articles scientifiques dans revues internationales à comité de lecture (Review).....	68
8.4. Animation de réseaux et diffusion de la recherche vers le grand public et les professionnels de santé .....	69
8.5. Partage de base de données sur la plateforme Zenodo.....	70
8.6. Réseaux scientifiques.....	70
8.7. Participation à l'organisation de colloques.....	70
8.8. Jury de thèses d'exercice .....	70
9. Valorisations des travaux de recherche .....	71
<b>Références bibliographiques</b> .....	80
<b>Résumé</b> .....	98

## Liste des sigles et abréviations

ACP : Analyse en Composantes Principales  
ADEME : Agence de l'Environnement et de la Maitrise de l'Énergie  
ADN : acide désoxyribonucléique  
ADULM : Agence de Développement et d'Urbanisme de Lille Métropole  
AFB1 : aflatoxine B1  
AFB2 : aflatoxine B2  
AFM1 : aflatoxine M1  
Afsset : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail  
ANR : Agence Nationale de la Recherche  
Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
APOX : ascorbate peroxydase  
APR : Appel à Projet de Recherche  
ATER : Attache Temporaire d'Enseignement et de Recherche  
AUEC : Attestation Universitaire d'Enseignement Complémentaire  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
BILIV : Blosurveillance Lichénique et Vulnérabilité territoriale pour la santé environnement  
BMDL : limite inférieure de l'intervalle de confiance de la benchmark dose  
BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive  
CA : modèle d'addition des concentrations  
CES ERCA : Comité d'Experts Spécialisés « Evaluation des Risques Chimiques liés aux Aliments »  
CESE : Conseil Economique, Social et Environnemental  
cfu : unité formant colonies  
CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIFRE : Convention Industrielle de Formation par la Recherche  
CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer (en anglais, IARC)  
CISTERRES : Cartographie d'Indices de vulnérabilité et d'adaptabilité au Service des TERRitoires en Environnement et Santé  
CLIMIBIO : changement CLIMatique, dynamique de l'atmosphère, impacts sur la BIODiversité et la santé humaine  
CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique  
CNU : Conseil National des Universités  
CPER : Contrat de Plan État-Région  
CROPS: *CROhn disease and Pollution of Soils*  
CUD : Communauté Urbaine de Dunkerque  
DEUST : diplôme d'études universitaires scientifiques et techniques  
DU : Diplôme d'Université  
EA : Equipe d'Accueil  
ED : Enseignements Dirigés  
EDI : *Ecological Deprivation Index*  
ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène  
ETM : Eléments Traces Métalliques  
FDep : indice de défaveur socioéconomique  
FTLV : Formation Tout au Long de La Vie  
GBD : *Global Burden of Death*  
GPOX : gaïacol peroxydase  
GRECAN : Groupe Régional d'Etudes sur le Cancer  
HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques  
Hcéres : Haut Conseil de l'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur  
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

HEROIC : *Highlighting EnviRONmental features In epidemic areas of Crohn Disease*

HiAP : *Health in All Policies*

IA : modèle d'indépendance d'action

IAR : pôle Industries et Agro-Ressources

IARC : *International Agency for Research on Cancer* (en français, CIRC)

IESS : Inégalités Environnementales et Sociales de Santé

ILIS : Faculté d'Ingénierie et Management de la santé (anciennement, Institut Lillois d'Ingénierie de la Santé)

Insee : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

Inserm : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

ISSeP : Institut Scientifique de Service Public

LAS : licences accès santé

LGCgE : Laboratoire de Génie Civil et géoEnvironnement

LOEL : *Lowest Observed Effect Level*

LSVF : Laboratoire des Sciences Végétales et Fongiques

MAP : *Mycobacterium avium paratuberculosis*

MARGeEN : MARqueurs de GEnotoxicité Environnementale

MAUP : *modifiable areal unit problem*

MEL : Métropole Européenne de Lille

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

MNU : Médicaments Non Utilisés

MONICA : *Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease*

NSL : clubster Nutrition Santé Longévité

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (en anglais, WHO)

OR2S : Observatoire régional de la santé et du social

PCR : *polymerase chain reaction*

PM : *particulate matter*

PNSE : Plan National Santé-Environnement

PRSE : Plan Régional Santé-Environnement

RECORD : Réseau Coopératif de Recherche sur l'économie circulaire, les déchets et l'environnement

SCE : test d'induction d'échanges de chromatides sœurs

S<sub>DEP</sub> : score de défaveur sociale

SEFA : Société Française d'Ecotoxicologie Fondamentale et Appliquée

S<sub>ENV</sub> : score environnemental

SIGLES : Système d'Information Géographique – Lien Environnement-Santé

S<sub>POP</sub> : score de susceptibilité démographique

TI : *tail intensity*

UFR : Unité de Formation et de Recherche

UFR 3S : Unité de Formation et de Recherche des Sciences de Santé et du Sport

ULCO : Université du Littoral Côte d'Opale

ULR : Unité Labellisée de recherche

UMR : Unité de Mixte de Recherche

UPHF : Université Polytechnique des Hauts-de-France

URCA : Université Reims Champagne-Ardenne

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

VTR : valeur toxicologique de référence

WHO : *World Health Organization* (en français, OMS)

## Liste des figures

Figure 1. Représentation schématique des principaux déterminants de la santé selon le modèle de Dahlgren et Whitehead (1991, révisée en 2007) .....	12
Figure 2. Classification des particules en suspension selon les régions de leur dépôt dans les voies respiratoires chez l'Homme .....	18
Figure 3. Dommages à l'ADN évalués par le pourcentage moyen d'intensité de la queue (% TI) dans les folioles de <i>T. repens</i> après 3, 10 et 56 jours d'exposition à des sols contaminés par du Cd et/ou du Pb.....	27
Figure 4. Matrice 3D de caractérisation de la vulnérabilité à l'échelle des quartiers. ....	35
Figure 5. Distribution spatiale du niveau global de vulnérabilité à l'échelle des quartiers : Métropole Européenne de Lille (A) et Communauté Urbaine de Dunkerque (B) .....	36
Figure 6. Méthode de développement d'indices composites spatialisés pour l'évaluation des IESS, selon la balance résilience/vulnérabilité.....	40
Figure 7. Distribution des communes selon leur typologie d'après l'analyse conjointe de l'indice de résilience et de l'indice de vulnérabilité : projection du score de vulnérabilité en fonction du score de résilience (a) et cartographie des typologies pour les communes de la région des Hauts-de-France (b).....	42
Figure 8. Ratios d'incidence lissés de maladies coronariennes standardisés sur l'âge et le sexe sur la MEL (2008-2011) .....	47
Figure 9. Distribution spatiale du score environnemental ( $S_{Env}$ ) et de l'indice de défaveur socioéconomique FDep au sein de la MEL.....	48

## Liste des tableaux

Tableau 1. Classification des organes et systèmes impactés par les particules en suspension selon le niveau de preuve .....	17
Tableau 2. Caractéristiques des indices de résilience et de vulnérabilité calculés pour les 3 817 communes de la Région Hauts-de-France .....	42
Tableau 3. Comparaison des cantons selon les variables écologiques, après prise en compte des facteurs de confusion .....	51
Tableau 4. Responsabilités exercées au sein de l'établissement.....	61
Tableau 5. Projets de recherche financés suite à un appel à projet régional et national .....	62
Tableau 6. Projets de recherche financés suite à un accord de gré à gré .....	64
Tableau 7. Synthèse des productions scientifiques .....	65
Tableau 8. Encadrement scientifique de stagiaires de niveau licence et master .....	66
Tableau 9. Encadrement scientifique d'ingénieurs d'études et d'ingénieurs de recherche .....	67

# Chapitre 1. SYNTHÈSE DE CARRIÈRE

---

## 1. État civil

Nom patronymique	<b>LANIER</b>
Prénom	<b>Caroline</b>
Date et lieu de naissance	06 novembre 1982 à Woippy (57, France)
Nationalité	Française
Adresse professionnelle	UFR des Sciences de Santé et du Sport (UFR 3S) Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé (ILIS) 42 rue Ambroise Paré 59120 Loos  Laboratoire de Génie Civil et géoEnvironnement (LGCgE, ULR 4515) Laboratoire des Sciences Végétales et Fongiques (LSVF) Faculté de pharmacie 3 rue Pr Laguesse 59000 Lille
N° de téléphone	03.20.62.37.37
Adresse électronique	<a href="mailto:caroline.lanier@univ-lille.fr">caroline.lanier@univ-lille.fr</a>

Fonction actuelle : Maître de conférences Universitaire, CNU 87

Identifiant ORCID : <https://orcid.org/0000-0003-3130-5037>

## 2. Principaux jalons professionnels

- 2007 Master 2 Recherche Environnement et Aménagement, spécialité « Ecotoxicité et Biodiversité », Université Paul Verlaine, Metz (57)  
EA 1772 - Groupe Régional d'Études sur le Cancer GRECAN, Université de Caen Basse-Normandie (14)  
Titre du mémoire : « *Contribution à l'évaluation de l'exposition aux mycotoxines en milieu agricole : étude des tourteaux d'oléagineux* »
- 2007-2010 Allocataire de recherche (doctorante et enseignante vacataire)  
UFR des Sciences Pharmaceutiques (Université de Caen Basse-Normandie)

EA 1772 - GRECAN

- 2008 Diplôme d'Etat de **Docteur en pharmacie**, Université de Caen Basse-Normandie  
Filière Pharmacie Industrielle  
Titre de la thèse d'exercice : « *Contribution à l'évaluation de l'exposition aux mycotoxines en milieu agricole : étude des tourteaux d'oléagineux* »
- 2010 **Doctorat d'Université** en Recherche clinique, innovation technologique, santé publique  
Soutenu à l'Université de Caen Basse-Normandie  
Titre de la thèse : « *Caractérisation fongique, analytique et toxicologique de matrices végétales et de bioaérosols en milieu agricole* »  
sous la direction de Dr Véronique André et Pr David Garon
- évaluation de l'exposition par inhalation des agriculteurs aux micromycètes et mycotoxines (bioaérosols) lors des travaux agricoles quotidiens
  - évaluation multiparamétrique de la contamination de matrices alimentaires pour animaux aux moisissures et mycotoxines
- 2010-2011 Attachée Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)  
UFR de Médecine-Pharmacie (Université Reims Champagne-Ardenne, 51)  
UMR CNRS/URCA 6237 - Matrice Extracellulaire et Dynamique Cellulaire (Unité MEDyC)  
*Toxicologie générale et industrielle, hygiène, biologie cellulaire*
- 2011 Qualification aux fonctions de Maître de Conférences  
section 85 : Sciences physicochimiques et ingénierie appliquée à la santé  
(n° qualification : 11285215570)  
section 86 : Sciences du médicament et des autres produits de santé  
(n° qualification : 11286215570)  
section 87 : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques  
(n° qualification : 11287215570)  
section 68 : Biologie des organismes (n° qualification : 11268215570)
- Depuis 2011 **Maître de Conférences des Universités - CNU 87**  
Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé - ILIS, UFR 3S, Université de Lille (59)  
EA4483 – Impact de l'environnement chimique sur la santé humaine, IMPECS  
(Laboratoire des Sciences Végétales et Fongiques, LSVF)  
*Evaluation et gestion des risques sanitaires liés à l'environnement et à l'alimentation, gestion de projets.*  
Service annuel moyen : 270 h eq ED
- 2016 Lancement du site internet de présentation des projets de recherche de l'équipe (<http://www.sigles-sante-environnement.fr/>)
- 2016-2017 Encadrement d'un étudiant en Master 2, Lukas Frank (Cergy Paris Université)

- 2017 Membre de l'organisation du Colloque 2017 de la Société Française d'Ecotoxicologie Fondamentale et Appliquée (SEFA), Lille (France)
- 2017 Membre du groupe de travail « alimentation et produits de consommation » pour la construction du Plan Régional Santé-Environnement 3 (PRSE 3 - Hauts-de-France), piloté par le Conseil Régional des Hauts-de-France et l'Agence Régionale de Santé des Hauts-de-France
- 2017-2019 **Pilotage du programme de recherche CISTERRES** - Cartographie d'Indices de vulnérabilité et d'adaptabilité au Service des TERRitoires en Environnement et Santé  
Financement : 184 k€, Région Hauts-de-France et Agence Régional de Santé des Hauts de France
- 1<sup>er</sup> janvier 2018 *Création de l'Université de Lille par fusion des 3 universités lilloises (Lille 1 -Sciences et technologies, Lille 2 - Droit et Santé, Lille 3 - Sciences humaines et sociales)*
- 2018 Experte interne dans le cadre de la phase locale de la Campagne d'avancement des enseignants-chercheurs de l'Université de Lille
- 2018-2022 **Experte auprès de l'ANSES** (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), membre du comité d'experts spécialisés « évaluation des risques chimiques liés aux aliments » (CES ERCA)
- 2019 Experte extérieure pour l'appel à projet BQR 2020 de l'Université de Bourgogne programme 3 – recherche en réseau GESIPOL
- 2019 Intervention, sur invitation du comité d'organisation, à la 1<sup>e</sup> rencontre de la santé-environnementale organisée par la Métropole Européenne de Lille
- 2019-2022 **Pilotage du programme de recherche BILIV** - Biosurveillance Lichénique et Vulnérabilité territoriale pour la santé environnement  
Financement : 100 k€, Agence Régional de Santé des Hauts de France
- 2019-2022 **Co-encadrement doctoral** de Delphine Brousmiche (avec Pr Damien Cuny)  
Sujet : caractérisation de la multi-exposition environnementale : influence du potentiel de résilience et de vulnérabilité sur la survenue de maladies chroniques  
Financement institutionnel via le concours d'attribution des allocations de recherche de l'Ecole Doctorale  
Ecole Doctorale : ED Biologie Santé de Lille ED 446
- 1<sup>er</sup> janvier 2020 *Le groupe de recherche « biosurveillance environnementale » (LSVF) quitte l'EA4483 pour rejoindre l'ULR 4515 – Laboratoire de Génie Civil et géoEnvironnement LGCgE*

- 2020 Audition par le Haut Comité de la Santé Publique dans le cadre de la saisine du 27 mai 2020 relative à l'évaluation globale des Plans Nationaux Santé-Environnement (PNSE) et à des indicateurs de suivi du PNSE 4
- 2020-2021 Encadrement d'une étudiante en Master 2, Justine Beuriot (Université de Lille)
- 2020-2021 **Premier assesseur de la Faculté ILIS (1 980 étudiants)**
- 2020-2023 **Co-encadrement doctoral** de Laakri Bouhadj (avec Pr Damien Cuny)  
 Sujet : Développement d'outils de gestion pour l'intégration des enjeux de santé dans les opérations d'aménagement urbain : Atténuation des vulnérabilités et renforcement de la résilience des systèmes territoriaux  
 Financement dans le cadre de la Convention CIFRE (Convention Industrielle de Formation par la Recherche) n° 2019/1824 en collaboration avec l'Agence de Développement et d'Urbanisme de Lille Métropole (ADULM)  
 Ecole Doctorale : ED Biologie Santé de Lille ED 446
- 1<sup>er</sup> janvier 2021 *Création de l'UFR3S (Sciences de santé et du sport), par rapprochement des facultés de médecine, de pharmacie, d'odontologie, des sciences du sport et de l'éducation physique et d'ingénierie et management de la santé*
- 2021 Experte extérieure pour l'appel à projet « ESR 2021 » de la Région Nouvelle-Aquitaine
- 2021 Membre élue au conseil d'UFR3S, représentante du collège B de l'ILIS
- 2021 **Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie de l'UFR3S (22 750 étudiants)**
- 2021 Membre élue au conseil de faculté ILIS, représentante du collège B
- 2021-2025 Bénéficiaire de la **Prime d'Encadrement Doctoral et de Recherche (PEDR)**

Mes travaux de recherche m'ont permis de publier **17 articles, dont 15 dans des revues internationales référencées à comité de lecture**. J'ai également valorisé mes résultats par **34 communications orales ou affichées** et **2 ouvrages scientifiques**. Mon implication dans le CES ERCA de l'ANSES s'est notamment traduite par la publication de **12 rapports d'expertise collective**. La liste exhaustive de mes valorisations est disponible en fin de document. Les travaux cités dans la suite de ce document seront notés en gras.

## Chapitre 2. ACTIVITES DE RECHERCHE

---

### 1. Inégalités environnementales et sociales de santé et cumul de déterminants

Selon la définition proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1994 lors de la conférence d'Helsinki, « *la santé environnementale comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement. Elle concerne également la politique et les pratiques de gestion, de résorption, de contrôle et de prévention des facteurs environnementaux susceptibles d'affecter la santé des générations actuelles et futures* » (WHO, 1994). Inscrits dans ce champ, mes travaux ont pour thématique centrale, la caractérisation des inégalités environnementales et sociales de santé (IESS) et la détermination des facteurs qui y concourent. De manière plus précise, j'ai construit mes questionnements de recherche autour d'une problématique scientifique sur l'amélioration de la caractérisation des déterminants de santé et la compréhension de leurs interactions.

L'expression « inégalités de santé » est utilisée généralement pour indiquer des différences systématiques, évitables et importantes dans le domaine de la santé. L'expression est parfois considérée comme ayant une double connotation : elle peut désigner une injustice ou décrire des différences dans un sens descriptif purement mathématique et statistique.

Les causes de ces inégalités sont nombreuses et multidimensionnelles. Les facteurs impliqués, appelés déterminants de santé, peuvent être d'ordre individuel, socio-économique et environnemental. Le modèle historique de Dahlgren et Whitehead (Figure 1) organise ces déterminants de santé en 4 niveaux (Dahlgren and Whitehead, 2007, 1991). Le premier niveau « facteurs liés au mode de vie » concerne les comportements individuels. Ces rapports peuvent être favorables ou défavorables à la santé (par exemple, tabagisme, consommation d'alcool, activité physique). Le second niveau « Réseaux sociaux et communautaires » comprend les influences sociales et collectives (par exemple, cercles familiaux et amicaux). Ces interactions sociales et ces pressions des pairs influencent les comportements individuels de façon favorable ou défavorable. Le troisième niveau « Facteurs liés aux conditions de vie et de travail » se rapporte à l'accès à l'emploi, l'accès aux services et aux équipements essentiels tels que l'eau, l'habitat, les services de santé, la nourriture, l'éducation mais aussi les conditions de travail. Le quatrième niveau « Conditions socio-économiques, culturelles et environnementales » englobe les facteurs qui influencent la société dans son ensemble (par exemple, fiscalité, revenu disponible, accès aux espaces verts).

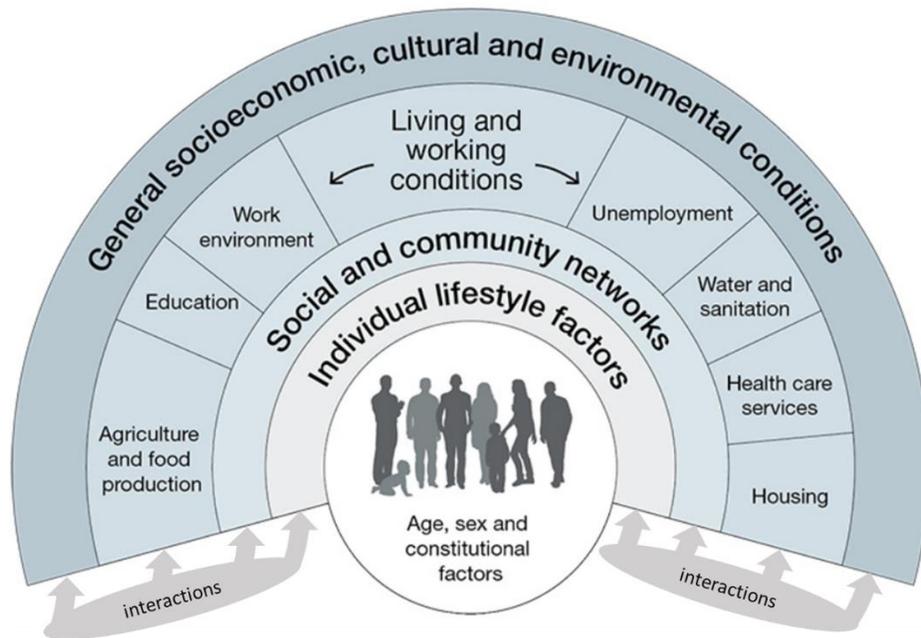


Figure 1. Représentation schématique des principaux déterminants de la santé selon le modèle de Dahlgren et Whitehead (1991, révisée en 2007)

D'autres modèles explicatifs de ces déterminants de santé et de leurs interactions ont été ensuite proposés en prenant appui sur ces travaux de Dahlgren et Whitehead : modèle de Diderichsen et Hallqvist (1998, adapté par la suite dans Diderichsen et al., 2001), modèle de Mackenbach (Mackenbach and Stronks, 2004), modèle de Marmot et Wilkinson (1999), modèle de la Commission des déterminants sociaux de la santé de l'OMS (pour revue, voir les travaux de la Commission des déterminants sociaux de la santé, 2005-2008). Au travers de ces travaux, il faut noter que les déterminants socio-économiques ont été les premiers à être analysés. La caractérisation des inégalités sociales de santé a ainsi mis en évidence que les personnes socialement désavantagées ont tendance à montrer une prévalence plus élevée des facteurs comportementaux à risque comme le tabagisme et une alimentation de mauvaise qualité. Elles font également face à des contraintes financières plus importantes pour choisir un style de vie plus sain. Des conditions d'habitat plus précaires, l'exposition aux conditions de travail plus dangereuses et stressantes et un accès limité aux services engendrent par ailleurs des risques de nature et d'ampleur différentes, plus impactantes pour la santé des personnes socialement désavantagées. Certains auteurs privilégient le rôle des conditions de naissance et de vie dans la petite enfance qui, lorsqu'elles sont défavorables, poseraient les fondements créateurs des inégalités. D'autres se fondent sur l'effet cumulatif de déterminants sociaux et économiques défavorables se combinant et interagissant au cours de la vie. Ces courants ne sont pas exclusifs les uns des autres et peuvent être complémentaires.

Le poids de chaque déterminant socio-économique et les modalités d'interaction sont encore mal connus et semblent par ailleurs dépendre fortement du contexte. Si le poids respectif de chaque

facteur n'est déterminé, il a cependant été montré que ces déterminants ne pouvaient à eux seuls expliquer l'état de santé des populations. Ainsi, à l'échelle mondiale, 25% des pathologies chroniques et 23% des décès seraient attribués à des déterminants environnementaux, dont notamment 7 millions de décès chaque année à cause de la pollution de l'air ambiant et de la pollution de l'air intérieur. Ces déterminants environnementaux seraient, en Europe, responsables de 15 % des décès (PNSE 4, 2021; WHO, 2019).

Si les volets socio-économiques et comportementaux tendent à être bien documentés en France, la composante environnementale des inégalités de santé doit être davantage caractérisée compte tenu du fait que la qualité de l'environnement est considérée comme un des principaux déterminants de l'état de santé des populations (Prüss-Ustün et al., 2016). A cette fin, depuis 2004, les plans nationaux santé-environnement ont encouragé le développement d'approches centrées sur l'analyse spatialisée des vulnérabilités liées à l'environnement (PNSE 1, 2004; PNSE 2, 2009; PNSE 3, 2014). Les principaux objectifs de ces plans étaient l'identification des points noirs environnementaux (définis comme des zones géographiques cumulant plusieurs types de pollution et de nuisances, surexposées ou multi-exposées à des facteurs d'altération de l'environnement), la réduction des inégalités environnementales et une meilleure caractérisation des expositions à l'échelle des territoires en tenant compte des inégalités de vulnérabilité des populations. En 2015, le Conseil Economique, Social et environnemental (CESE) soulignait que les inégalités environnementales de santé faisaient encore l'objet de peu de travaux au niveau national alors que d'autres pays, comme les Etats-Unis, prônaient l'approfondissement de cette thématique depuis les années 1970 (Crosemarie, 2015). Reprenant les termes du Comité français pour le Sommet mondial du développement durable de Johannesburg, le CESE envisageait les inégalités environnementales de santé comme « une différence de situation entre des individus ou des groupes sociaux qui s'apprécie non seulement au regard de considérations « écologiques » au sens strict (pollutions, hygiène publique, milieux naturels...), mais aussi en termes d'espace vital, de ressources renouvelables accessibles, de qualité des établissements humains, de conditions de vie, de paysage, etc. que l'on considère comme contraire aux droits ou au respect de la personne humaine, et de surcroît susceptible d'engendrer des déséquilibres préjudiciables au bon fonctionnement de la collectivité ». En 2016, le législateur a franchi un nouveau pas en inscrivant dans la loi le concept d'exposome, consistant à considérer comme un tout l'ensemble des expositions (air, eau, alimentation, environnement sonore, hygiène de vie, environnement professionnel, conditions socioéconomiques...) auxquelles un individu est soumis depuis sa conception et susceptibles d'influencer sa santé (Loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé). Il contribue à traduire dans la législation française le lien entre santé et environnement, déjà consacré en 2005 par l'article 1<sup>er</sup> de la Charte de l'environnement qui rappelle que « chacun a le droit de vivre dans un environnement équilibré et respectueux de la santé ». Dans la continuité de cette reconnaissance législative, l'actuel PNSE « un environnement, une santé », lancé en avril 2021, a notamment pour objectifs une meilleure caractérisation de l'exposome, la réduction des expositions environnementales affectant la santé

des populations et la mise en valeur d'actions concrètes menées dans les territoires pour rendre l'environnement plus favorable à la santé (PNSE 4, 2021).

Les inégalités environnementales et les inégalités sociales peuvent être considérées de manière indépendante dans une volonté d'approfondissement thématique. Elles ne peuvent cependant pas être considérées comme autonomes les unes par rapport aux autres. Les inégalités environnementales et les inégalités sociales peuvent se cumuler. Dans le domaine de la santé environnementale, la question des IESS se rapporte à un niveau d'exposition des populations à un environnement de vie dégradé cumulé à un niveau de vulnérabilité socio-économique face à des facteurs de risques capables d'affecter la santé. En effet, « les populations ou les groupes sociaux ne sont pas égaux face aux pollutions, aux nuisances et aux risques environnementaux, pas plus qu'ils n'ont un accès égal aux ressources et aux aménités environnementales » (Emelianoff, 2006).

Toutefois, malgré un intérêt grandissant de la communauté scientifique, les IESS restent encore difficiles à caractériser. Cette complexité réside notamment dans la nécessaire mise en œuvre d'approches multidisciplinaires pour approfondir les connaissances sur les déterminants de santé et optimiser les méthodologies de caractérisation. Trois axes de recherche interdépendants, dans lesquels s'inscrivent mes principaux travaux de recherche, sont consensuellement définis dans la littérature scientifique :

- 1) la caractérisation des mélanges complexes de dangers environnementaux, biologiques et chimiques, auxquels sont exposées les populations

Dans ce cadre, mes travaux se sont particulièrement intéressés à la qualité de l'air et des sols. Une approche multiparamétrique a été développée spécifiquement :

- pour identifier les éléments de preuves concernant la relation entre les paramètres physicochimiques des particules atmosphériques et leur impact sur la santé (**Rorat et al., 2021, 2020a, 2020b**),
- pour caractériser le potentiel toxique et mutagène de bioaérosols d'origine fongique présents dans les exploitations agricoles (**Lanier et al., 2009, 2010, 2012, 2020b; Séguin et al., 2012**)
- et pour mettre en évidence le potentiel toxique et génotoxique de sols contaminés par des éléments traces métalliques (ETM) chez *Trifolium repens* (**Lanier et al., 2015, 2016, 2019a**).

- 2) l'optimisation de l'interopérabilité des données disponibles dans une approche territorialisée des IESS

Les déterminants de santé sont de différentes natures (environnementaux, sociaux, politiques, économiques, ...) et interconnectés. La variabilité spatiale des phénomènes observés et la diversité de formats des données disponibles nécessitent la validation d'approches multidimensionnelles pour caractériser les territoires de manière la plus holistique possible. Mes

travaux de recherche ont pour objectif d'évaluer le cumul de déterminants ayant un effet négatif ou bénéfique sur la santé humaine à différentes échelles spatiales (**Brousmiche et al., 2021, 2020a, 2020b; Lanier et al., 2020a, 2019b**).

3) la caractérisation du lien entre ces déterminants de santé et la survenue de maladies. Certaines maladies (par exemple, cancers, obésité, diabète de type 2, cardiopathies) peuvent être reliées à de multiples facteurs, notamment génétiques, socio-économiques et environnementaux. La prise en compte de ces facteurs est complexe du fait de leur diversité, de leur degré variable d'influence sur la survenue et/ou l'aggravation de la maladie et de leurs possibles interactions. Selon l'hypothèse initiale, plusieurs axes sont possibles. Lorsque l'étiologie est encore mal connue, nous débutons l'étude par l'évaluation de la plausibilité de la contribution de déterminants environnementaux à la survenue de pathologies, comme pour la maladie de Crohn (**Tenailleau et al., 2020**), le cancer colorectal (**Turpin et al., 2019**) ou l'hypospadias (**Lauriot Dit Prevost et al., 2020**). Lorsque certains facteurs de risques ont déjà été identifiés avec un haut niveau de preuve, comme pour les maladies cardio-vasculaires, l'étude de l'association spatiale entre des facteurs supplémentaires et l'incidence de la maladie participe à l'amélioration de la compréhension des variabilités observées (**Ocelli et al., 2020**).

Les parties suivantes reprennent mes principaux travaux de recherche menés selon les 3 axes précédemment décrits.

## 2. Caractérisation de la qualité des milieux environnementaux par une approche multi-contaminants

Parmi les facteurs influant sur l'état de santé des populations, la qualité des milieux environnementaux est encore aujourd'hui peu explorée dans sa globalité. L'approche substance par substance prévaut toujours du fait de difficultés techniques, méthodologiques et d'un manque de connaissances pour l'identification des contaminants en mélange (Dominici et al., 2010). Grâce aux évolutions technologiques et scientifiques, tant dans le domaine des polluants chimiques et particuliers que des bioaérosols (aérosols d'origine biologique), il est aujourd'hui possible et nécessaire de proposer des démarches multi-contaminants de manière à approcher la notion de « cocktail d'exposition ». Pour lever les verrous attachés à cette problématique, mes travaux ont permis de valider la pertinence d'une caractérisation multiparamétrique pour 2 types de mélanges : les polluants particuliers atmosphériques et les bioaérosols d'origine fongique. Je me suis également intéressée à la possibilité de caractériser une multi-contamination par son effet, plutôt que par une description de chaque danger composant le mélange, au travers de la caractérisation de la génotoxicité des sols sur les végétaux.

## 2.1. Caractérisation physico-chimique : effets sanitaires des polluants particulaires atmosphériques chez l'Homme

La qualité de l'air bénéficie d'un grand intérêt scientifique. Selon l'OMS, les polluants de l'air intérieur et extérieur sont considérés comme la principale cause environnementale de maladie et de décès dans le monde actuel (Lelieveld et al., 2020, 2019). En 2017, la pollution atmosphérique a causé 4,9 millions de décès dans le monde, d'après le *global burden of death* (GBD) (Stanaway et al., 2018). De nombreuses études ont confirmé l'impact sanitaire de polluants atmosphériques comme NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> ou O<sub>3</sub>. Compte tenu de l'avancée des connaissances, la pollution atmosphérique et particulièrement les particules, ont été reconnues comme cancérigène pour l'Homme (Groupe 1) par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) en 2013. De nombreuses corrélations entre la taille, la composition, l'origine et les paramètres physico-chimiques des particules ont été mises en évidence (Borgie et al., 2015; Oberdörster et al., 2005; Osornio-Vargas et al., 2003). Néanmoins, il s'avère difficile de hiérarchiser les caractéristiques des particules par rapport à leur toxicité.

Aujourd'hui, des questions restent donc en suspens quant à la relation entre les effets sanitaires des polluants particulaires atmosphériques et leurs paramètres physicochimiques habituellement caractérisés. Dans ce cadre, j'ai participé au projet RECORD (2019-2020) qui a pour objectif de proposer un nouvel éclairage sur les connaissances actuelles au travers de 3 questions principales :

- Quel est le niveau de preuve sur la relation de causalité entre effets sanitaires chez l'Homme et exposition aux particules atmosphériques ?
- Comment caractériser les particules et sur quels paramètres ? Les critères de choix des méthodes de prélèvements et de caractérisation des particules sont-ils cohérents avec les objectifs des études ?
- Comment établir le lien entre les caractéristiques physicochimiques des particules et leurs effets sanitaires ?

Concernant la première question, les premières études épidémiologiques et toxicologiques se sont focalisées sur le système pulmonaire et le système cardiovasculaire, établissant ainsi de manière fiable et robuste la relation entre certaines pathologies cardio-pulmonaires et l'exposition aux particules atmosphériques. Aujourd'hui, le faisceau de preuves sur les effets des particules sur les autres organes et systèmes se densifie, même si certains domaines apparaissent encore lacunaires et nécessitent d'être approfondis (Tableau 1). Lorsqu'une corrélation est établie entre la survenue d'un événement de santé et l'exposition aux particules atmosphériques, le manque de connaissances sur le mécanisme d'action toxique rend parfois difficile la validation de l'hypothèse de causalité. Les études de toxicologie *in vitro* et *in vivo* apparaissent alors comme indispensables et complémentaires aux études épidémiologiques.

Tableau 1. Classification des organes et systèmes impactés par les particules en suspension selon le niveau de preuve

Groupe	Classes d'effet	Effets sanitaires majeurs pour lesquels une association a été établie dans les méta-analyses publiées durant la période 01/01/2015-31/12/2019			
		À court terme		À long terme	
		Événements étudiés	Particules associées		Particules associées
Santé respiratoire	Première cercle Effet confirmé dans au moins 11 méta-analyses, facteurs de confusion et de risque pris en compte, sans changer la confiance donnée aux résultats	<u>Avérés</u> BPCO, pneumonie, asthme, morbidité, hospitalisation et mortalité respiratoire	PM <sub>2,5</sub> PM <sub>10</sub>	Cancer du poumon, troubles associés à une respiration sifflante, rhinite allergique infantile	PM <sub>2,5</sub> PM <sub>10</sub>
Système cardiovasculaire		AVC, hypertension, arythmie cardiaque, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, pression artérielle, risque d'arrêt cardiaque hors hôpital	PM <sub>2,5</sub> PM <sub>10</sub>	Hypertension, maladie cardiovasculaire, athérosclérose, cardiopathie ischémique, AVC, pression artérielle	PM <sub>2,5</sub> PM <sub>10</sub>
Santé neurologique	Deuxième cercle Effet confirmé dans 3-10 méta-analyses, facteurs de confusion et de risque pris en compte mais pouvant influencer la confiance donnée aux résultats	<u>Probables</u> -	-	Démence, maladie d'Alzheimer, troubles du spectre autistique, maladie de Parkinson	PM <sub>2,5</sub>
Santé périnatale*		-	-	Chez l'enfant jusqu'à 14 ans : asthme, Chez les nourissons : maladie cardiaque congénitale, risque de naissance prématurée, faible poids à la naissance, mort à la naissance	PM <sub>2,5</sub> PM <sub>10</sub>
Diabète /métabolisme		-	-	Chez la mère : diabète gestationnel	PM <sub>2,5</sub> PM <sub>10</sub>
Maladies de la peau	Troisième cercle 1-2 méta-analyses montrent une tendance positive, plusieurs facteurs de confusion et les risques de biais diminuent la fiabilité des résultats	<u>Potentiels</u> Effets négatifs sur la peau (ex. dermatite atopique, eczéma)	PM <sub>2,5</sub> PM <sub>10</sub>	-	
Maladies du système digestif		-		Cancer de l'estomac, cancer du foie	PM <sub>2,5</sub>
Maladies urologiques		-		Cancer du parenchyme rénal	PM <sub>10</sub> PM <sub>2,5</sub> PM <sub>2,5-10</sub>
Maladies oculaires		Conjonctivite	PM <sub>2,5</sub> PM <sub>10</sub>	Myopie, presbytie	PM <sub>2,5</sub>
Autres maladies auto-immunes/allergies		<u>Sans preuves suffisantes</u> -		Lupus érythémateux disséminé	PM <sub>2,5</sub>
Squelette et articulation		Pas de méta-analyses		Fractures chez personnes âgées, arthrose, polyarthrite rhumatoïde, arthrite	PM <sub>2,5</sub>
Maladies hématologiques		Un nombre faible d'études épidémiologiques	-	Anémie chez le jeune enfant	PM <sub>2,5</sub>
Troubles de la reproduction		-	Diminution de la fertilité chez la femme, diminution de la qualité du sperme	PM <sub>2,5</sub>	

Premier cercle d'intérêt scientifique : ces effets sanitaires bénéficient d'un intérêt très important de la part de la communauté scientifique, avec au moins 500 articles originaux publiés les 5 dernières années

Deuxième cercle : ces effets sanitaires bénéficient d'un intérêt modéré de la part de la communauté scientifique, avec entre 500 et 100 articles publiés les 5 dernières années

Troisième cercle : ces effets sanitaires bénéficient d'un intérêt faible ou il s'agit de sujets émergents : moins de 100 articles publiés les 5 dernières années

\* exposition pendant la grossesse ; BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral

Compte tenu de la diversité de composition du mélange de polluants particulaires atmosphériques, la taille des particules est le paramètre le plus simple pour les caractériser. Ce paramètre, très souvent utilisé, permet de déterminer leur zone de dépôt dans le système respiratoire (Figure 2). Par exemple, un diamètre aérodynamique inférieur à 4  $\mu\text{m}$  permet la pénétration dans les alvéoles pulmonaires, ce qui est à l'origine d'une forte toxicité.

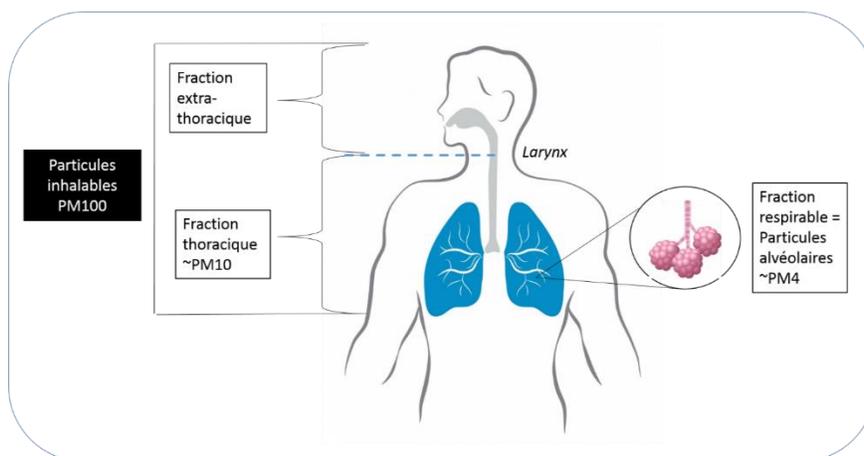


Figure 2. Classification des particules en suspension selon les régions de leur dépôt dans les voies respiratoires chez l'Homme

Bien que la taille soit un critère important de toxicité, elle ne permet de déduire que partiellement le comportement des particules et leur impact sanitaire. En effet, d'autres caractéristiques sont décrites dans la littérature comme des facteurs influençant la toxicité. Parmi celles-ci, notre étude a mis en évidence l'importance des caractéristiques suivantes :

- une surface spécifique élevée (caractéristique importante pour les particules ultrafines), qui permet l'adsorption d'un nombre important de contaminants à la surface des particules ;
- la composition, dépendante de la source d'émission, qui détermine les propriétés physicochimiques ;
- une teneur en oxygène élevée, qui facilite l'agrégation des particules ;
- la présence de composants organiques et non organiques pouvant constituer une source d'espèces réactives de l'oxygène ;
- un potentiel zêta proche de 0, qui facilite l'agrégation des particules,
- un potentiel oxydant élevé.

Néanmoins, leur caractérisation ainsi que la mise en relation entre ces paramètres et la toxicité des particules s'avèrent difficile, notamment du fait de la multiplicité des techniques de récolte et de caractérisation. Cela conduit notamment à des difficultés d'interprétation et de comparaison des résultats des études menées. La multiplicité des *end-points* suivis dans les études de toxicité sur modèles cellulaires et animaux, mais aussi au sein d'études

épidémiologiques, limite les interprétations croisées. L'absence de méthode de caractérisation globale validée rend donc impossible la transposabilité des conclusions.

Les effets liés à la composition complexe des particules ne sont pas pris en compte par la réglementation actuelle, même s'il a été prouvé que cette composition peut concourir à leur toxicité. En effet, les réglementations concernant les particules ne prennent en compte que leur taille et leur concentration dans l'atmosphère. Seule la caractérisation des particules effectuée dans le cadre de la surveillance de la qualité de l'air extérieur est normalisée. Elle s'appuie sur (1) la caractérisation de la concentration massique ( $PM_{10}$ ,  $PM_{2,5}$ ) selon la norme NF EN 12341, et (2) la concentration globale de certains composants, comme certains hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) selon la norme NF EN 15549, certains métaux selon la norme NF EN 14902, le carbone organique et élémentaire selon la norme NF EN 16909.

Dans ce contexte, il apparaît important d'optimiser des outils permettant de réaliser l'évaluation des risques, sanitaires et/ou professionnels, mais aussi d'optimiser les outils d'aides à la décision. Il semble nécessaire d'avoir une réflexion sur la détermination d'une valeur toxicologique de référence (VTR) « particules » qui permettrait de venir compléter les évaluations des risques actuellement réalisées par une analyse « substances par substances » suite à des expositions aux particules. Différentes pistes de réflexion peuvent être explorées : analogie méthodologique basée sur la construction des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP), analogie dite des mélanges sur le modèle de l'approche utilisée pour les HAP, transposition du concept des facteurs d'équivalence toxique utilisée pour les dioxines ou enfin, le calcul de *benchmark dose* et de son intervalle de confiance afin de déterminer la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la *benchmark dose* (BMDL).

Ce projet de recherche nous permet de conclure sur le fait que bien que le lien entre l'exposition à certaines particules et la survenue de cancers, notamment pulmonaires, soit validé, une homogénéisation des méthodes de caractérisation est nécessaire. De plus, les recherches actuelles n'en sont qu'au début de la phase diagnostique et laissent entrevoir des perspectives nombreuses pour l'amélioration des outils d'évaluation et de gestion. Il en est de même en milieu agricole où les activités anthropiques peuvent être à l'origine d'autres types de contaminants de l'air, aujourd'hui mal connus, notamment les aérosols d'origine biologique, appelés également bioaérosols. Ces contaminants biologiques sont moins investigués que les contaminants chimiques pour apprécier la qualité de l'air, alors même qu'ils peuvent être à l'origine d'une qualité dégradée de l'air et entraîner des effets sanitaires importants. La partie suivante synthétise les principaux résultats obtenus dans le cadre de ma thèse.

## 2.2. Caractérisation de dangers biologiques : nécessité d'une approche intégrée pour quantifier et qualifier un mélange de bioaérosols fongiques

La population des éleveurs présente une prévalence plus élevée que la population générale de maladies respiratoires : asthme, maladie du poumon du fermier, rhinite, bronchite chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive... (Dalphin et al., 1998; Gainet et al., 2007; Omland et al., 2011; Sigsgaard et al., 2020; Soumagne et al., 2020).

Ces observations sont à rapprocher de la présence de matrices végétales nécessaires à l'alimentation et au bien-être des animaux (par exemple, tourteaux d'oléagineux, ensilage de maïs, foin, paille), propices au développement de micromycètes (champignons microscopiques, aussi appelés moisissures) potentiellement toxigènes (**Lanier et al., 2009**; Richard et al., 2007; **Séguin et al., 2012**). Parmi les centaines de métabolites secondaires identifiés produits par des micromycètes, une trentaine est aujourd'hui considérée comme toxique pour l'Homme et les animaux. Ces toxines, appelées mycotoxines, peuvent être produites au champ ou lors du stockage. Selon leur famille chimique et le mode d'action toxique, ces mycotoxines ont notamment démontré des propriétés cancérigènes (par exemple, l'aflatoxine B<sub>1</sub>), immunosuppressives (par exemple, la gliotoxine, le déoxynivalénol), hépatotoxiques (par exemple, les aflatoxines), perturbateurs endocriniens (par exemple, l'alternariol, la zéaralénone), néphrotoxiques (par exemple, la citrinine, l'ochratoxine A) et neurotoxiques (par exemple, la gliotoxine). La manipulation quotidienne de matrices végétales contaminées peut entraîner la mise en suspension de bioaérosols d'origine fongique (comme des spores ou du mycélium) mais également de mycotoxines adsorbées sur ces bioaérosols ou sur d'autres types de particules (Halstensen et al., 2006; Pfister et al., 2018). Le développement des micromycètes, la production de mycotoxines et leur mise en suspension dépend de la matrice mais également des conditions de température et d'humidité du milieu. L'influence des saisons sur les profils communautaires (diversité fongique, production de mycotoxines) est mise en évidence dans les entreprises de travail du grain (Straumfors et al., 2021) et en milieu agricole (Czaban et al., 2015; Pellissier et al., 2016), directement sur les grains ou dans les poussières.

Malgré ces données épidémiologiques et techniques, à ce jour, il existe peu de données sur la co-occurrence des espèces fongiques dans le compartiment aérien. Ce manque de connaissances est également majeur en ce qui concerne la présence de mélanges des mycotoxines dans l'atmosphère (Oppliger and Duquenne, 2016). Afin de répondre à cet enjeu de caractérisation multiparamétrique, mes travaux se sont focalisés sur l'identification et la quantification de la mycoflore (ensemble des micromycètes) et des mycotoxines présentes dans l'atmosphère des élevages bovins, en adoptant une démarche pluridisciplinaire.

Cette démarche a été développée sur des prélèvements obtenus par échantillonnage stationnaire (collecteur à un point fixe, mesure d'air ambiant) et sur des prélèvements obtenus par mesures individuelles (pompes portées par les agriculteurs avec filtre au niveau de l'épaule), durant la

manipulation de matrices végétales dans 11 exploitations. Deux saisons aux conditions climatiques différentes, l'hiver et le printemps, ont été investiguées. Trois types de caractérisations ont été menés :

- caractérisation fongique : classification taxonomique de la mycoflore totale par observation microscopique de cultures sur gélose et PCR,
- caractérisation analytique : dosage multi-mycotoxines par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse permettant la quantification de 19 mycotoxines de manière simultanée,
- caractérisation du potentiel mutagène (test d'Ames) et toxigène de souches d'*Aspergillus fumigatus* et d'*Aspergillus* groupe *flavus* cultivés *in vitro*

#### *Caractérisation fongique et analytique de prélèvements d'air ambiant et de prélèvements individuels*

Dans les 2 types de prélèvements, 30 espèces fongiques ont été identifiées, dont 21 espèces communes aux prélèvements individuels et d'air ambiant. *Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus* du groupe *glaucus* sont les 2 souches les plus récurrentes au sein des différentes exploitations visitées. Les profils fongiques sont différents selon la saison pour les 2 types de prélèvements, avec, en particulier, l'apparition de *Penicillium* groupe *roqueforti* dans plus de 70% des exploitations au printemps alors qu'il n'était présent que sur un seul filtre individuel en hiver.

Parmi les 19 mycotoxines recherchées, aucune mycotoxine n'a été quantifiée dans l'air ambiant et seule la gliotoxine a été détectée en mesures individuelles. Les 3 prélèvements individuels concernés ont été réalisés en hiver et présentent des concentrations en gliotoxine de 1,09 ; 2,97 et 3,73  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Il n'y a aucune corrélation observée entre la mycoflore des matrices végétales étudiées (ensilages de maïs et tourteaux d'oléagineux) et celles des prélèvements d'air ambiant ou individuels. Il n'y a également aucune corrélation observée entre les concentrations de gliotoxine mesurées dans les matrices végétales étudiées (ensilages de maïs et tourteaux d'oléagineux) et celles des prélèvements individuels.

La gliotoxine est principalement produite par *A. fumigatus*, qui a été identifiée dans la majorité des exploitations. Notre étude est, à notre connaissance, la seule à avoir quantifié cette mycotoxine dans l'air. Cette observation doit donc être confirmée et les connaissances toxicologiques quant aux conséquences sanitaires d'une exposition par inhalation à un tel niveau doivent être approfondies.

Dans l'air ambiant, la concentration en spores fongiques viables varie de 2,5 cfu/m<sup>3</sup> à 6,2.10<sup>5</sup> cfu/m<sup>3</sup> (cfu/m<sup>3</sup> : unité formant colonies par volume d'air). Les mesures individuelles montrent des teneurs en spores fongiques viables de 3,3.10<sup>3</sup> à 1,7.10<sup>6</sup> cfu/m<sup>3</sup>.

A ce jour, il n'existe pas de standard international, de valeur limite professionnelle ou de valeur guide pour encadrer les niveaux de bioaérosols d'origine fongique et de mycotoxines dans l'air.

L'absence de telles valeurs rend plus difficile l'interprétation des résultats. Des valeurs guides ont néanmoins été proposées par certaines institutions ou certains scientifiques pour un niveau tolérable en spores fongiques dans l'air. Par exemple, la valeur guide suisse dite « acceptable aux postes de travail » est de  $10^3$  cfu/m<sup>3</sup> (SUVA, 2021). L'équipe de l'institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Canada reprend le niveau de base toléré proposé par l'*Institute of Inspection, Cleaning and Restoration Certification* en 2003, soit  $10^4$  spores/m<sup>3</sup> (Lavoie et al., 2007). En Norvège, Eduard a proposé un niveau d'effet observé le plus bas (*Lowest Observed Effect Level*, LOEL) à environ  $10^5$  spores/m<sup>3</sup> compte tenu de l'apparition de symptômes respiratoires chez l'Homme à ce niveau de contamination (Eduard, 2009). Les niveaux observés dans les 11 exploitations agricoles sont proches de ces valeurs guides et sont similaires à celles retrouvées dans la littérature pour des environnements professionnels similaires (Adhikari et al., 2004; Reboux et al., 2001). Cela appelle donc à la vigilance quant à l'exposition des agriculteurs aux spores fongiques. Il faut cependant noter que ces valeurs guides ont été établies pour des environnements clos, dans lesquels la ventilation est moindre que dans un bâtiment agricole. Les concentrations de spores fongiques sont plus élevées dans les prélèvements individuels, ce qui tend à confirmer des observations antérieures réalisées dans différents milieux professionnels (Simon and Duquenne, 2014). Cette observation pourrait conduire à privilégier ce type d'échantillonnage par pompe portative lors d'études d'exposition au lieu d'un échantillonnage stationnaire. Ce dernier risquerait d'apporter des mesures tendant *in fine* à minimiser le risque sanitaire.

#### *Caractérisation du potentiel mutagène et toxigène de souches d'A. fumigatus et d'A. groupe flavus cultivés in vitro*

*A. fumigatus* et d'*A. groupe flavus* (*A. flavus* et *A. parasiticus*) ont été retrouvés de manière prédominante dans les exploitations agricoles étudiées. Ils sont connus pour être producteurs de gliotoxine, verruculogène, fumagilline et aflatoxines. L'aflatoxine B<sub>1</sub>, produite par *A. groupe flavus*, possède des propriétés mutagènes, génotoxiques et cancérogènes avérées qui ont conduit à son classement dans le groupe 1 (IARC, 1993a). La gliotoxine, produite par *A. fumigatus*, s'est avérée génotoxique dans un test de réparation bactérienne (souche *E. coli* WP2 comparée à la souche CM871, au système de réparation défaillant) et dans un test des comètes sur des macrophages RAW264.7 (lignée cellulaire issue de souris). En revanche, aucun effet significatif n'a été signalé dans le test d'Ames, dans le test SOS ou dans un test d'induction d'échanges de chromatides sœurs (SCE) dans des cellules ovariennes de hamster chinois (Nieminen et al., 2002). Stanimirovic et al. (2007) et Stevanovic et al. (2008) ont suggéré que la fumagilline avait un potentiel clastogène et cytotoxique (induisant des micronoyaux et des aberrations chromosomiques) *in vitro* (lymphocytes humains) et *in vivo* (souris BALB/c). Le verruculogène, également produit par *A. fumigatus*, a été signalé comme étant mutagène envers diverses souches dans le test d'Ames (Sabater-Vilar et al., 2003). Les données sont très parcellaires quant

au potentiel mutagène des mélanges de métabolites secondaires, qui plus est, lorsqu'ils sont produits naturellement par les isolats fongiques environnementaux. Seule une étude de 1978 évoque une activité mutagène sur la souche *Salmonella* TA100 en présence de S9 mix (test d'Ames) d'extraits chloroformiques obtenus à partir de cultures d'*A. flavus* et d'*A. parasiticus* (Bjeldanes et al., 1978).

En conséquence, des souches d'*A. flavus*, *A. parasiticus* et *A. fumigatus*, préalablement isolées dans l'environnement agricole professionnel, ont été cultivées sur gélose. Une extraction des mycotoxines de la gélose a permis leur quantification. L'extrait a également été utilisé dans le test d'Ames. Des comparaisons entre les isolats producteurs et non producteurs de mycotoxines ont ainsi été effectuées en utilisant le test d'Ames, avec et sans activation métabolique (S9 mix) sur 3 souches de *Salmonella typhimurium* : TA 98, TA 100 et TA 102. Ces données ont ensuite été comparées à la mutagénicité des standards de mycotoxines pures correspondants testés seuls ou dans des mélanges binaires et ternaires reconstitués de concentrations équivalentes, afin d'examiner les interactions potentielles entre ces molécules et l'implication d'autres métabolites naturels.

La souche d'*A. parasiticus* productrice d'un mélange d'aflatoxines B1 et B2 (AFB1 et AFB2) démontre une activité mutagène sur les 3 souches testées en présence de S9 mix, avec une relation dose-réponse claire. Sans S9 mix, une réponse significative, suivant une relation dose-réponse, n'est observable que pour TA 98. A l'inverse, aucune réponse mutagène n'est détectée pour la souche d'*A. parasiticus* non productrice de mycotoxines.

Le profil mutagène obtenu pour *A. flavus* est proche. La souche d'*A. flavus* productrice d'un mélange d'AFB1, AFB2 et AFM1 démontre une activité mutagène sur les 3 souches testées en présence de S9 mix et sur TA98 et TA 100 en l'absence de S9 mix. Une relation dose-réponse est clairement mise en évidence dans toutes les conditions. A l'inverse, aucune réponse mutagène n'est détectée pour la souche d'*A. flavus* non productrice de mycotoxines.

Le profil mutagène obtenu pour *A. fumigatus* est totalement différent : aucune activité mutagène n'est observée sur TA 98 et TA 100, avec ou sans S9 mix. Sur TA 102, les extraits présentent une faible mutagénicité en présence de S9 mix à la plus forte concentration testée.

Lorsque les mélanges reconstitués à partir de mycotoxines standards dans les mêmes concentrations sont testés, la mutagénicité des extraits fongiques est toujours supérieure (2 à 10 fois,  $p > 10^{-4}$ ).

Lorsque les mycotoxines standards sont testées de manière indépendante, aux niveaux de production des souches *in vitro*, l'AFB1 était la seule mycotoxine présentant une mutagénicité significative. La mutagénicité des extraits fongiques est toujours supérieure à celle de l'AFB1 pure (rapport de 2 à 8 selon les conditions) pour les souches TA 98 et TA 100. En outre, sur TA 102, aucune activité mutagène n'est observée pour l'AFB1 pure alors que des réponses significatives

comparables ont été obtenues pour les extraits des cultures d'*A. flavus* et d'*A. parasiticus*, démontrant une activité mutagène des extraits.

Ces résultats indiquent que l'AFB1 n'est qu'un des composés mutagènes présents dans les extraits fongiques totaux. De plus, l'AFB1 pure n'ayant jamais été décrite comme mutagène sur TA 102, d'autres composés, non présents dans les mélanges reconstitués, pourraient contribuer à cette réponse mutagène globale importante. L'absence de mutagénicité pour les extraits de souches non productrices permet de proposer une première hypothèse : certains de ces métabolites pourrait être étroitement liés à la voie de synthèse de l'AFB1 (Uka et al., 2019). Parmi ces métabolites, seule la stérigmatocystine a été signalée comme mutagène par le test d'Ames (sur TA 98 et TA 100, avec et sans S0 mix) (Bjeldanes and Thomson, 1979). L'aflatoxicol a également montré un potentiel mutagène sur un autre test, en présence de microsomes de mammifères (Wong and Hsieh, 1976).

La problématique des effets potentiels des mélanges entre les mycotoxines doit également être explorée. Par exemple, l'AFB2 et l'AFM1 ne présentent pas d'activité mutagène dans nos conditions d'expérience mais leur association avec l'AFB1 module l'activité mutagène de cette dernière : la présence de l'AFB2 et/ou de l'AFM1 entraîne une diminution significative de la mutagénicité de l'AFB1. Cette interaction négative entre ces molécules structurellement proches pourrait être liée à un mécanisme de compétition pendant l'étape d'activation métabolique. Mais, comme la modulation négative sur la mutagénicité a également été observée sans S9 mix, des cibles d'interaction supplémentaires mais non encore identifiées doivent être impliquées. Les interactions entre les aflatoxines en mélange font l'objet de plusieurs travaux (Golli-Bennour et al., 2010; Kim et al., 2016; Li et al., 2018; Said et al., 1999; Theumer et al., 2010, 2008) mais la grande variété des modèles biologiques, des protocoles et des associations de mycotoxines mis en œuvre complique l'établissement de règles générales. Il faut également noter que les modèles mathématiques utilisés doivent être optimisés pour décrire plus finement les effets des mélanges entre les mycotoxines.

### 2.3. Caractérisation des effets environnementaux d'une multi-contamination métallique : suivi temporel de la génotoxicité des sols sur les végétaux

Une autre approche, complémentaire à la caractérisation des dangers, est le suivi et la compréhension des effets liés à l'exposition à un mélange complexe de contaminants. L'objectif n'est pas tant de décrire chaque danger que de caractériser les impacts d'une exposition sur des organismes ou des populations-cibles. En effet, il est maintenant acquis qu'une approche physicochimique seule ne permet pas de conclure sur la biodisponibilité des polluants, leurs interactions éventuelles, leur métabolisation ou encore leurs effets. De plus, une approche uniquement analytique suppose que l'ensemble des polluants présents ait été identifié, ce qui est

rarement le cas, notamment pour les contaminations multiples. La caractérisation des effets d'un mélange de polluants ne peut donc être réalisée qu'en examinant les interactions lors d'une co-exposition. Cette approche, plus réaliste, est plus complexe à mener qu'une approche substance par substance, en raison de la grande diversité des polluants concernés.

Un grand nombre de polluants environnementaux, d'abord émis dans l'air puis se retrouvant dans les sols, ont un pouvoir génotoxique important (Gichner et al., 2007, 2006). Ils vont ainsi induire chez la plupart des organismes vivants une mutagénicité pouvant se traduire par des cassures de l'ADN (effet clastogène) ou des malségrégations chromosomiques (effet aneugène) non négligeables. Parmi les contaminants au potentiel génotoxique connu ou fortement suspecté, les éléments traces métalliques (ETM) occupent une place importante : ils constituent la principale catégorie de contaminants en Europe, contribuant à environ 35 % de la contamination des sols et 31 % de la contamination des eaux souterraines (Panagos et al., 2013). Cette question de l'impact de la contamination multi-métallique des sols est très importante dans la Région Hauts-de-France, avec près de 13% des sites pollués ou potentiellement pollués appelant une action des pouvoirs publics, à titre préventif ou curatif présents sur le territoire régional (2<sup>e</sup> rang national, après l'Auvergne-Rhône-Alpes) (données BASOL, 2021<sup>1</sup>).

Parmi les ETM, le cadmium (Cd) et le plomb (Pb) sont les plus présents dans l'environnement, souvent détectés en mélange, sur les mêmes sites et sols pollués. Ils résultent de l'incinération des déchets, du dépôt de boues, de l'utilisation de pesticides et des gaz d'échappement des véhicules (Ajmone-Marsan and Biasioli, 2010; White and Claxton, 2004). Le CIRC a classé le Cd comme cancérogène avéré pour l'Homme (classe 1) (IARC, 1993b) et le Pb comme cancérogène probable chez l'Homme (classe 2A) (IARC, 2006). Dans les modèles végétaux, le Cd et le Pb sont des éléments non essentiels qui ont une influence négative sur le développement de la plante, en particulier les légumineuses (Zaidi et al., 2012). Les ETM pénètrent dans les plantes par leur système racinaire, induisant ainsi des effets génotoxiques et entraînant une dérégulation de l'équilibre des espèces réactives de l'oxygène (ERO) au niveau des racines mais aussi au niveau foliaire après translocation (Gupta et al., 2013; Pourrut et al., 2011; Sharma and Dubey, 2005).

Malgré ces données de co-contamination et les preuves toxicologiques de l'impact de chaque ETM, il existe peu de données sur les conséquences d'une co-exposition, à des concentrations réalistes, chez les végétaux supérieurs (Aina et al., 2006; Bidar et al., 2009, 2007; Manier et al., 2012; White and Claxton, 2004). Afin de répondre à cet enjeu de caractérisation des effets d'une multi-contamination, le projet MARGeEn a été mené pour mieux apprécier les risques génotoxiques induits par des expositions multiples et réalistes à des matrices contaminées complexes et obtenir des outils de diagnostics capables de détecter la fraction toxique susceptible de porter atteinte à l'ADN. L'objectif général est d'améliorer la compréhension du phénomène de

---

<sup>1</sup> <https://www.georisques.gouv.fr/risques/sites-et-sols-pollues/donnees/>

fragmentation de l'ADN et des mécanismes qui peuvent y conduire, en conditions contrôlées. Ma contribution a principalement porté sur l'étude des mécanismes de fractionnement de l'ADN et la variabilité des profils d'activités peroxydases chez *Trifolium repens*, suite à une exposition contrôlée à un mélange de Pb et de Cd (Lanier et al., 2019a, 2016, 2015).

Pour ce faire, nous avons artificiellement contaminé un sol naturel avec du Pb et du Cd en mélange. Un témoin et 2 gammes de 6 concentrations pour les sols contaminés ont été préparés : 5 mg.kg<sup>-1</sup> Cd additionné d'une concentration croissante de Pb 250, 500 ou 1000 mg.kg<sup>-1</sup> et 10 mg.kg<sup>-1</sup> Cd additionné d'une concentration croissante de Pb 250, 500 ou 1000 mg.kg<sup>-1</sup>. Après 10 semaines de croissance en terreau, *T. repens* a été transplanté dans le sol contaminé pour une exposition de 3, 10 et 56 jours, en triplicats (7 conditions x 3 temps d'expositions x 3 réplicats = 63 pots). Après 3, 10 et 56 jours d'exposition, les paramètres suivis pour évaluer les effets des mélanges sur *T. repens* ont été :

- les dommages à l'ADN évalués par le test des comètes et caractérisés par le pourcentage d'intensité de la queue (% tail intensity, % TI) dans les folioles ;
- des critères morphologiques : taille des folioles, taille des racines, surface foliaire ;
- l'activité photosynthétique (fonctionnement du photosystème II) par mesure de la fluorescence chlorophyllienne (fluorimétrie) ;
- la bioaccumulation de Cd et de Pb dans les folioles et les racines ;
- l'activité de systèmes enzymatiques anti-oxydants (APOX EC 1.11.1.11 et GPOX EC 1.11.1.7) dans les folioles.

Pour permettre une bonne interprétation des résultats, le même design expérimental a été réalisé en parallèle avec des sols contaminés à un seul ETM (Cd ou Pb).

#### *Observation des cassures simple brin et double brin chez T. repens après une co-exposition Cd/Pb*

Pour caractériser le potentiel génotoxique d'une substance, le test des comètes est apparu comme très performant chez les modèles végétaux exposés à des agents génotoxiques depuis la publication de Cerda et al. en 1993. Pourtant, son utilisation chez les végétaux supérieurs reste peu développée, en comparaison de son développement sur des modèles animaux. Nous appuyant sur les constats d'une revue prenant en compte l'ensemble des travaux publiés jusqu'en 2015 (Lanier et al., 2015) et sur l'expérience du laboratoire (Manier et al., 2012, 2009), nous avons adapté le protocole en milieu alcalin établi pour les plants de tabac par Gichner et al. (2004).

Suite à une co-exposition à 5 mg.kg<sup>-1</sup> Cd/Pb ou à 10 mg.kg<sup>-1</sup> Cd/Pb, les % TI obtenus sont proches de ceux obtenus pour le témoin (10%) et ne diffèrent pas des % TI obtenus après exposition au Pb seul, quelle que soit la durée d'exposition, pour des concentrations en Pb seul similaires (Figure 3). Après 3 et 10 jours de co-expositions, le taux de dommages semble plus faible que lors d'une exposition au Cd seul, bien que cela ne soit pas statistiquement significatif. Après 56 jours de co-

exposition, le % TI est faible (< 10 %) et similaire à celui observé lors d'une exposition au Cd seul ou au Pb seul.

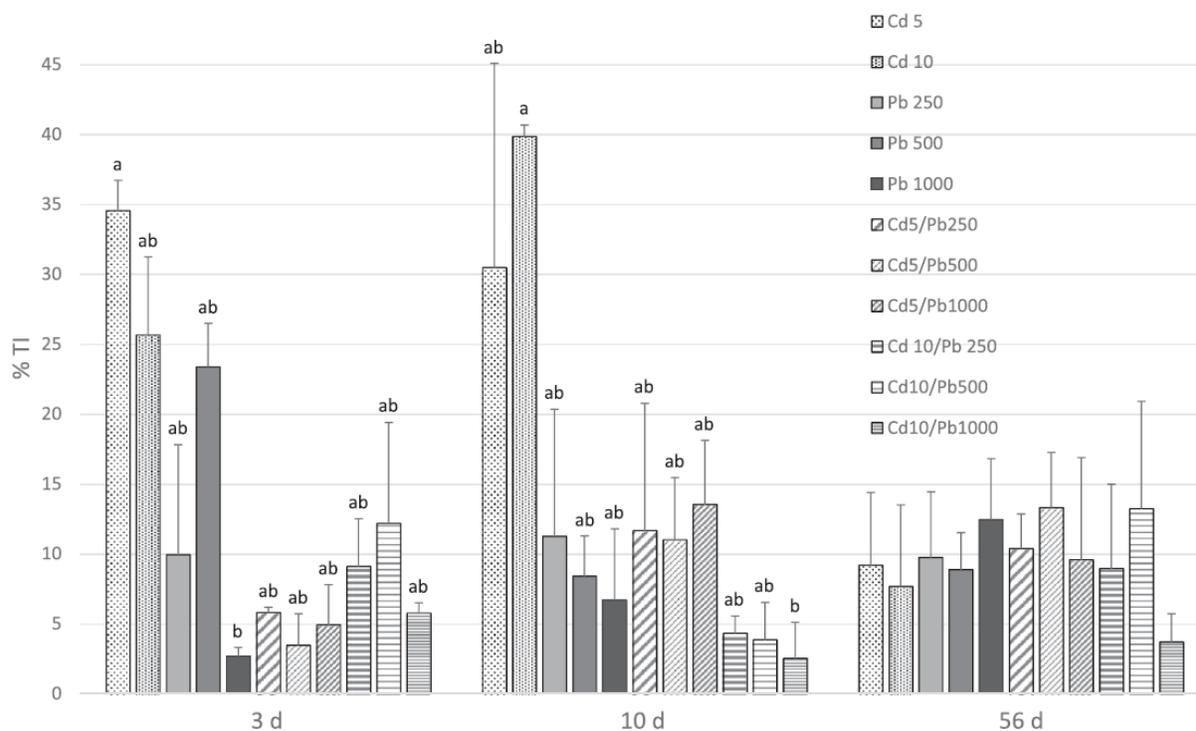


Figure 3. Dommages à l'ADN évalués par le pourcentage moyen d'intensité de la queue (% TI) dans les folioles de *T. repens* après 3, 10 et 56 jours d'exposition à des sols contaminés par du Cd et/ou du Pb.

Les différences entre les onze concentrations dans une série temporelle ont été étudiées par le test de Kruskal-Wallis. Les valeurs avec des lettres différentes sont significativement différentes à  $p < 0,05$  (test de Dunn). L'absence d'une lettre dans une série temporelle signifie qu'il n'y a pas de différence.

Notre questionnement portait sur la possible influence de la présence de Pb (dont le caractère génotoxique, probablement indirect, est controversé chez les plantes) dans le sol sur la génotoxicité du Cd (mieux connue et documentée) chez *T. repens*. Dans nos conditions expérimentales, le type d'interaction est dépendant de la concentration des 2 métaux dans le mélange et de la durée d'exposition. Les effets génotoxiques d'un sol contaminé par un mélange Cd/Pb ne sont pas différents de ceux constatés dans le cas d'une contamination au Pb seul. Un pourcentage plus faible de dommages à l'ADN a été observé chez *T. repens* lorsqu'il a été exposé au mélange Cd/Pb que lorsqu'il a été exposé à une contamination au Cd seul. Cela suggère qu'une influence du Pb sur les effets génotoxiques du Cd ne peut être exclue, en particulier sur les durées d'exposition plutôt courtes (3 et 10 jours).

### *Hypothèses de mécanismes génotoxiques mis en jeu lors d'une co-exposition Cd/Pb chez T. repens*

Devant le faible taux de dommages à l'ADN observés lors de la co-exposition, il faut s'interroger sur la présence des métaux dans les organes-cibles. Nous avons validé l'accumulation de Cd et de Pb dans les folioles en décrivant des mécanismes d'accumulation différents. L'accumulation de Cd par *T. repens* dépend principalement de la durée d'exposition, et dans une moindre mesure, de la quantité présente dans les sols : quelle que soit la durée d'exposition, les concentrations en Cd dans les racines et les folioles augmentent lorsque la concentration dans les sols augmente. Le phénomène de translocation reste cependant faible (facteurs de translocation = 0,009-0,025). L'accumulation de Pb par *T. repens* semble uniquement dépendre de la quantité initialement présente dans le sol, sans influence de la durée d'exposition. Le phénomène de translocation est, comme pour le Cd, modéré (facteurs de translocation = 0,054-0,282). Bien que faible, la présence des métaux étudiés dans les organes-cibles est donc avérée.

Pour prévenir ou réparer les effets du stress oxydant pouvant être à l'origine d'une génotoxicité, les plantes peuvent mobiliser des composés métaboliques et des systèmes antioxydants enzymatiques tels que la superoxyde dismutase, la catalase et les peroxydases (Mittler et al., 2011; Srivastava et al., 2014). La principale fonction cellulaire des peroxydases de classe I (par exemple, l'ascorbate peroxydase, APOX) est l'élimination rapide de l'excès d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Les peroxydases de classe III (par exemple, la gaïacol peroxydase, GPOX) sont impliquées dans un large éventail de processus physiologiques tels que l'initiation et l'élongation du système racinaire, l'expansion des feuilles ou la production d'ERO (Cosio and Dunand, 2009). Dans le cadre de notre étude, la co-exposition ne conduit à aucun changement franc de l'activité des enzymes APOX et GPOX, quelles que soient les concentrations de Pb et de Cd et la durée d'exposition.

Dans ces conditions d'expérience, il ne semble donc pas exister de lien entre les cassures mesurées de l'ADN et les activités peroxydases testées, permettant d'apprécier indirectement la production d'ERO. Des mesures plus directes et plus précoces des ERO et le suivi de l'expression des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN peuvent être envisagés pour confirmer ou écarter l'hypothèse du rôle du stress oxydant dans l'induction de dommages à l'ADN suite à une exposition aux ETM (Bernard et al., 2016, 2015). Dans le cas de l'exposition à long terme (56 jours), le très faible niveau de dommages à l'ADN détectés par le test des comètes ne peut pas s'expliquer par une diminution de la bioaccumulation de Cd dans les feuilles ou l'activation tardive d'un système antioxydant. Cela amène à l'hypothèse de la mise en place d'un système de réparation des lésions lors d'une exposition de longue durée à un agent génotoxique.

### *Caractérisation des interactions des dangers lors de la co-exposition Cd/Pb chez T. repens*

L'évaluation des risques chimiques, telle qu'elle est menée actuellement, est basée sur les informations obtenues sur les ETM agissant isolément et dont les effets ont été évalués

indépendamment. Pour la caractérisation des effets d'un mélange, la simple addition des effets des différents ETM est rarement satisfaisante : cette approche n'est justifiée que si l'exposition aux mélanges ne conduit pas à un risque de toxicité accrue du mélange par rapport aux effets de chaque ETM (Kortenkamp et al., 2009). Or, les actions conjointes des ETM dans les plantes peuvent entraîner des effets distincts des effets attribuables aux métaux étudiés individuellement.

En écotoxicologie, les effets toxiques des mélanges sont actuellement prédits à partir de 2 modèles mathématiques : le modèle d'addition des concentrations (CA) et le modèle d'indépendance d'action (IA), décrits pour la première fois par Bliss (1939). Le modèle CA décrit une action conjointe simple, valable lorsque les substances en co-exposition ont le même mécanisme d'action et le même site-cible. Il est alors possible d'évaluer leur toxicité conjointe en additionnant leurs concentrations exprimées en équivalents toxiques. Le modèle IA suppose que les agents en mélange agissent sur différents sites-cibles et pourraient avoir différents mécanismes d'action (Rider and Simmons, 2018). Il est possible d'évaluer leur toxicité conjointe en additionnant leurs réponses. Les deux modèles supposent que l'additivité des toxicités est le reflet d'une absence d'interactions. Elle est donc considérée comme l'hypothèse nulle dans les analyses statistiques. Tout écart par rapport à la prédiction d'additivité indique donc une interaction (Ince et al., 1999). Les interactions entre substances du mélange peuvent être synergiques (l'effet toxique résultant de l'exposition au mélange est supérieur à la somme des effets de chacun des agents considérés indépendamment) ou antagonistes (l'effet toxique résultant de l'exposition au mélange est inférieur à la somme des effets de chacun des agents considérés indépendamment) (Küpper and Andresen, 2016).

Le phénomène de compétition entre ETM est encore mal connu. Au niveau de l'absorption racinaire, aucun consensus n'apparaît malgré une littérature conséquente (An et al., 2004; Kutrowska et al., 2017; Lanier et al., 2016; Peralta-Videa et al., 2002). Une hypothèse forte quant à des distributions complètement différentes à l'intérieur des cellules végétales du Cd et du Pb est posée (Gallego et al., 2012; He et al., 2017; Wierzbicka et al., 2007). Compte tenu de cette différence de mécanisme et des incertitudes actuelles, le modèle IA, basé sur l'analyse des effets et non sur les équivalents toxiques, a été utilisé dans la présente étude.

Les combinaisons testées conduisent principalement à des interactions additives : 70,6 % des combinaisons n'étaient pas significatives chez *T. repens*.

Lorsque la différence entre l'observation et la prévision est significative, les effets démontrés sont principalement antagonistes (19,6 %) et plus rarement en synergie (9,8%). Le profil d'interaction (synergisme ou antagonisme) varie selon la durée d'exposition, la composition quantitative du mélange et selon le paramètre suivi. En nous concentrant sur ces effets significatifs sur la croissance de *T. repens*, nous avons constaté que les effets antagonistes apparaissent après 3 jours d'exposition, tandis que les effets synergiques apparaissent après 56 jours d'exposition, et ce à partir des plus faibles concentrations. Il faut noter qu'aucune variation significative de

l'activité photosynthétique, pouvant indiquer une altération physiologique de la plante, n'a été observée sur l'ensemble des conditions testées. L'analyse du niveau de cassures de l'ADN a mis en évidence une différence significative pour les mélanges Cd10/Pb après 10 jours d'exposition, indiquant que les dommages sont moins importants que prévu (antagonisme). Un nombre de cassures plus important que prévu est observé après 3 et 56 jours d'exposition pour certains mélanges, signant un effet synergique du mélange.

Nos résultats confirment les conclusions de la littérature, à savoir que les interactions antagonistes et additives sont les effets les plus couramment mis en évidence dans les plantes exposées à des mélanges de métaux, tandis que l'apparition de synergies est plus difficile à mettre en évidence (Ghiani et al., 2014; Ince et al., 1999; Kutrowska et al., 2017; Montvydienė and Marčiulionienė, 2007). De nombreux facteurs tels que l'espèce végétale, son génotype, la concentration en ETM dans les substrats ou les métaux eux-mêmes influencent le type d'interaction et peuvent conduire à des effets synergiques ou antagonistes pour des conditions d'expositions similaires, suggérant une susceptibilité interspécifique et intraspécifique importante.

Les modèles CA et IA sont les plus utilisés et de nombreux travaux ont montré leur utilité lorsqu'il s'agit de disposer d'une première évaluation *a priori* de la toxicité des mélanges. Dans des situations complexes, ces modèles usuels ne prédisent pas correctement la toxicité réelle des mélanges. Se basant sur une différence significative avec l'hypothèse d'additivité pour caractériser une synergie ou un antagonisme entre 2 polluants, ces approches ne permettent pas une compréhension fine des interactions.

La variabilité induite par les caractéristiques biologiques et expérimentales associée à une méthodologie aujourd'hui peu stabilisée pour appréhender les effets des mélanges en écotoxicologie rend nécessaire l'optimisation du design expérimental et le développement de modèles statistiques multivariés plus élaborés et adaptés aux problèmes de mélanges pour mieux prédire l'existence des interactions entre contaminants.

L'Homme et son écosystème sont exposés à de multiples polluants, dont les conséquences néfastes des interactions sont encore aujourd'hui mal définies ou difficilement caractérisées. La démonstration d'une multi-contamination des milieux environnementaux n'est plus à faire mais les difficultés d'interprétation des observations d'effets toxiques perdurent dans ces conditions.

Mes travaux ont contribué à ce champ de recherche en mettant en évidence :

- \* les lacunes de l'approche classique dose-réponse pour évaluer des relations complexes impliquant plusieurs contaminants,
- \* la nécessité de caractériser plusieurs paramètres pour optimiser les modèles de prédictions de la toxicité des dangers chimiques et biologiques,
- \* l'importance de poursuivre les recherches sur la compréhension des mécanismes d'action toxiques de contaminants en mélange,
- \* la pertinence d'une approche intégrée pour la caractérisation qualitative et quantitative d'un mélange de contaminants environnementaux.

Pour approcher l'exposition des populations humaines au « cocktail de contaminants environnementaux », de nombreuses études intègrent plusieurs types de données, notamment d'écotoxicologie et de biosurveillance environnementale, au sein d'un même modèle. Intégrer plusieurs dimensions, qu'il s'agisse de la multiplicité des expositions ou de la multiplicité des effets, est un défi. Répondre à ce défi nécessite la validation d'approches multidimensionnelles, qui sont plus qu'une simple agrégation de déterminants de santé (Nascimento and Carrage, 2007). Une des méthodes reconnues pour expliquer une problématique complexe et suivre l'évolution d'un phénomène étudié repose sur la création d'indices composites regroupent différents indicateurs mesurant et retranscrivant les multiples facettes d'un phénomène (Beale et al., 2008; European Commission, 2008; Flacke, 2015). Un indice composite est une combinaison mathématique d'indicateurs reflétant les dimensions retenues et issus de mesures quantitatives ou qualitatives obtenues par des faits observés (Freudenberg, 2003, Nardo et al., 2005).

### 3. Vers une caractérisation holistique des territoires au service de la compréhension des liens santé-environnement

Les données d'écotoxicologie, de biosurveillance environnementale et de physicochimie de l'environnement concourent à une description de la qualité des milieux (pollution de l'air, de l'eau et des sols, exposition aux substances chimiques, changement climatique...). La dimension géographique joue un rôle important dans l'exposition des populations aux facteurs de risques environnementaux : la proximité aux sources de nuisance augmente le risque de maladie (Pascal and Medina, 2012). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que les facteurs environnementaux sont responsables de 24 % des décès dans le monde, soit près de 14 millions de décès<sup>2</sup>. Parmi ces décès, 65% sont dus à des maladies non transmissibles (par exemple, infarctus du myocarde, cardiopathies ischémiques, cancers, pneumopathies chroniques) et sont à relier à la qualité de l'environnement (air, eau, sols) dans lequel évoluent les populations.

Les connaissances scientifiques progressivement accumulées sur le lien santé-environnement ont démontré que l'état de santé d'une population est la résultante de ces déterminants environnementaux cumulés à d'autres déterminants, notamment sociaux et économiques. D'un point de vue politique, cela a conduit à la naissance du concept de « santé dans toutes les politiques » (*Health in All Policies* ; HiAP), proposé pour la première fois en 2006 par l'Union Européenne puis formalisé par l'OMS en 2014 (WHO, 2014a). Le postulat initial est que la santé de la population n'est pas seulement une responsabilité du secteur de la santé mais que cela englobe également des questions politiques plus larges telles que le commerce, l'éducation ou les transports. L'approche HiAP prend systématiquement en compte les implications des décisions, quel qu'en soit le périmètre d'application initial, sur la santé. Elle cherche à améliorer la qualité de vie de la population afin d'améliorer la santé et de promouvoir l'équité en matière de santé. L'approche HiAP peut venir en appui des processus décisionnels locaux des politiques urbaines afin de promouvoir les interventions bénéfiques pour la santé. Pour ce faire, cette approche doit être basée sur une collaboration intersectorielle afin d'articuler au mieux les informations sur les différents déterminants de santé (Ramirez-Rubio et al., 2019).

Une réflexion autour du développement d'outils multiparamétriques spatialisés de diagnostic et de prospective s'avère donc nécessaire. Le niveau national est souvent choisi parce que des données standardisées sont facilement disponibles à cette échelle et que les comparaisons internationales sont facilitées (Estoque and Murayama, 2014). Des tendances générales sont alors observables et peuvent être suivies dans le temps. Toutefois, une telle approche ne permet pas de prendre en compte les spécificités territoriales ni d'intégrer l'hétérogénéité infranationale de certaines informations. Une échelle spatiale plus fine (communes, quartiers par exemple) permet de décrire plus précisément les phénomènes, avec parfois l'utilisation de données qui n'existent

---

<sup>2</sup> <https://www.who.int/data/gho/data/themes/public-health-and-environment>

pas dans d'autres territoires (en lien avec des initiatives locales par exemple). Cette approche locale correspond également mieux aux attentes des décideurs politiques dans le cadre de leurs actions de gestion en matière d'urbanisme et de santé publique (Hat and Stöglehner, 2019). En effet, la plupart des leviers d'actions en matière de santé environnementale et d'amélioration du cadre de vie se situent au niveau local. C'est également à cet échelon de proximité que ces enjeux peuvent apparaître les plus tangibles, facilitant leur nécessaire appropriation par la population (rapport des sénateurs B. Jomier et F. Lassarade, 2021).

Les problématiques autour de la définition des variables d'intérêt et de l'échelle d'analyse apparaissent comme prioritaires. Dans ce contexte, mes travaux de recherche ont pour principal objet l'élaboration d'une stratégie de caractérisation et d'analyse conjointe de déterminants de santé sur un territoire donné grâce au développement d'indicateurs composites spatialisés. Ces réflexions se sont déployées à des échelles spatiales en adéquation avec les périmètres de responsabilités politiques en France : la région, la commune et les quartiers.

### 3.1. Cadrage méthodologique pour la caractérisation de la vulnérabilité des territoires

Le paradigme actuel décrit les inégalités territoriales en matière de santé environnementale comme une accumulation de déterminants de santé défavorables dans une zone géographique donnée (Besse et al., 2014). La vulnérabilité d'un territoire est alors entendue comme un reflet du cumul des contraintes auxquelles est soumise la population vivant sur le territoire considéré. Les travaux menés au niveau national et international s'appuient sur des approches spatiales, territorialisées, qui cherchent à établir les liens entre ces différentes formes d'inégalités, préalablement caractérisées. L'objectif est alors une meilleure compréhension des liens entre l'exposition des populations à des contraintes environnementales, les inégalités d'accès aux ressources et la défaveur socio-économique. Les pollutions et nuisances environnementales viennent le plus souvent aggraver une situation socio-économique défavorisée en se cumulant à celle-ci. Les contraintes peuvent être des dommages mesurables (par exemple, concentration de polluants, niveau de bruit) ou des facteurs sociétaux qui pourraient rendre plus ou moins fragile la population exposée à l'occurrence de ces aléas environnementaux (par exemple, défaveur sociale) (Crosemarie, 2015).

Au-delà de la qualité de l'information intégrée dans la démarche, une problématique redondante est soulevée par les auteurs : la possibilité d'étudier les IESS à fine échelle pour améliorer la spécificité de l'action publique. En effet, les conclusions apportées par la majorité des publications sur ce thème s'appuient sur une granularité macroscopique (l'état, le canton), ce qui peut ne pas répondre aux enjeux locaux et spécifiques en matière de santé publique. Il faut donc être en capacité de proposer une méthodologie pouvant se déployer à l'échelle d'investigation la plus appropriée, en lui donnant une dimension sociopolitique opérationnelle.

D'un point de vue méthodologique, le défi se situe dans le manque d'interopérabilité des données disponibles : générées dans des objectifs initiaux différents, avec des temporalités et des formats parfois très divers, les données ne peuvent être compilées directement au sein d'un projet de diagnostic territorial (Caudeville and Habran, 2019). Une optimisation des étapes de traitement (par exemple, homogénéisation, agrégation ou désagrégation, pondération) est donc indispensable avant d'intégrer un même système d'information géographique.

Pour répondre à ces 2 problématiques, nous avons développé une méthode basée sur la construction d'une matrice 3D permettant de rendre compte du cumul de contraintes environnementales, sociales et démographiques (**Lanier et al., 2019b**). Chaque contrainte est appréciée grâce à un score spécifique :

- le score environnemental ( $S_{ENV}$ ) : reflet de la pollution atmosphérique sur le long terme grâce à l'intégration de 3 variables issues de campagnes de biosurveillance menées par le laboratoire (bioaccumulation d'ETM dans les lichens, dépôt de poussières sur les feuilles de peupliers, eutrophisation estimée par l'observation des communautés lichéniques) ;
- le score de susceptibilité démographique ( $S_{POP}$ ) : reflet de la présence de populations plus sensibles aux effets de pollution (les plus jeunes et les plus âgés) ;
- le score de défaveur sociale ( $S_{DEP}$ ) : nous avons calculé pour chaque quartier un indice composite reconnu, le French EDI (Pornet et al., 2012), qui se base sur la somme pondérée de 10 variables : logement surpeuplé, pas d'accès au chauffage central ou électrique, non propriétaires, chômage, nationalité étrangère, pas d'accès à une voiture, ouvriers non qualifiés-ouvriers agricoles, ménages avec au moins 6 personnes, faible niveau d'étude et familles monoparentales.

La construction de la matrice 3D (Figure 4) est basée sur le principe de la discrétisation de chaque score :  $S_{ENV}$  est discrétisé en sextiles selon le niveau de pollution (S1 : faible ; S6 : très élevé),  $S_{DEP}$  et  $S_{POP}$  sont discrétisés en quartiles selon le niveau de défaveur sociale et le niveau de susceptibilité démographique (Q1 : faible ; Q4 : très élevé). Le niveau de vulnérabilité pour chaque quartier est obtenu en multipliant la valeur de la classe pour chaque score : «1» correspond au niveau de vulnérabilité le plus bas et «96» au plus haut.

$S_{ENV}$  - S1 : pollution faible à S6 : forte pollution

		$S_{ENV}$						
		S1	S2	S3	S4	S5	S6	
$S_{DEP}$ - Q1 : défaveur faible à Q4 : défaveur importante	Q1	Q1	1	2	3	4	5	6
		Q2	2	4	6	8	10	12
		Q3	3	6	9	12	15	18
		Q4	4	8	12	16	20	24
$S_{POP}$ - Q1 : susceptibilité de la population faible à Q4 : susceptibilité importante	Q2	Q1	2	4	6	8	10	12
		Q2	4	8	12	16	20	24
		Q3	6	12	18	24	30	36
		Q4	8	16	24	32	40	48
	Q3	Q1	3	6	9	12	15	18
		Q2	6	12	18	24	30	36
		Q3	9	18	27	36	45	54
		Q4	12	24	36	48	60	72
	Q4	Q1	4	8	12	16	20	24
		Q2	8	16	24	32	40	48
		Q3	12	24	36	48	60	72
		Q4	16	32	48	64	80	96

Figure 4. Matrice 3D de caractérisation de la vulnérabilité à l'échelle des quartiers.

«1» correspond au niveau de vulnérabilité le plus faible (vert foncé) et «96» au plus élevé (rouge foncé).

La preuve de concept a été d'abord apportée à l'échelle des quartiers de la Métropole Européenne de Lille (MEL). La MEL regroupe plus d'1,1 million d'habitants au sein de 496 quartiers, avec une mixité sociodémographique importante. De multiples sources de pollutions atmosphériques sont présentes sur le territoire : trafic routier, chauffage résidentiel, industries, agriculture intensive... Nous avons ensuite validé la transposabilité de la démarche au sein d'un autre territoire, la Communauté Urbaine de Dunkerque (CUD) qui présente un contexte géo-environnemental et socioéconomique différent. La CUD possède une large zone industrielle de 10 km en bord de Mer du Nord, regroupant des industries pétrochimiques, chimiques, métallurgiques et du secteur de l'énergie. Environ 200 000 habitants sont installés dans les 94 quartiers de la CUD, avec un profil d'installation ancré depuis des générations : les populations les plus défavorisées vivent à côté des sources de nuisances.

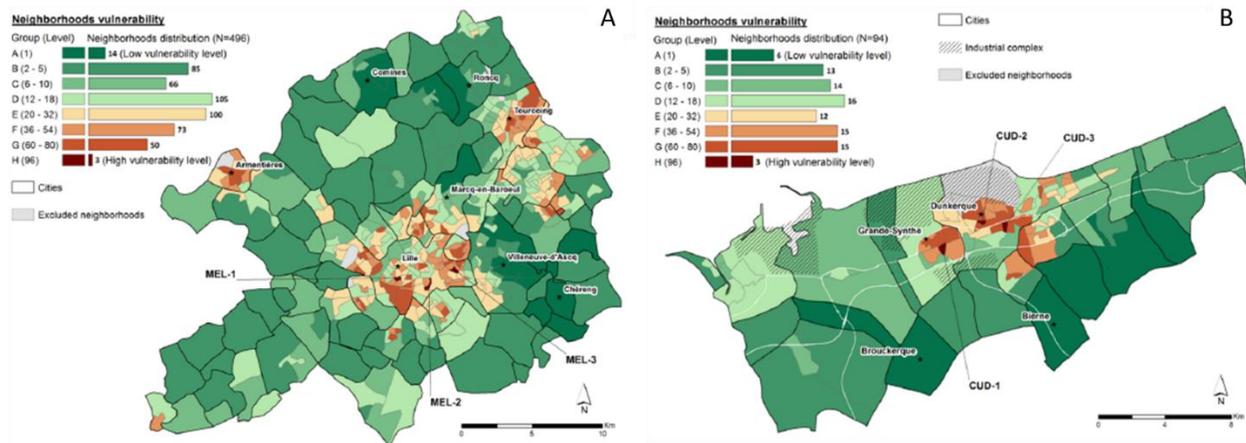


Figure 5. Distribution spatiale du niveau global de vulnérabilité à l'échelle des quartiers : Métropole Européenne de Lille (A) et Communauté Urbaine de Dunkerque (B)

Ces travaux nous ont permis de confirmer que sur les territoires de la MEL et de la CUD, les pollutions et nuisances environnementales viennent aggraver une situation socio-économique défavorisée en se cumulant à celle-ci (Figure 5). Les populations les plus défavorisées habitent le plus souvent des quartiers proches des zones industrielles ou des infrastructures routières à trafic élevé et sont les plus exposées à la pollution atmosphérique. Cependant, des spécificités territoriales en matière de distribution spatiale de déterminants de santé ont également été mises en lumière : par exemple, sur la MEL, les populations défavorisées habitent en centre-ville contrairement à de nombreuses grandes agglomérations françaises (comme Paris, Lyon ou Marseille). Cette approche multidimensionnelle a permis de distinguer des quartiers présentant différents niveaux de vulnérabilité dans chaque zone, malgré des contextes environnementaux, démographiques et économiques différents. Cette approche peut donc être répliquée dans des communes, régions ou pays qui auraient des caractéristiques différentes ; elle est à la fois spécifique à un contexte donné et bien adaptée à des contextes différents.

Travailler à fine échelle permet d'intégrer des données spécifiques, non disponibles pour de grands périmètres d'études. Ainsi, nous avons pu intégrer des résultats issus de campagnes de biosurveillance menées antérieurement au laboratoire. Par définition, celles-ci sont locales. Au travers de ces variables environnementales, nous avons pu intégrer des données de qualité du milieu atmosphérique qui prennent en compte les impacts biologiques d'une pollution sur le long terme.

A l'inverse, certaines données ne sont pas accessibles à l'échelle des quartiers : elles peuvent être inexistantes, soumises au secret statistique ou sans objet à fine échelle. Le choix de l'unité spatiale d'étude (quartiers, communes, cantons...) doit donc relever d'une convergence des attentes tant au niveau de la problématique scientifique (niveau optimal d'observation du phénomène) qu'au niveau de la qualité et de la disponibilité des données. Lorsque le projet est à finalité

interventionnelle, il faut également tenir compte des périmètres de responsabilités politiques et des leviers d'action potentiels.

Cette étude a démontré la pertinence des scores composites spatialisés pour l'identification à fine échelle d'inégalités territoriales environnementales et sociales. Cependant, la limite principale de ce type d'approches est que l'exposition à un nombre limité de polluants est prise en compte alors que les populations sont exposées à un mélange complexe de pollutions. Il faut également ajouter que l'absence quasi-systématique des déterminants ayant un effet positif sur la santé dans les modèles ne permet pas d'obtenir une vision réaliste de l'effet global des caractéristiques du territoire sur la santé des populations.

### 3.2. Apport de la résilience dans la caractérisation de l'hétérogénéité spatiale des IESS

Afin de prendre en compte les qualités intrinsèques du territoire et les initiatives locales bénéfiques pour la santé, nous avons proposé d'intégrer le concept de résilience, défini comme la capacité des territoires à gérer les IESS (**Lanier et al., 2020a**). L'intérêt d'appliquer la résilience à la santé environnementale est de pouvoir affiner la compréhension de la complexité des liens environnement-santé, en intégrant des déterminants de santé que les approches classiques basées uniquement sur la vulnérabilité ne considèrent pas. La résilience ne doit pas être comprise comme l'inverse ou l'opposée de la vulnérabilité, mais bien comme une approche complémentaire et porteuse d'un sens propre.

Le concept de résilience est employé dans plusieurs disciplines dont le domaine des risques naturels et changements climatiques, où il apparaît comme un nouveau mode de gestion mais cette notion n'avait jamais, à notre connaissance, été formalisée pour les études en santé environnementale. Face aux pollutions et aux nuisances, les gestionnaires de territoire adoptent, comme pour les risques naturels, des mesures techniques ou juridiques de réduction (par exemple, seuils de pollution ou de bruit à ne pas dépasser, murs anti-bruit) pour limiter les risques sanitaires induits. Le principe de résilience défini ici va au-delà de ces mesures d'atténuation de la vulnérabilité et tend à souligner l'engagement des autorités sanitaires et des décideurs à tous les niveaux gouvernementaux (local, régional, national) dans l'évaluation et le développement des moyens et atouts que possède le territoire considéré. En intégrant une analyse nouvelle des risques sanitaires, ce principe de résilience offre une visibilité plus importante sur des leviers d'action utilisés par les gestionnaires pour réduire les inégalités des populations face à leur environnement : par exemple, des actions de promotion de l'agriculture urbaine, l'aide aux transports alternatifs à la voiture individuelle (subvention du covoiturage pour les trajets quotidiens, multiplication des pistes cyclables, densification du réseau de transports en commun), la pérennisation d'espaces verts en ville ou l'accès facilité à des installations culturelles et sportives.

L'optimisation de la caractérisation des IESS passe donc par une approche multi-dimensionnelle s'attachant à intégrer toutes les facettes d'un territoire (HCSPR, 2021). En nous appuyant sur une revue exhaustive de la littérature scientifique mais aussi de la littérature « grise » (par exemple, provenant de collectivités territoriales, d'agences sanitaires ou environnementales), nous avons recensé 23 indices spatialisés en santé-environnement au niveau national et international, développés par des équipes de recherche ou par des gestionnaires de territoires (**Brousmiche et al., 2020b**). Cependant, aucun ne répondait aux attentes : absence ou très faible nombre de variables en lien avec la résilience, non adapté aux spécificités françaises (par exemple, intégration de données ethniques ou religieuses) ou régionales (par exemple, intégration de données d'enquêtes locales), indice national non transposable à fine échelle... Cette revue nous a également permis de mettre en évidence l'expression d'un besoin de lignes directrices consensuelles permettant la comparaison des résultats et facilitant la transposabilité méthodologique, du fait de l'absence de norme reconnue au niveau international dans ce domaine (He et al., 2018) et de la nécessaire optimisation du design des indices composites en santé environnementale (Burgass et al., 2017).

Mes travaux de recherche se sont attachés à proposer une stratégie basée sur l'analyse conjointe d'un indice composite spatialisé de vulnérabilité et d'un indice composite spatialisé de résilience (projet CISTERRES, 2017-2019). Reprenant les conclusions de notre revue, nous avons développé un cadre méthodologique qui se veut transposable, adapté à l'échelle locale et évolutif selon les enjeux territoriaux (Figure 6) :

i) collecte et analyse des données

Cinquante variables ont ainsi été collectées, au sein de bases de données accessibles en *Open Data* afin de caractériser les 6 dimensions définies dans la revue (santé, environnement, social, économie, services, politique) (**Brousmiche et al., 2021**).

ii) calcul des indices de résilience et de vulnérabilité

Après une étape d'imputation des données manquantes et de standardisation, la redondance d'informations est explorée par une analyse des corrélations bivariées (test de Pearson) afin d'obtenir les indices les plus robustes et informatifs possibles. Suite à cette étape, 13 variables ont été incluses dans l'indice de vulnérabilité et 21 variables dans l'indice de résilience. L'étape de pondération et d'agrégation est réalisée grâce à une analyse en composantes principales (ACP) suivie d'une rotation *varimax* pour augmenter la lisibilité du résultat et en faciliter l'interprétation. Les indices sont finalement normalisés par la méthode *min-max* afin d'obtenir des valeurs dans un intervalle facilement compréhensible (i.e. [0-1]).

iii) évaluation de la distribution spatiale des indices de résilience et de vulnérabilité

La présence ou l'absence d'autocorrélation spatiale entre les unités spatiales a été quantifiée à l'aide de l'indice de Moran et validée à l'aide du test de Moran.

iv) discrétisation des indices de résilience et de vulnérabilité

Pour observer la distribution spatiale des indices composites, chacun est discrétisé indépendamment, grâce aux seuils de Jenks (Jenks, 1967) : cette méthode de discrétisation permet de créer des classes homogènes de communes en s'appuyant sur un algorithme qui vise à minimiser la variance intraclasse et maximiser la variance interclasse. L'avantage de la méthode est qu'elle est adaptée à toutes les distributions statistiques d'indices composites. Son inconvénient majeur est sa spécificité à la série (et donc au territoire étudié) : la valeur du seuil de Jenks est dépendante de la série et ne peut donc être indiquée comme référence pour d'autres séries (et donc d'autres territoires). Pour chaque indice, 3 seuils ont été calculés pour définir 4 niveaux : très bas, bas, haut et très haut. Cela permet une interprétation des cartographies plus aisée.

v) analyse conjointe de ces 2 indices et catégorisation des communes selon 4 typologies

Préalablement à l'analyse conjointe, un test de corrélation de Spearman est utilisé pour déterminer dans quelle mesure les indices fournissent des informations différentes et complémentaires. L'analyse croisée de l'indice de résilience et de l'indice de vulnérabilité pour chaque commune est suivie d'une discrétisation du résultat ainsi obtenu grâce aux seuils de Jenks. Quatre classes sont définies : résilient, à suivre, dispose de ressources et point noir territorial. Cela permet d'identifier et de hiérarchiser les territoires, par exemple en se concentrant sur ceux qui présentent à la fois une plus grande vulnérabilité et une plus faible résilience par rapport à la région dans son ensemble : ces points noirs territoriaux cumulent de nombreux déterminants ayant un effet négatif sur la santé et présentent peu de déterminants ayant un effet positif sur la santé. Les territoires appartenant à la catégorie « résilient » peuvent être considérés comme des démonstrateurs, à partir desquels de bonnes pratiques pourraient être échangées.

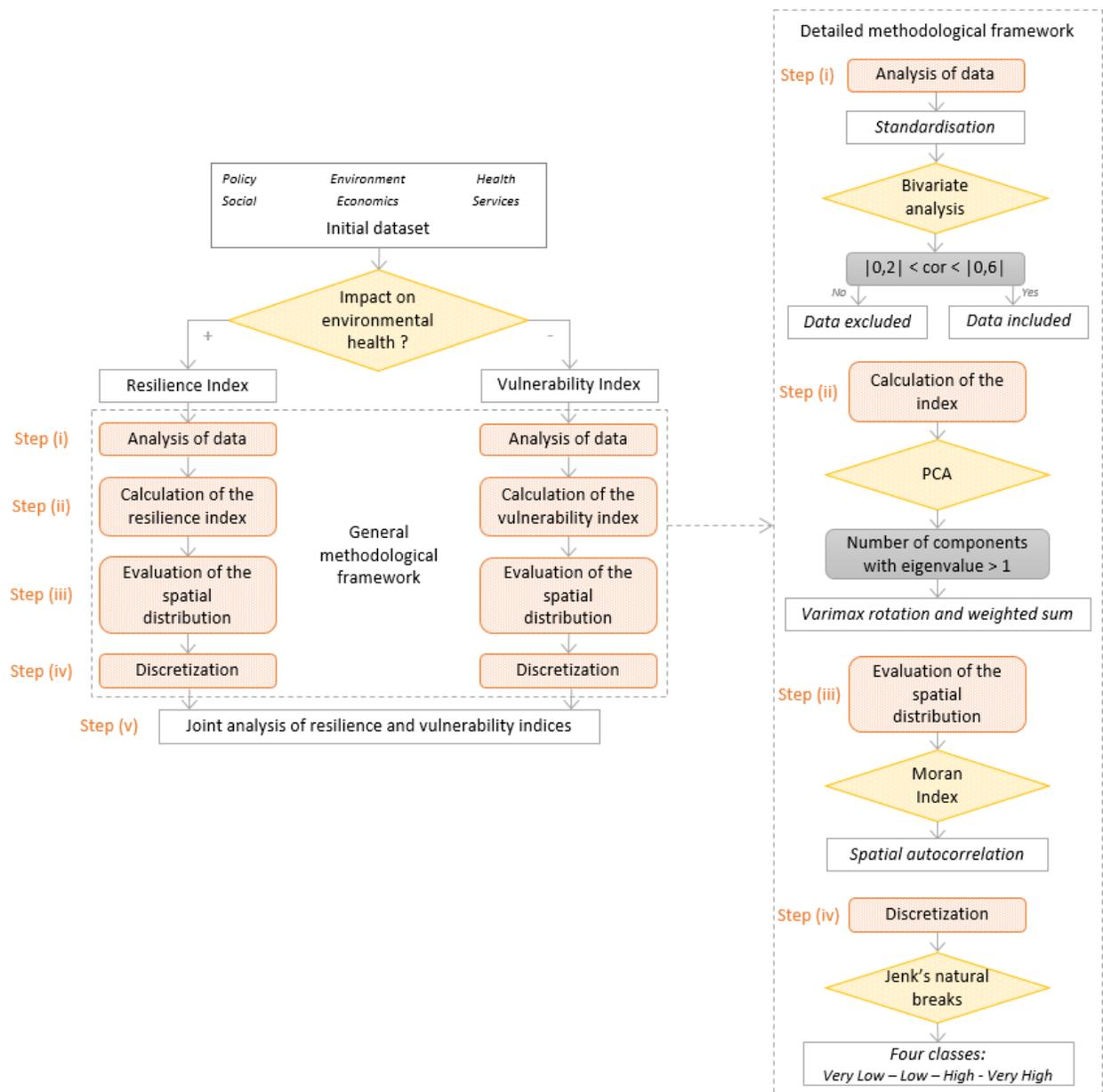


Figure 6. Méthode de développement d'indices composés spatialisés pour l'évaluation des IESS, selon la balance résilience/vulnérabilité

La preuve de concept a été validée sur la Région Hauts-de-France. L'analyse a été menée sur les 3 817 communes qui composent ce territoire et qui présentent des contrastes en termes de surface, de diversité sociodémographique, de niveau socioéconomique et de niveau de pollution environnementale.

Une hétérogénéité des 4 niveaux de vulnérabilité et des 4 niveaux de résilience est présente sur la Région (Tableau 2). Un groupe particulier de communes présentant un niveau de vulnérabilité élevé est situé entre Béthune, Lens, Douai et Valenciennes : cet agrégat spatial se situe sur l'ancien bassin minier, zone pour laquelle de multiples vulnérabilités ont déjà été identifiées.

L'analyse conjointe des indices de résilience et de vulnérabilité a conduit à la classification en 4 typologies et à la hiérarchisation des communes (Figure 7). La plupart des communes appartenant à la catégorie "A surveiller" sont situées le long d'un axe nord-ouest/sud-est et dans le département de l'Aisne. Pour d'autres municipalités présentant également des valeurs de vulnérabilité élevées, l'intégration de la résilience a révélé qu'elles disposent de ressources. Les municipalités appartenant à cette catégorie "Dispose de ressources" sont principalement situées dans et autour des grandes zones urbaines (Compiègne, Douai, Dunkerque, Lens, Lille, Valenciennes) où les valeurs de résilience étaient plus élevées. Les communes qui appartiennent à la catégorie "résilient" sont également principalement situées dans le nord et le sud de la région ainsi qu'autour d'Amiens. Les municipalités classées dans la catégorie "Point noir territorial" ont tendance à être réparties de manière plus aléatoire, sans continuité géographique, ce qui confirme que les décisions de gestion doivent être prises au niveau de la municipalité.

En complément de l'enjeu de description et de priorisation, l'objectif de cette approche est également d'encourager l'échange de bonnes pratiques en matière de santé environnementale entre les territoires. Pour contrebalancer l'approche classique des inégalités de santé basée uniquement sur les points faibles des territoires, cette stratégie permet d'inclure et de mettre en lumière les efforts déployés pour améliorer le cadre de vie des habitants. Cet outil de diagnostic peut également devenir un outil prospectif pour optimiser les futures politiques de santé préventive ou les politiques urbaines (Saib et al., 2015; WHO, 2014b) et un outil de suivi de l'impact des actions mises en œuvre. Ainsi, suite à la publication des conclusions du projet CISTERRES (**Brousmiche et al., 2021, 2020a, 2020b; Lanier et al., 2020a**), les élus de la Région des Hauts-de-France et les responsables de l'Agence Régionale de Santé de la Région des Hauts-de-France se sont saisis des résultats obtenus pour identifier des territoires à explorer dans le cadre d'appels à manifestations sur les problèmes environnementaux : ceux-ci visent à soutenir des actions d'information, de sensibilisation, de prévention et de promotion de la santé, en privilégiant celles implantées sur des territoires identifiés comme « points noirs territoriaux ». Nos travaux font également partie de la base de réflexion sur laquelle s'appuient la Région et l'ARS pour la construction d'un observatoire santé-environnement régional. De plus, certaines communes ou communautés de communes (notamment la CUD, la MEL et la ville de Lille) se sont associées à notre laboratoire pour poursuivre ces recherches avec pour objectif de soutenir la mise en place de politiques différenciées selon les besoins des populations en caractérisant les déterminants de santé à une échelle spatiale plus fine (les quartiers) (Brousmiche et al., *soumise dans Environmental Science and Policy*).

Tableau 2. Caractéristiques des indices de résilience et de vulnérabilité calculés pour les 3 817 communes de la Région Hauts-de-France

	Indice de vulnérabilité	Indice de résilience
Médiane	0,151	0,341
Interquartile	0,126-0,180	0,273-0,401
Communes avec un très faible niveau (n, %)	1623 (42,5%)	519 (13,6%)
Communes avec un faible niveau (n, %)	1710 (44,8%)	1323 (34,7%)
Communes avec un haut niveau (n, %)	479 (12,6%)	1401 (36,7%)
Communes avec un très haut niveau (n, %)	5 (0,1%)	574 (15,0%)

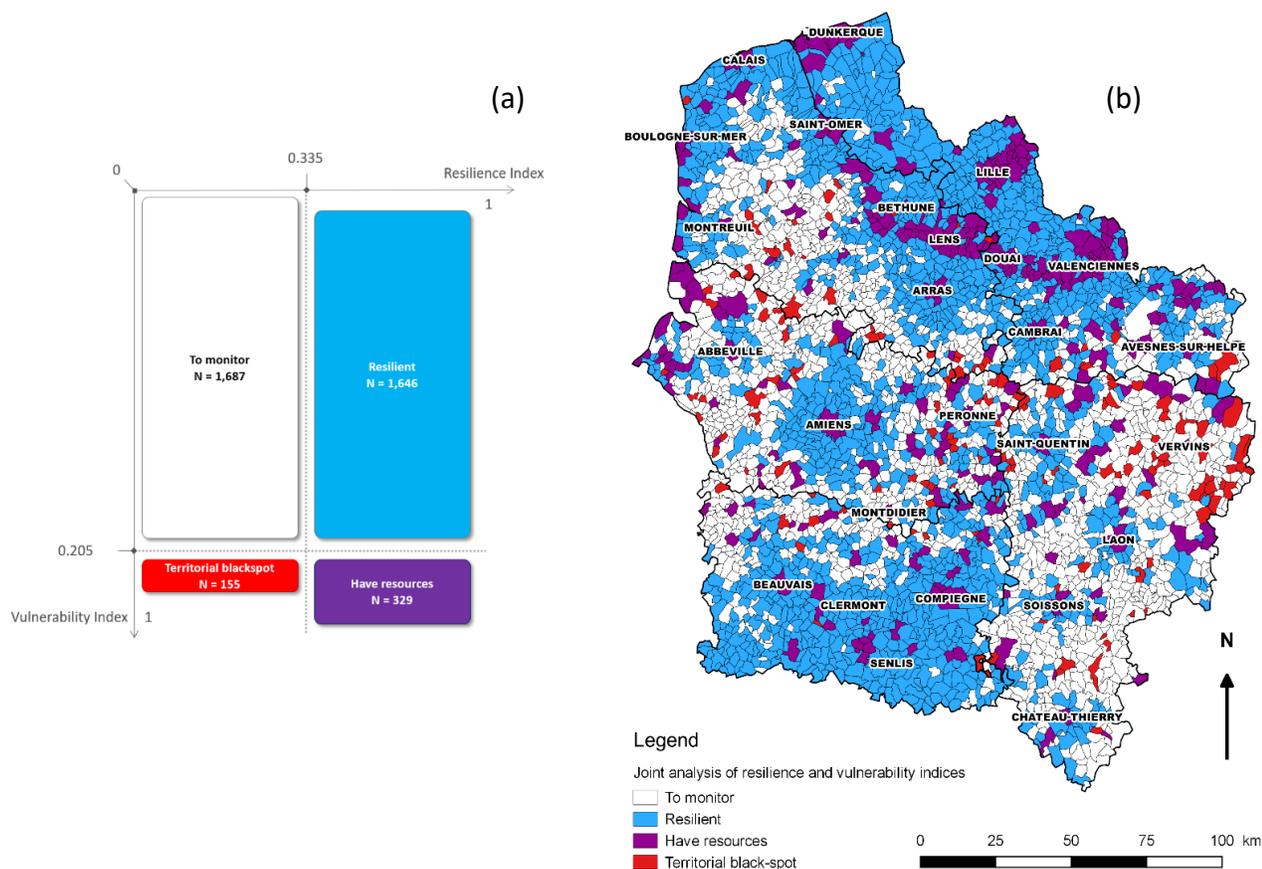


Figure 7. Distribution des communes selon leur typologie d'après l'analyse conjointe de l'indice de résilience et de l'indice de vulnérabilité : projection du score de vulnérabilité en fonction du score de résilience (a) et cartographie des typologies pour les communes de la région des Hauts-de-France (b)

La réflexion menée a permis de proposer une méthodologie d'optimisation de l'interopérabilité des bases de données spatialisées disponibles pour la caractérisation des déterminants territoriaux de santé-environnement, en combinant des informations environnementales, sanitaires, démographiques, économiques et politiques. L'ensemble de ces données, hétérogènes par nature, est à l'origine d'un système intégré de diagnostic territorial pour les communes des Hauts-de-France.

Cette caractérisation multi-dimensionnelle des territoires met en lumière :

- \* la pertinence des indices composites spatialisés pour la caractérisation du cumul de déterminants auquel est soumise la population,
- \* l'importance d'intégrer les aspects néfastes et les effets bénéfiques pour la santé portés par les territoires,
- \* la nécessaire réflexion préalable à toute étude sur l'échelle spatiale à considérer pour observer les phénomènes analysés.

Le modèle développé est déployable à plusieurs échelles spatiales. Cette plasticité permet d'envisager le croisement avec des données populationnelles de santé (par exemple, données d'incidence de maladies chroniques) afin d'étudier le poids des caractéristiques territoriales dans la survenue ou l'aggravation de ces maladies.

#### 4. Evaluation de la relation entre les déterminants de santé cumulés sur un territoire et la survenue de maladies

Pour certaines maladies, les facteurs de risques identifiés jusqu'à aujourd'hui ne peuvent pas expliquer à eux seuls la survenue de tous les cas. Les premières hypothèses explorées sont généralement l'influence de l'âge ou la présence de certains polymorphismes génétiques favorisant le développement ou la survenue de la maladie. Lorsque ces hypothèses n'expliquent pas l'ensemble des observations et/ou l'augmentation d'indicateurs sanitaires (par exemple, l'incidence), l'hypothèse plurifactorielle incluant une association des premiers facteurs identifiés avec certaines caractéristiques territoriales doit être explorée (Mena et al., 2018). L'observation d'une hétérogénéité spatiale d'indicateurs sanitaires, peu ou pas expliquée par les facteurs de risques identifiés (par exemple, regroupements familiaux et maladies génétiques), renforce cette hypothèse d'une implication de déterminants de santé, eux-mêmes étant répartis spatialement de manière non homogène, tels que des déterminants socio-économiques ou environnementaux.

Les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires et les cancers ont été les premiers à bénéficier d'une approche globale santé-environnement. Actuellement, l'intérêt des cliniciens est croissant et va au-delà de ces groupes de pathologies. Cela constitue une opportunité de proposer des approches écologiques en formant des équipes-projets pluridisciplinaires dès le montage de l'étude. L'intégration d'environnementalistes, de statisticiens, de sociologues et de cliniciens permet la validation d'un protocole robuste, un accès sécurisé aux données et l'établissement de conclusions fiables. Ces études ont également pour objet, à terme, de faciliter le diagnostic en amenant la dimension géographique dans l'anamnèse. En effet, identifier et classer par ordre de priorité les (nouveaux) facteurs de risques environnementaux auxquels est exposée la population pourrait aider le clinicien à mieux appréhender le diagnostic. Dans ce contexte, nous sommes partie prenante d'équipes pluridisciplinaires pour investiguer la contribution de déterminants territoriaux dans la survenue de 4 maladies ou groupes de maladies. Deux profils sont à distinguer selon le degré de connaissances en la matière :

- maladies pour lesquelles une confirmation d'un rôle fortement suspecté de déterminants territoriaux est attendu : exemple des maladies coronariennes (**Ocelli et al., 2020**),
- maladies pour lesquelles le faisceau de preuves sur un rôle supposé de déterminants territoriaux doit être renforcé : exemples de la maladie de Crohn (**Tenailleau et al., 2020**), du cancer colorectal (**Turpin et al., 2019**) et de l'hypospadias (**Lauriot Dit Prevost et al., 2020**).

#### 4.1. Apport de l'étude écologique dans la confirmation du rôle de facteurs environnementaux dans la survenue d'une maladie : exemple des maladies coronariennes

Depuis 2000, les maladies cardiovasculaires sont considérées comme la première cause de décès dans le monde (WHO, 2020). En Europe, elles sont responsables de 40 % des décès chez les hommes et 49% chez les femmes. Parmi ceux-ci, les décès liés à une cardiopathie coronarienne représentent près de 48% chez les hommes et 41 % chez les femmes (Townsend et al., 2016). En France, les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de décès pour les femmes et la deuxième pour les hommes et ont été à l'origine de plus d'un million d'hospitalisations en 2016. Dans la région des Hauts-de-France, où la mortalité avant 65 ans est supérieure à la moyenne métropolitaine de 38,4 %, les pathologies cardiovasculaires représentent la troisième cause de surmortalité prématurée après les cancers et les maladies de l'appareil respiratoire (Devilleine, 2016).

Certains facteurs de risque individuels de cardiopathies coronariennes (diabète, dyslipidémies, hypertension artérielle, surpoids et obésité, tabagisme) ont été caractérisés et font l'objet de nombreuses publications (pour revue : Lloyd-Jones et al., 2021; Shaya et al., 2021; Vaccarino and Bremner, 2017). Ces facteurs de risques sont dits modifiables car la diminution de leur prévalence est possible grâce à l'évolution des comportements individuels. Des campagnes de prévention

sont donc régulièrement mises en place pour expliquer et accompagner les changements. La diminution ou la stabilisation de la prévalence de ces facteurs de risques (sauf la prévalence de surpoids et d'obésité chez les hommes qui tend à augmenter) est visible tant au niveau mondial que local. Une diminution de la mortalité coronaire est observée en parallèle de la diminution de la prévalence de ces principaux facteurs de risque (Clément et al., 2018; Ezzati et al., 2015).

En France, on observe un gradient géographique décroissant du Nord au Sud pour la mortalité coronaire (Arveiler et al., 2005) et pour la prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire (Wagner et al., 2014). Ces disparités spatiales ne peuvent pas être uniquement expliquées par des différences de comportements individuels ou des susceptibilités individuelles. Une récente revue de la littérature (Mena et al., 2018) a montré que la distribution spatiale du risque cardiovasculaire et la distribution spatiale de certaines caractéristiques du territoire d'étude (par exemple, revenu médian, milieu urbain vs rural, niveau d'éducation, données météorologiques, concentrations en PM<sub>2,5</sub> ou PM<sub>10</sub>) tendaient à se superposer dans des zones géographiques spécifiques. Une approche territorialisée permet donc d'apporter des informations complémentaires à l'approche individuelle : l'exposition à des facteurs de risque non modifiables à l'échelle individuelle pourrait être alors approchée par l'intégration des caractéristiques du territoire de résidence dans des indices spatialisés composites.

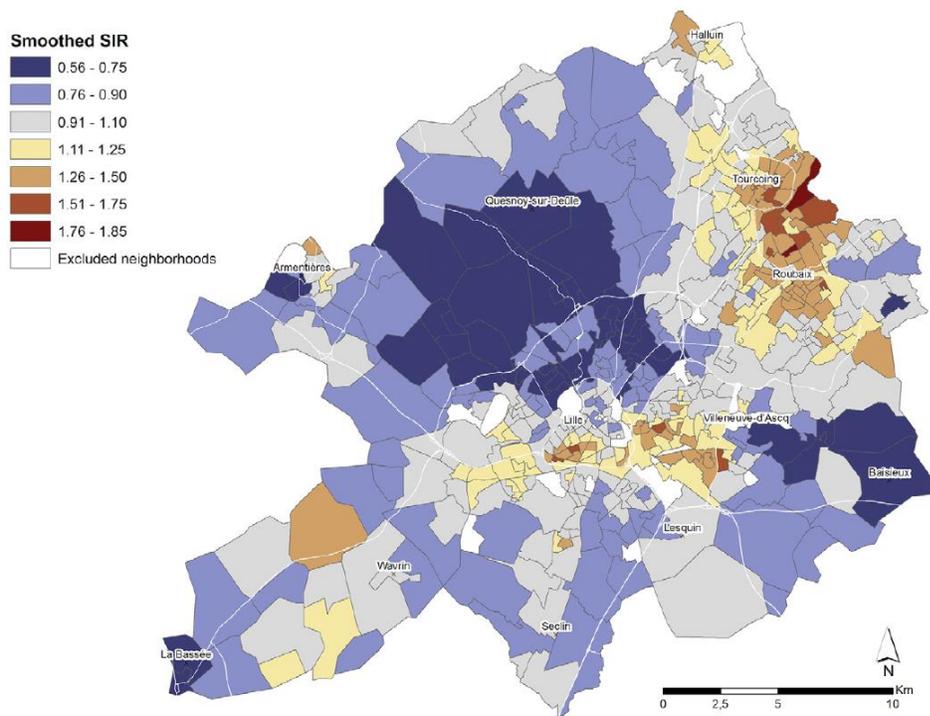
Pour répondre à cet enjeu, des études écologiques spatiales ont été mises en œuvre dans de nombreux pays développés. Le terme « écologique » renvoie ici à la notion de groupe, c'est-à-dire que la variable n'est pas évaluée à l'échelle de l'individu, mais à l'échelle de groupes de populations, agrégés au sein d'unités géographiques. En utilisant des analyses écologiques spatiales ajustées sur le niveau socio-économique, des associations entre la pollution atmosphérique et les maladies coronariennes ont été rapportées à plusieurs reprises (Barceló et al., 2009; Chen et al., 2015; Dijkema et al., 2016; Garcia et al., 2016; Hu and Rao, 2009; Maheswaran et al., 2005; Pannullo et al., 2016; Pascal et al., 2013). À ce jour, très peu d'études ont évalué l'exposition spatialisée cumulative à de multiples polluants (Bennett et al., 2014; Scarborough et al., 2012). Il faut également noter que ces études s'appuient généralement sur un signal d'importante gravité, tels que des indicateurs de mortalité ou de taux d'hospitalisation. Il existe peu de travaux portant sur l'influence des facteurs environnementaux sur les taux d'incidence des maladies coronariennes. Afin de répondre à cette problématique, nous avons évalué la relation entre l'exposition à un cumul de déterminants de santé et l'incidence de maladies coronariennes. À cette fin, nous avons mené une étude écologique à fine échelle pour tenir compte de contextes environnementaux et socio-économiques contrastés : nous avons comparé les distributions spatiales d'un indice composite de pollution atmosphérique et de l'incidence de maladies coronariennes après ajustement sur le niveau de défaveur sociale, au sein de quartiers de la MEL.

Ce projet de recherche s'appuie sur un partenariat avec le registre français MONICA (*Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease* – projet coordonné par l'OMS) de la région de Lille (Unité d'Epidémiologie et de Santé Publique Inserm UMR744 de l'Institut Pasteur de Lille) et l'ULR 2694 METRICS. Répartis dans 473 quartiers de la MEL, 5 448 cas, âgés de 35 à 74 ans, ont été enregistrés dans ce registre entre 2008 et 2011 (Ducimetière et al., 2011). Seuls les événements coronariens incidents (c'est-à-dire survenant pour la première fois chez la personne considérée) ont été intégrés à cette étude (n=3 268 cas), pour éviter les biais influant la survenue d'un deuxième ou troisième événement coronarien. Les variables écologiques suivantes, en lien avec la vulnérabilité du territoire, permettent d'approcher le cumul de polluants atmosphériques à moyen terme et la précarité sociale :

- le score environnemental ( $S_{ENV}$ ): calculé selon la méthodologie décrite précédemment (Lanier et al., 2019b), il est enrichi des concentrations moyennes annuelles en  $PM_{10}$  et  $NO_2$  pour l'année 2009, selon une maille de 25m x 25m (modèles Atmo Nord-Pas de Calais, 2015).
- l'indice de défaveur socioéconomique FDep (Rey et al., 2009) : cet indice est construit à partir de 4 variables produites par l'Insee, le revenu médian des ménages, la part des bacheliers chez les personnes âgées de plus de 15 ans, la part des ouvriers chez les 15-64 ans et le taux de chômage chez les 15-64 ans.

Nos résultats ont confirmé qu'une hétérogénéité spatiale de l'incidence brute pouvait être observée à fine échelle. Une hétérogénéité spatiale de cet indicateur de santé reste visible après ajustement sur l'âge et le sexe, considérés comme des facteurs de risque majeurs (Figure 8). Parallèlement, les études menées sur la qualité de l'air grâce au score environnemental et sur la défaveur sociale montrent également une variabilité spatiale à l'échelle des quartiers (Figure 9).

Les données d'incidence les plus élevées semblent se superposer avec une précarité importante et une qualité de l'air médiocre. Dans le modèle de régression écologique utilisé, le FDep est associé de manière significative à l'incidence ( $p < 0,0001$ ) et après ajustement sur le FDep, une association significative entre  $S_{ENV}$  et l'incidence de maladie coronarienne est observée ( $p = 0,0151$ ). Cependant, les relations entre les phénomènes observés sont plus complexes que cela : les « *hot spots* » d'incidence observés au Nord-Est de la zone (autour de Roubaix, Tourcoing) sont caractérisés par les plus hauts niveaux de défaveur sociale et une qualité de l'air moyenne, alors que ceux observés au Sud-Est (Lille-Sud) sont caractérisés par un très haut niveau de pollution atmosphérique et une défaveur sociale moyenne.



*Figure 8. Ratios d'incidence lissés de maladies coronariennes standardisés sur l'âge et le sexe sur la MEL (2008-2011)*

Les variables environnementales prises en compte permettent d'approcher une exposition chronique à des polluants atmosphériques à faible dose pour les populations résidentes grâce aux données de biosurveillance. Nous avons démontré le lien entre ce cocktail de polluants atmosphériques, approché par un score multiparamétrique, et l'incidence de maladies coronariennes. Cela renforce le faisceau de preuves construit principalement sur des données toxicologiques et biochimiques (Galvão et al., 2021; Martinelli et al., 2013; Simkhovich et al., 2008; Xing et al., 2021), des études en lien avec des épisodes de pollution aigus ou le suivi d'un seul polluant (Gestro et al., 2020; Kuźma et al., 2021; Li et al., 2015). Bien que la relation entre l'incidence et les variables environnementales ne semble pas linéaire, nos résultats corroborent le fait que la pollution atmosphérique de fond peut influencer le déclenchement d'évènements coronariens.



Nous poursuivons actuellement cette étude en nous appuyant sur nos travaux de caractérisation de la résilience des territoires afin de tendre vers une description la plus globale possible de la zone d'étude, tant sur la vulnérabilité que la résilience. Pour cette dernière, certains articles récents démontrent en effet l'importance de sa prise en compte dans une approche composite en établissant un lien entre les maladies cardiovasculaires et des variables décrivant des aspects positifs du territoire telles que la présence d'espaces verts, la qualité des transports en commun ou la facilité d'accès aux établissements de santé (Aerts et al., 2020; Patino et al., 2021; Patterson et al., 2020). Comme pour toute approche écologique, nos conclusions permettront d'étayer des pistes étiologiques en vue d'études épidémiologiques (telles que des études de cohortes).

#### 4.2. Contribution à l'établissement du faisceau de preuves quant au rôle de facteurs environnementaux dans la survenue de maladies à l'étiologie mal connue

L'évaluation de la plausibilité de la contribution de déterminants territoriaux à la survenue de pathologies dont l'étiologie est encore mal connue est un processus itératif, nécessitant en parallèle d'une part la validation de l'hétérogénéité spatiale de la maladie et le calcul de la part attribuable à des facteurs de risques individuels (tels que l'âge, le sexe) le cas échéant et d'autre part, l'identification de facteurs de risques spécifiques du territoire. Ensuite, l'exploration des liens grâce à des études de régression écologique et l'évaluation du poids de la contribution de chaque facteur peuvent être menées. Une approche pas-à-pas peut s'avérer nécessaire pour assurer une certaine robustesse aux conclusions apportées. Dans ce contexte, nous avons collaboré avec une équipe de biostatisticiens (ULR 2694 METRICS) et des équipes de cliniciens pour investiguer la contribution de déterminants environnementaux dans la survenue du cancer colorectal (Turpin et al., 2019), de l'hypospadias (Lauriot Dit Prevost et al., 2020) et de la maladie de Crohn (Tenailleau et al., 2020).

L'hétérogénéité spatiale du cancer colorectal a été précédemment démontrée aux niveaux régional et cantonal en France (Institut national du cancer, 2018). Il existe une forte corrélation entre le génotype *KRAS* (c'est-à-dire muté ou non), la survenue d'un cancer colorectal primaire et le développement de métastases dans le cancer colorectal métastatique (Phua et al., 2015). Aucune étude n'a encore précisé ce résultat en caractérisant la répartition spatiale des génotypes mutés ou non du gène *KRAS*. Les mutations impliquées sont hétérozygotes et correspondent à une substitution d'un seul acide aminé. Cela empêche la déphosphorylation et active ainsi la protéine *KRAS*, une GTPase oncogène.

Grâce à notre étude rétrospective s'appuyant sur les données collectées par la plateforme de biologie moléculaire du CHU de Lille entre 2008 et 2014, une hétérogénéité spatiale de la proportion de mutations du gène *KRAS* chez des patients atteints de cancer colorectal a été

observée à l'échelle cantonale sur le Nord-Pas-de-Calais. Un cluster significatif, s'étirant sous les vents dominants (sud-ouest) le long de l'autoroute très fréquentée A1, a été détecté. Une régression écologique a été utilisée pour évaluer les associations entre les variations spatiales de la proportion de mutation *KRAS* dans le cancer colorectal et les variables écologiques en lien avec la défaveur sociale (French EDI) et la qualité de l'air (distance à l'incinérateur le plus proche). Aucune association significative entre la proportion de mutations du gène *KRAS* et la distance à l'incinérateur le plus proche n'a été mise en évidence. De même, il n'y a pas d'association significative entre la proportion de mutations du gène *KRAS* et la défaveur sociale.

Cette étude pilote doit être approfondie en prenant en compte les polluants liés au trafic routier, tels que NO<sub>2</sub>, le benzène ou les particules diesel, dont le rôle est suspecté dans la pathogénèse du cancer colorectal, mais non exploré dans la survenue de mutation *KRAS* (Kachuri et al., 2016; López-Abente et al., 2012; Martin et al., 2018).

L'hypospadias est classiquement défini comme une hypoplasie de la face ventrale de la verge (développement insuffisant des tissus). Il s'agit d'une des malformations congénitales des organes génitaux externes masculins les plus courantes : au niveau européen, son incidence varie entre 5,10 et 36,83 / 10 000 naissances de garçons selon les pays étudiés (France : 15,41 / 10 000 naissances de garçons) (Bergman et al., 2015; Snodgrass and Bush, 2016). Devant l'existence de formes syndromiques dans 10% des cas et de formes familiales dans 7-10% des hypospadias, une hypothèse génétique a rapidement été évoquée (Fredell et al., 2002b, 2002a; Snodgrass and Bush, 2016). Plusieurs mutations génétiques découvertes chez ces patients ont alors été incriminées dans la physiopathologie de l'hypospadias. Cependant, l'hypothèse génétique n'expliquant pas les 90% de patients sans mutations, ni l'augmentation d'incidence décrite par les travaux épidémiologiques internationaux (Paulozzi, 1999), d'autres hypothèses ont été formulées : exposition *in utero* à des facteurs iatrogènes (par exemple, prise d'antiépileptiques durant la grossesse) (Veroniki et al., 2017), procréation médicalement assistée (Lieberman et al., 2017) et exposition à des facteurs environnementaux avec notamment des perturbateurs endocriniens tels que les pesticides (Kalfa et al., 2015).

Notre étude rétrospective s'appuie sur les données cliniques collectées par le CHU de Lille (Service de chirurgie pédiatrique, Pr Besson) entre 1999 et 2012 (Nord-Pas-de-Calais). En complément des données utilisées dans l'étude précédente, nous avons inclus une nouvelle variable écologique : l'occupation du sol. A partir de la base européenne de données d'occupation des sols *Corine Land Cover*<sup>3</sup>, la proportion de terres artificialisées (niveau 1) et de zones rurales ont été calculées pour chaque canton. Dans la catégorie « zones rurales », nous avons également pris en compte un

---

<sup>3</sup> <https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/corine-land-cover-0>

niveau de précision supérieur, à savoir les surfaces agricoles (niveau 2). Ces informations sont utilisées comme *proxy* de l'utilisation de phytosanitaires à large échelle.

Une hétérogénéité spatiale de l'incidence d'hypospadias a été observée à l'échelle communale sur le Nord-Pas-de-Calais, avant et après prise en compte des facteurs de confusion habituellement retrouvés dans la littérature (par exemple, antécédents familiaux d'hypospadias, procréation médicalement assistée, exposition *in utero* à certaines substances chimiques). Deux clusters de sur-incidence d'hypospadias ont été détectés : le cluster 1 présente un risque relatif (RR=1,75 ;  $p < 0,0001$ ) supérieur au risque relatif calculé pour le cluster 2 (RR=1,65 ;  $p < 0,0001$ ). La comparaison des clusters selon les variables écologiques montre des différences significatives (Tableau 3) : le cluster 1 regroupe des cantons plus ruraux et présentant davantage de zones agricoles que le cluster 2 ou les cantons neutres. En revanche, le cluster 2 regroupe des clusters plus urbains (plus artificialisés), plus défavorisés et plus proches des incinérateurs que le cluster 1 ou les cantons neutres.

Tableau 3. Comparaison des cantons selon les variables écologiques, après prise en compte des facteurs de confusion

	Neutral cantons N = 127	Cluster #1 (North-West) N = 24	Cluster #2 (Center-East) N = 19	p
French EDI	0.52 [0.44;0.65]	0.47 [0.42;0.55]	0.69 [0.56;0.73]	0.001
Percentage of artificialized area	0.17 [0.07;0.48]	0.10 [0.04;0.22]	0.53 [0.38;0.64]	< 0.001
Percentage of rural area	0.83 [0.52;0.93]	0.90 [0.78;0.96]	0.47 [0.36;0.62]	< 0.001
Percentage of agricultural area	0.56 [0.23;0.70]	0.85 [0.66;0.92]	0.47 [0.34;0.54]	< 0.001
Distance to CWIP (km)	14.4 [7.92;23.6]	12.8 [8.55;16.3]	4.92 [2.85;9.62]	< 0.001

CWIP : closest waste incineration plant ; EDI : Ecological Deprivation Index. Les comparaisons statistiques ont été réalisées grâce au test de Kruskal Wallis. Les valeurs sont les médianes accompagnées de l'écart interquartile.

Comme lors de la caractérisation des *hot spots* d'incidence de maladies coronariennes (étude MONICA), il est intéressant de noter que les zones de sur-incidence d'hypospadias ont des profils socio-environnementaux différents. La collecte de données sur l'utilisation des pesticides avec une granularité suffisante étant extrêmement complexe (en particulier en France), l'utilisation de proxys environnementaux (tels que l'utilisation des sols) est un premier pas important. Compte tenu de la complexité du lien entre l'exposition environnementale et l'incidence d'hypospadias, il ne faut donc pas limiter les futures études à la seule hypothèse de l'exposition aux pesticides : plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent être en jeu et un enrichissement de la base de données environnementales doit être envisagé pour améliorer la prise en compte du cumul de nuisances.

Ces 2 études préliminaires ont montré la nécessité d'une approche la plus globale possible pour explorer le lien santé-environnement. Une troisième collaboration a été établie avec pour

objectif, une meilleure compréhension des facteurs de risques socio-environnementaux de la maladie de Crohn. La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), récurrente et rémittente, caractérisée par une suractivation incontrôlée du système immunitaire intestinal. La maladie de Crohn n'est pas une maladie rare ; elle touche plus de 3 millions de personnes dans le monde (1,5 million en Amérique du Nord et 1,5 million en Europe, dont 250 000 en France) et constitue donc un problème de santé publique majeur. La fréquence de la maladie de Crohn atteint son maximum vers l'âge de 30 ans, et est plus élevée chez les femmes (Malik, 2015). Cependant, ces tendances sont en train de changer : l'incidence de la maladie de Crohn augmente chez les adolescents et les jeunes adultes, et la maladie de Crohn infantile représente maintenant environ 10 % des nouveaux cas (Ghione et al., 2018; Gower-Rousseau et al., 2013). Étant donné que les déterminants génétiques ne peuvent à eux seuls expliquer entièrement le développement de la maladie de Crohn, les questionnements autour des déterminants environnementaux sont de plus en plus nombreux. Cet intérêt est également souligné par l'observation d'une concordance de 50% chez les jumeaux homozygotes (Tysk et al., 1988), et par l'augmentation significative de la maladie de Crohn observée lorsque les populations migrantes passent de zones à faible incidence à des zones à forte incidence (Ko et al., 2014).

Pour répondre à cet enjeu de connaissances, le consortium transdisciplinaire HEROIC (*Highlighting EnviRONmental features In epidemic areas of Crohn Disease*) a été créé en 2018. Ce consortium s'appuie sur le registre EPIMAD qui recense les nouveaux cas de maladie de Crohn parmi les 6 millions d'habitants du territoire investigué (Nord-Pas-de-Calais, Somme et Seine-Maritime) et sur un réseau regroupant des cliniciens, des statisticiens, des historiens, des sociologues et des environnementalistes. Préalablement à l'étude d'un lien avec des déterminants environnementaux, l'hétérogénéité spatiale de l'incidence de la maladie de Crohn a été démontrée sur la zone du registre (Genin et al., 2020; Gower-Rousseau et al., 2019). Nous avons ensuite analysé l'ensemble des facteurs environnementaux reconnus ou suspectés : l'objectif est d'identifier les hypothèses les plus explorées dans la littérature, d'en détecter les lacunes et de déterminer de futures pistes de recherche.

Notre revue exhaustive de la littérature scientifique a permis de lister 39 publications (incluant des articles de recherche, des *reviews*, des thèses et d'autres supports comme des éditoriaux ou des *case studies*) s'intéressant, à des degrés divers, à la relation entre la survenue de la maladie de Crohn et l'exposition à un environnement dégradé. Seules 16 d'entre elles sont des études avec mesures ou prélèvements environnementaux *in situ*. Ces études sont centrées sur 2 milieux environnementaux et sur 12 contaminants regroupés en 3 groupes :

- étude de la qualité des eaux :
  - présence de bactéries dans l'eau : *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP), *Bradyrhizobium*, *Pseudomonas*,
  - présence d'éléments traces métalliques dans l'eau : fer, aluminium
- étude de la qualité de l'air :

- mesure de polluants : ozone, particules fines (PM<sub>2,5</sub> ; PM<sub>10</sub>), CO, NO<sub>x</sub>, SO<sub>2</sub>, composés organiques volatiles,
- détermination de proxy de l'activité humaine : par exemple, le trafic routier.

Trois hypothèses mécanistiques sont actuellement présentes dans la littérature. La première s'appuie sur une modification du microbiote intestinal, conséquence d'une exposition à une eau contaminée par des bactéries : la présence de ces bactéries non commensales altérerait la biodiversité naturelle et entraînerait une réponse inflammatoire médiée par le système immunitaire. Cela pourrait également limiter le développement d'espèces commensales naturellement protectrices (Hermon-Taylor et al., 2000; Seksik, 2010). La deuxième hypothèse consiste en la modification des caractéristiques physicochimiques intestinales suite à une exposition à des polluants chimiques : cette altération pourrait perturber l'écosystème bactérien naturellement présent (Jin et al., 2017; Mutlu et al., 2018). La troisième hypothèse prend en compte une réponse inflammatoire locale médiée par les polluants inducteurs de stress oxydant (tels que O<sub>3</sub>, NO<sub>x</sub> et SO<sub>x</sub>) (Kaplan et al., 2010). Ces 3 hypothèses ne sont pas exclusives et plusieurs mécanismes pourraient intervenir dans la survenue de la maladie, dans la fréquence et la gravité des crises. Les quelques associations observées à ce jour ne sont pas assez fortes et cohérentes pour permettre le développement d'un consensus scientifique sur les impacts potentiels des facteurs de stress environnementaux sur la maladie de Crohn.

Une première limite des études publiées à ce jour est le faible nombre de contaminants environnementaux susceptibles d'avoir un rôle dans le développement et la progression de la maladie de Crohn effectivement explorés. Ainsi, nous avons noté l'absence d'études s'intéressant à la contamination des milieux environnementaux par les produits phytosanitaires (par exemple, pesticides, engrais), les produits pharmaceutiques (par exemple, antibiotiques, hormones) et les sous-produits industriels qui pourraient avoir un impact sur le microbiote intestinal humain (Jin et al., 2017). La prédominance féminine de la maladie de Crohn et l'augmentation observée de la prévalence chez les enfants suggèrent qu'elle pourrait être liée à une exposition à des perturbateurs endocriniens.

Une seconde limite est l'absence de prise en compte de la contamination des sols (Brevik and Burgess, 2012; Brevik and Sauer, 2015). Outre la contamination anthropique directe, le sol peut également être contaminé par les dépôts atmosphériques et lors du phénomène de lessivage. Par conséquent, le sol peut accueillir un large éventail de contaminants, aussi bien biologiques (organismes bactériens et fongiques) que chimiques (produits chimiques, métaux, éléments radioactifs) (Mirsal, 2008; Qian et al., 2016; Sarmah et al., 2006; Sui et al., 2015). La contamination dans les sols peut être durable : le sol pourrait donc être un vecteur majeur d'exposition chronique chez l'Homme, soit par inhalation, soit par ingestion directe ou indirecte (*via* la chaîne alimentaire). L'incidence croissante de la maladie de Crohn chez les jeunes (Sabe et al., 2017; Timm et al., 2014) pourrait être mise en regard des quantités de terre potentiellement ingérées pendant l'enfance (Wang et al., 2018), en moyenne 3 fois supérieures à celles ingérées à l'âge

adulte. La qualité des sols joue également un rôle important sur la qualité des productions végétales afférentes et notamment leur richesse en minéraux et oligoéléments biodisponibles. Or, plusieurs études se sont intéressées à la relation entre le manque de certains minéraux et nutriments, tels que le magnésium, et les symptômes de la maladie de Crohn (Galland, 1988; Kruis and Nguyen, 2016).

A l'issue de notre revue, nous avons dessiné plusieurs pistes de recherche dont les principales sont :

- explorer les contaminants potentiels qui n'ont pas encore été étudiés avec des mesures ou prélèvements *in situ* (en particulier les métaux et les perturbateurs endocriniens) ;
- étudier la contribution de la contamination du sol à la survenue de la maladie de Crohn, en particulier pour une exposition chronique ;
- acquérir une meilleure connaissance des mécanismes d'exposition en développant des études transdisciplinaires.

Une approche multidisciplinaire, basée sur un diagnostic territorial à l'échelle de la population, permettrait de renforcer le faisceau de preuves. Pour ce faire, nous considérons qu'il est important de développer des études environnementales supplémentaires basées sur des approches écologiques plus larges qui ne se concentrent pas sur un unique polluant et ses variations de concentration. Pour poursuivre ce travail sur la détermination de la présence de polluants environnementaux comme facteur de risque pour la maladie de Crohn, le consortium HEROIC a obtenu un financement ANR (AAPG 2020) pour le projet CROPS (*CROhn disease and Pollution of Soils*). Une étude écologique s'appuyant sur des données spatialisées environnementales, sociologiques et historiques sera menée dans les zones de sur- et sous-risque de la maladie de Crohn. L'objectif est de décrire le plus finement possible les profils socio-environnementaux de ces zones afin d'établir des hypothèses étiologiques robustes.

Mes travaux de recherche sur ce troisième axe ont amené à :

- \* lever le verrou de l'interopérabilité entre des données de santé et des données de caractérisation du territoire,
- \* valider la pertinence de l'approche écologique dans le croisement d'indices composites de caractérisation du territoire avec des données de santé, telles que des données d'incidence,
- \* renforcer le faisceau de preuves quant à la contribution des caractéristiques du territoire, et notamment la qualité des milieux environnementaux sur la survenue de maladies chroniques.

Dans leur ensemble, mes projets de recherche m'ont permis de collaborer avec des équipes possédant des expertises diverses et complémentaires. Cette interdisciplinarité, parfois complexe à réaliser, apparaît comme indispensable dans les projets de recherche en santé-environnement.

## 5. Perspectives de recherche

Je souhaite poursuivre mes travaux de recherche sur la caractérisation multidimensionnelle des territoires au service des problématiques de santé environnementale. Le premier enjeu est d'améliorer les outils diagnostiques afin notamment d'obtenir un suivi dans le temps des indices composites développés et ainsi d'analyser la dynamique d'évolution des IESS sur les territoires concernés. Le second enjeu est prospectif, par le développement d'outils d'aide à la décision pour accompagner des projets d'amélioration du cadre de vie. Le troisième enjeu est de rendre plus robuste la relation entre les caractéristiques territoriales, leur évolution temporelle et la survenue de maladies liées à une exposition chronique. Pour ce faire, mes travaux de recherche en cours et futurs se développent autour de 4 axes complémentaires.

### 1- Enrichissement des bases de données environnementales

Il faut noter que même si les données de santé et socio-économiques sont aujourd'hui disponibles et accessibles (sous certaines conditions), facilitant les travaux de recherche s'intéressant à la variabilité spatio-temporelle de phénomènes de santé, cette facilité d'accès n'est pas encore de mise pour les données environnementales. Afin de pallier cette difficulté, le PNSE 4 encourage la création d'une plateforme qui centraliserait de façon exhaustive l'ensemble des données environnementales (*Green Data Hub*) et qui devrait être interopérable avec les données du système national des données de santé, *Health Data Hub*. Ce type d'initiative pourrait faciliter l'émergence de projets de santé-environnement à l'échelle nationale.

Au sein du laboratoire, les relevés lichéniques sont utilisés pour le calcul d'indicateur de pollution azotée et pour identifier les possibilités de prélèvement de *Xanthoria parietina* en vue d'un dosage des métaux. Le suivi de la qualité de l'air par des campagnes successives permet de caractériser l'évolution qualitative et quantitative de la pollution atmosphérique de fond et les possibles phénomènes d'adaptation de la flore lichénique. Il est donc primordial de poursuivre les projets de recherche sur cet axe afin d'enrichir des séries spatio-temporelles déjà conséquentes (projet BILIV, 2019-2022).

De plus, grâce à ces données, un nouvel éclairage sur la relation entre les profils de communauté lichénique (présence / absence d'espèces) et les paramètres stationnels va pouvoir être apporté. Les travaux actuels font état de la présence d'espèces selon les données d'occupation du sol (Llop et al., 2017; Lucheta et al., 2019), la proximité à des sources de pollution (industries, routes) (Rocha et al., 2019) ou les caractéristiques du peuplement forestier (Benítez et al., 2018; Hurtado and Prieto, 2020; Miller et al., 2020). Rares sont ceux qui appréhendent les phénomènes de compétition au sein des communautés lichéniques comme le soulignent Armstrong and Welch (2007) et Kubiak et Osyczka (2020).

## 2- Effet du changement d'échelle spatiale sur la qualité de la caractérisation des IESS

La transposabilité des travaux de recherche présentés est au cœur des préoccupations lors du montage du projet et lors de l'élaboration des conclusions. En effet, la méthodologie développée doit rester robuste lors d'un changement de contexte, entendu comme un changement de périmètre (autre région, autre pays) ou un changement d'échelle (de la commune au quartier). Cela est cours de validation avec le déploiement de la méthodologie CISTERRES dans un contexte différent en France, à l'échelle des quartiers de la Communauté Urbaine de Dunkerque (CUD). Une validation internationale est également en cours avec la caractérisation multidimensionnelle des IESS en Belgique : cette analyse à l'échelle des communes wallonnes est possible grâce à une collaboration avec l'Institut Scientifique de Service Public (ISSeP).

De plus, la quasi-totalité des travaux de recherche qui s'appuient sur l'analyse spatiale des IESS utilisent des frontières administratives (par exemple, communes, états, région). Or, un découpage non administratif pourrait être pertinent pour certains projets (par exemple, quartiers à réhabiliter, projets centrés sur les quartiers prioritaires de la politique de la ville). Cette démarche se doit de prendre en compte le problème d'agrégation spatiale (appelé *modifiable areal unit problem* ou MAUP) : cette source de biais statistique est présente lorsque les phénomènes mesurés sont ensuite agrégés par secteur. Les résultats de l'agrégation sont influencés par le découpage spatial (effets d'échelle et effets de zonage) (Salmivaara et al., 2015). Afin de mieux comprendre ce phénomène, certains auteurs réalisent des expériences de comparaison entre différents découpages spatiaux sur des données d'occupation du sol (Qi et al., 2019), de couvert végétal (Nouri et al., 2017) ou sur le lien entre des déterminants de santé et la survenue de maladie (Wang and Di, 2020). A l'heure actuelle, aucun consensus sur les bonnes pratiques n'est clairement défini.

## 3- Vers un urbanisme qui répond favorablement aux enjeux de santé de la population

Le projet CISTERRES a ouvert la voie à des collaborations avec des gestionnaires de territoire afin de poursuivre l'évolution de cette approche diagnostique vers une approche plus opérationnelle, voire interventionnelle. L'enjeu est de favoriser un développement urbain intégrant les enjeux de santé dans les opérations d'aménagement.

Cette problématique est soulevée par de nombreuses équipes de recherche et collectivités territoriales (Ramirez-Rubio et al., 2019; WHO, 2010) mais le caractère local de certaines spécificités nécessite un ancrage territorial fort des projets de recherche. Ainsi, dans la droite ligne de l'approche *Health in all policies* (HiAP), la MEL et l'Agence d'Urbanisme de Lille Métropole (ADULM) ont fait part de leur recherche d'outils de gestion prospectifs permettant d'évaluer l'impact de nouvelles mesures (par exemple, augmentation du nombre de pistes cyclables ou

aménagement d'espaces verts) et d'identifier des leviers d'action pour de futurs projets d'aménagement (par exemple, friches urbaines à réhabiliter). Dans ce contexte, la convergence des attentes et des ambitions a conduit à la signature d'une convention CIFRE entre le laboratoire et l'ADULM pour la thèse de Laakri Bouhadj (débutée en novembre 2020, co-encadrement : Pr D. Cuny, Dr C. Lanier).

Ce projet avait pour ambition initiale de suivre des phénomènes sur le long terme mais la crise sanitaire liée au COVID-19 a fait émerger des fragilités sur certains territoires dont les conséquences n'avaient pas été anticipées. Une réflexion est actuellement menée pour intégrer à ce projet la capacité d'un territoire à gérer une crise aigüe.

#### 4- Estimation de la contribution des caractéristiques territoriales à l'incidence des pathologies chroniques

A court terme, 3 projets vont être menés pour caractériser le lien entre les typologies de territoire, approchées par les indices composites de vulnérabilité et résilience et la survenue de maladies. Le premier est la poursuite de la collaboration avec le registre MONICA et l'ULR 2694 sur les maladies coronariennes. Le second repose sur une collaboration avec le registre NEPHRONOR, le service de néphrologie du CHU de Lille (Pr. F. Glowacki) et l'ULR 2694. Il s'attache à déterminer la contribution des déterminants territoriaux dans la part de la variabilité spatiale de l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale non expliquée par les paramètres individuels et socio-économiques. Ces 2 projets font partie de la thèse de Delphine Brousmiche, que je co-encadre avec Pr. D. Cuny (thèse qui sera soutenue en septembre 2022). Le troisième projet concerne la maladie de Crohn. Une étude écologique s'appuyant sur des données spatialisées multiples sera menée dans les zones de sur- et sous-risque de la maladie, afin d'établir des hypothèses étiologiques robustes, en vue d'orienter de futures études épidémiologiques à l'échelle individuelle de grande envergure.

## Chapitre 3. CURRICULUM VITAE DETAILLE

---

### 1. Titres et Diplômes Universitaires

- 2010            Doctorat en Recherche clinique, innovation technologique, santé publique  
Soutenu à l'Université de Caen Basse-Normandie (14), le 6 décembre 2010  
Titre : « *Caractérisation fongique, analytique et toxicologique de matrices végétales et de bioaérosols en milieu agricole* »  
sous la direction de Dr Véronique André et Pr David Garon
- évaluation de l'exposition par inhalation des agriculteurs aux micromycètes et mycotoxines (bioaérosols) lors des travaux agricoles quotidiens
  - évaluation multiparamétrique de la contamination de matrices alimentaires pour animaux aux moisissures et mycotoxines
- 2010            DU Formation Expérimentation Animale, Niveau 1, Université de Reims Champagne-Ardenne (51)
- 2008            Diplôme d'Etat de Docteur en pharmacie, Université de Caen Basse-Normandie (14)  
Filière Pharmacie Industrielle  
Titre : « *Contribution à l'évaluation de l'exposition aux mycotoxines en milieu agricole : étude des tourteaux d'oléagineux* »
- 2007            Master 2 Recherche Environnement et Aménagement, spécialité « Ecotoxicité et Biodiversité » option Toxicologie, Université Paul Verlaine, Metz (57)

### 2. Fonctions universitaires

- Depuis 2011    Maître de Conférences des Universités - CNU 87  
Faculté d'Ingénierie et management de la santé (ILIS, UFR3S – Université de Lille)  
*Evaluation et gestion des risques sanitaires liés à l'environnement et à l'alimentation.*
- 2010-2011     Attachée Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)  
UFR de Médecine-Pharmacie (Université de Reims Champagne-Ardenne)  
*Toxicologie générale et industrielle, hygiène.*

2007-2010      Allocataire de recherche (doctorante et enseignante vacataire)  
UFR des Sciences Pharmaceutiques (Université de Caen Basse-Normandie)  
*Ecotoxicologie, mycologie.*

### 3. Activités d'enseignements et responsabilités pédagogiques

Depuis ma nomination en tant que maître de conférences en 2011, j'effectue un service annuel d'enseignement de 280 heures équivalent ED en moyenne. Mes thématiques couvrent des enseignements scientifiques fondamentaux, des enseignements nourris par la recherche ainsi que des enseignements transversaux abordés par le biais de pratiques pédagogiques actives ou inversées : santé environnementale, développement durable, risques sanitaires liés à l'alimentation... La diversité des formats pédagogiques a toujours été au cœur de ma pratique enseignante. L'objectif est de proposer aux étudiants des formats d'apprentissage leur permettant d'ancrer plus facilement les connaissances et compétences indispensables à leur projet professionnel, avec par exemple :

- l'apprentissage de la gestion de projets dès la première année : les étudiants de différentes origines de première année (licences, licences accès santé LAS, semestre de réorientation, DU, DEUST, environ 300 étudiants/an) doivent structurer, développer et porter un projet philanthropique. A ce titre, tous les aspects de la gestion de projet sont abordés, en incluant les aspects financiers, de gestion d'équipe sur le long terme et de communication. Les étudiants, travaillant en groupe, sont suivis de manière hebdomadaire durant toute l'année universitaire. Ces projets sont évalués par le biais de présentations orales podcastées qui servent ensuite de support aux enseignements d'expression orale.
- l'élaboration de dossiers à partir de données réelles : en mode « projet », les étudiants suivent un enseignement guidé pour élaborer un dossier complet d'évaluation des risques sanitaires induits par des sites et sols pollués (licence 3, environ 40 étudiants/an) ou un dossier complet d'évaluation des risques sanitaires induits par l'alimentation (master 2, environ 20 étudiants/an).
- la réponse à une commande émise par un industriel de la Région sur des thématiques en lien avec l'hygiène, la sécurité, la qualité et/ou l'environnement : chaque année, une nouvelle entreprise interroge les étudiants sur une problématique émergente, en relation avec un besoin de terrain majeur. Les étudiants apportent leurs préconisations dans un dossier complet et lors d'une présentation devant les commanditaires (master 1, environ 25 étudiants/an).
- la prise de parole en condition de controverse avec l'organisation de débats entre équipes d'étudiants, sur des thèmes émergents notamment en lien avec la qualité et la sécurité alimentaires (master 2, environ 20 étudiants/an).

Afin d'obtenir son diplôme de master, chaque étudiant se doit de soutenir un mémoire de fin d'études. Être directrice de mémoire (6 étudiants en moyenne/an) sur des thématiques en lien avec la qualité en agroalimentaire et la gestion des risques sanitaires me permet de les accompagner dans leur démarche scientifique. Je suis également présidente de jury de mémoire (8 présidences en moyenne/an ; direction de mémoire et présidence ne sont pas cumulables).

De 2013 à 2020, j'ai eu la responsabilité pédagogique du master Nutrition, Sciences des aliments - parcours Qualité et sécurité alimentaires à l'ILIS. Le pilotage de cette formation nécessite une importante coordination, du fait de sa construction originale : 5 universités des Hauts-de-France se sont rapprochés en 2006 afin d'offrir la meilleure offre de formation en agroalimentaire au nord de la France (Université de Lille 1 & Lille 2, Université du Littoral-Côte d'Opale – ULCO, Université Polytechnique des Hauts-de-France (UPHF) et Université d'Artois). Ce master a obtenu une labellisation par 2 pôles de compétitivité (clubster Nutrition Santé Longévité (NSL) et pôle Industries et Agro-ressources - IAR), venant ainsi souligner la forte relation entre la formation et le monde économique.

Entre 2016 et 2020, nous avons également proposé, en formation continue, 2 Attestations Universitaires d'Enseignement Complémentaire (AUEC) et un Diplôme Universitaire (DU) autour de la qualité agroalimentaire.

#### 4. Implication dans la vie de la faculté et de l'établissement

Initialement investie sur des missions transversales en lien avec le développement durable, je me suis ensuite impliquée dans d'autres responsabilités collectives, afin de participer à la stratégie de développement de ma composante (Tableau 4). La restructuration de l'Université de Lille en un nombre resserré de composantes est l'un des objectifs majeurs de la pérennisation de la labellisation I-Site. Dans ce cadre, un rapprochement des 5 composantes de santé et du sport a été envisagé (Faculté de médecine, Faculté de pharmacie, Faculté d'odontologie, Faculté des sciences du sport et de l'éducation physique et Faculté d'ingénierie et management de la santé). Après un travail collaboratif au sein de groupes de travail thématiques en 2019 et 2020, la création de l'UFR des Sciences de Santé et du Sport (UFR 3S) a été officialisée avec, notamment, la première élection du conseil d'UFR en mars 2021. Depuis mai 2021, je suis Vice-Doyenne de l'UFR 3S en charge de la formation.

Tableau 4. Responsabilités exercées au sein de l'établissement

Responsabilités pour le compte de l'Université de Lille, Droit et Santé	
Membre du réseau des référents développement durable	2015-2017
Membre du groupe d'experts « évaluation des formations en santé » (campagne d'évaluation des établissements par l'Hcéres)	2017-2018
Responsabilités pour le compte de l'Université de Lille	
Membre du réseau des référents zéro carbone	Depuis 2018
Membre invitée de la CFVU	Depuis septembre 2021
Responsabilités pour le compte de la Faculté d'Ingénierie et Management de la Santé (ILIS, 1980 étudiants)	
Premier assesseur de la Faculté	janvier 2020-août 2021
Membre de l'équipe de direction	janvier 2020-août 2021
Membre invité du conseil d'UFR	janvier 2020-août 2021
Membre élue au conseil de faculté	Depuis octobre 2021
Responsabilités pour le compte de l'UFR des sciences de santé et du sport (UFR 3S, 22 750 étudiants)	
Membre du groupe de travail formation	2019-2020
Membre élue au conseil d'UFR pour le collège B	Depuis mars 2021
Vice-Doyenne FTLV	Depuis mai 2021
Membre du conseil décanal	Depuis mai 2021

En complément de ces investissements, je suis régulièrement impliquée dans les processus de recrutement pour l'ILIS et pour l'UFR3S :

- membre de comités de sélection au poste de maître de conférences (CNU 64-62, 85 et 87 en 2015, 2017 et 2021),
- membre de commissions de recrutement de maîtres de conférences associés (profil Qualité et sécurité alimentaires en 2018 et 2020),
- membre de commission de recrutement d'un enseignant de statut second degré dans le supérieur (PRCE Anglais en 2020),
- membre de commissions de recrutement d'ATER (CNU 06, 27, 85, 87 en 2020),
- membre de commission de recrutement d'un ingénieur pédagogique (2020),
- membre du comité d'audition pour le poste de responsable de service FTLV de l'UFR3S (2022),
- membre du comité d'audition pour le poste de coordinateur des plateformes de simulation de l'UFR3S (2022).

## 5. Portage et participation à des projets de recherche

Les projets de recherche auxquels je participe s'appuient sur des collaborations multidisciplinaires, multi-partenariales et multisites (écologues, cliniciens, biostatisticiens, méthodologistes, épidémiologistes, historiens, sociologues...). Dans cet écosystème, j'ai coordonné 2 projets de recherche ayant obtenu plusieurs financements (notés en gras dans les tableaux ci-dessous). Le projet CISTERRES (2017-2019) a permis un changement de paradigme dans la caractérisation des IESS : le concept de résilience des territoires devient incontournable en complément de la vulnérabilité pour définir l'ensemble des déterminants de santé d'un territoire. Nous avons développé une analyse conjointe de 2 sous-indices composites spatialisés permettant de décrire la balance résilience/vulnérabilité à l'échelle des communes. S'appuyant sur les conclusions du projet CISTERRES, le projet BILIV (2019-2022) a pour objectif principal l'optimisation de la caractérisation de manière fine de la qualité de l'environnement des territoires identifiés comme étant vulnérables. Pour ce faire, le projet s'appuie sur une approche mixte associant (i) la biosurveillance lichénique et (ii) l'identification et l'exploitation de bases de données de mesures de la contamination environnementale.

Tableau 5. Projets de recherche financés suite à un appel à projet régional et national

Période	Titre du contrat – organismes financeurs	Mon implication et montant total du financement
2011-2013	Programme MarGeEn : recherche de marqueurs de génotoxicité environnementale pour l'évaluation des risques de matrices polycontaminées Coordination : Pr A. Deram ADEME et Afsset	Participation  299 k€
2013-2016	Programme SIGLES-MONICA : évaluation de l'impact de la pollution atmosphérique dans l'apparition d'évènements cardiovasculaires à fine échelle Coordination : Dr F. Occelli, Pr D. Cuny Région Nord-Pas-de-Calais	Participation  60 k€
2015-2018	Programme REIN – Cadmium : exposition aux métaux lourds et disparité d'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale dans la région Nord-Pas de Calais : identification de biomarqueurs Coordination : Pr D. Cuny, Dr F. Occelli Région Nord-Pas-de-Calais	Participation  65 k€
2015-2020	Programme CLIMIBIO : changement climatique, dynamique de l'atmosphère, impacts sur la biodiversité et la santé humaine Coordination : Pr P. Desgroux, Pr X. Vekemans	Participation

	CPER Hauts-de-France	345 k€
2017-2019	Programme CISTERRES : Cartographie d'Indices de vulnérabilité et d'adaptabilité au Service des TERRitoires en Environnement et Santé Coordination : Dr C. Lanier Région Hauts-de-France	<b>Coordination</b>  84 k€
2018-2020	Programme HEROIC : Highlighting EnviRONmental features in epldemic areas of Crohn's disease Coordination : Dr H. Sarter / Dr C. Gower Fondation I-SITE Université Lille Nord-Europe	Participation  200 k€
2019-2020	Programme RECORD : Exposition aux particules atmosphériques : lien entre caractérisation physico-chimique et impact sur la santé – Etat des connaissances et avis d'experts Coordination : Dr L. Canivet Réseau Coopératif de Recherche sur l'économie circulaire, les déchets et l'environnement (RECORD)	Participation  42 k€
2021-2023	Programme TEPoT : Evaluation des effets toxicologiques et écotoxicologiques des produits phytopharmaceutiques utilisés sur les cultures de pomme de terre, de blé et de petits pois Coordination : Dr S. Lemièrre Ecophyto - APR : Santé & Ecosystèmes	Participation  360 k€
2021-2024	Programme CROPS : CROhn disease and Pollution of Soils Coordination : Pr A. Deram/Dr C. Gower ANR AAPG2020	Participation  335 k€
2020-2022	Programme Santé Environnement : du risque territorial au risque individuel Coordination : Dr C. Vignal / Dr L. Dauchet / Dr C. Gower Fondation I-SITE Université Lille Nord-Europe, MEL	Participation  310 k€

Tableau 6. Projets de recherche financés suite à un accord de gré à gré

Période	Titre du contrat – organismes financeurs	Mon implication et montant du financement pour le laboratoire
2017-2018	Programme CISTERRES : Cartographie d'Indices de vulnérabilité et d'adaptabilité au Service des TERRitoires en Environnement et Santé Coordination : Dr C. Lanier Agence Régionale de Santé Hauts de France	<b>Coordination</b>  100 k€
2019-2020	Programme Biosurveillance de la qualité de l'air et analyse des inégalités territoriales sur la Communauté Urbaine de Dunkerque Coordination : Pr D. Cuny Dunkerque Littoral Communauté Urbaine	Participation  24 k€
2019-2022	Programme BILIV : Biosurveillance Lichénique et Vulnérabilité territoriale pour la santé environnement Coordination : Dr C. Lanier Agence Régionale de Santé Hauts de France	<b>Coordination</b>  100 k€

A moyen terme, mes travaux de recherche s'orienteront vers des projets de plus grande envergure, notamment avec la demande de financements européens. Les thématiques évoquées ici bénéficient d'un intérêt qui va croissant et pourraient être proposées sur des périmètres géographiques larges, multinationaux dans les prochaines années.

## 6. Synthèse des productions scientifiques

Depuis l'obtention de mon doctorat en décembre 2010, je me suis attachée à valoriser mes travaux de recherche auprès de la communauté scientifique internationale avec 2 objectifs : l'un quantitatif (1 à 2 articles scientifiques/an) et l'autre qualitatif en diversifiant les médias (revues internationales, colloques, ouvrages techniques et scientifiques) (Tableau 7). La liste exhaustive de mes productions scientifiques est disponible en fin d'ouvrage.

Tableau 7. Synthèse des productions scientifiques

Publications et productions scientifiques	Nombre total*	Nombre depuis 01/01/2011 * (publications post-thèse)
ACL : revues internationales référencées	17 (15)	15 (13)
ACLN : revues internationales ou nationales non référencées avec comité de lecture	3 (3)	3 (3)
ACT : communications orales avec actes	5 (4)	5 (4)
COM : communications orales sans actes	19 (18)	18 (17)
AFF : communications par affiche	10 (9)	8 (7)
OS : ouvrages scientifiques (ou chapitres de ces ouvrages)	2 (2)	2 (2)
Rapports d'expertise collective (Anses)	12 (n.a.)	12 (n.a.)

\* le nombre entre parenthèses indique le nombre de valorisation pour lesquelles je suis placée en position qualifiante, soit en premier, deuxième, avant-dernier ou dernier auteur dans la liste des auteurs.

n.a. donnée non adaptée dans le cadre de rapports d'expertise collective

## 7. Encadrement doctoral et scientifique

### 7.1. Co-encadrement doctoral

#### **Delphine Broumiche (octobre 2019-septembre 2022)**

Sujet : caractérisation de la multi-exposition environnementale : influence du potentiel de résilience et de vulnérabilité sur la survenue de maladies chroniques

Direction de thèse : Pr Damien Cuny / Dr Caroline Lanier

Financement institutionnel via le concours d'attribution des allocations de recherche de l'Ecole Doctorale

Ecole Doctorale : ED Biologie Santé de Lille 446

#### **Laakri Bouhadj (novembre 2020-octobre 2023)**

Sujet : Développement d'outils de gestion pour l'intégration des enjeux de santé dans les opérations d'aménagement urbain : atténuation des vulnérabilités et renforcement de la résilience des systèmes territoriaux

Direction de thèse : Pr Damien Cuny / Dr Caroline Lanier

Financement dans le cadre de la Convention CIFRE (Convention Industrielle de Formation par la Recherche) n° 2019/1824 en collaboration avec l'Agence de Développement et d'Urbanisme de Lille Métropole (ADULM)

Ecole Doctorale : ED Biologie Santé de Lille 446

## 7.2. Encadrement scientifique

Chaque année, depuis mon arrivée au laboratoire en 2011, j'encadre les travaux de recherche d'étudiants (1 à 2 par an) de niveau licence et master dans le cadre de la formation par la recherche. Ainsi, depuis ma nomination comme Maître de conférences, j'ai accompagné 8 étudiants de licence et 6 étudiants en master (Tableau 8). J'ai également eu l'occasion d'encadrer 3 post-doctorants et 2 ingénieurs d'études (Tableau 9).

Tableau 8. Encadrement scientifique de stagiaires de niveau licence et master

Formation	Nom	Année	Durée	Thème
<b>Niveau Licence</b>				
Licence (3 <sup>e</sup> année) – Ingénierie en santé	A. Chaix	2012-2013	2 mois	Fertilité masculine et environnement (co-encadrement Dr. F. Occelli)
Licence (3 <sup>e</sup> année) – Ingénierie en santé	R. Soifoini	2012-2013	2 mois	Fertilité masculine et environnement (co-encadrement Dr. F. Occelli)
Licence (3 <sup>e</sup> année) – Ingénierie en santé	D. Brousmiche	2014-2015	2 mois	Evènements cardiovasculaires et environnement (co-encadrement Dr. F. Occelli)
Licence (3 <sup>e</sup> année) – Ingénierie en santé	L. Monchy	2015-2015	2 mois	Fertilité masculine et environnement (co-encadrement Dr. F. Occelli)
Licence (3 <sup>e</sup> année) – Ingénierie en santé	A. Singier	2015-2016	2 mois	Evènements cardiovasculaires et environnement (co- encadrement Dr. F. Occelli)
Licence (3 <sup>e</sup> année) – Ingénierie en santé	G. Minet	2015-2016	2 mois	Score environnemental composite (co-encadrement Dr. F. Occelli)
Licence (2 <sup>e</sup> année) – Ingénierie en santé	L. De Cock	2016-2017	2 mois	Projet MARGeN (co- encadrement Pr. A. Deram)

Licence (3 <sup>e</sup> année) – Ingénierie en santé	L. Coeugnet	2020-2021	2 mois	Projet BILIV
Niveau Master				
Master (1 <sup>e</sup> année) – Ingénierie de la santé	V. Princier	2011-2012	5 mois	Projet MARGeEN (co-encadrement Pr. A. Deram)
Master (1 <sup>e</sup> année) – Biologie-Santé	P. Vallas	2014-2015	2 semaines	Fertilité masculine et environnement
Master (2 <sup>e</sup> année) – Géomatique	L. Frank	2016-2017	5 mois	Projet CISTERRES (co-encadrement Dr. F. Occelli)
Master (1 <sup>e</sup> année) – Statistiques	J. Loukou	2018-2019	5 mois	Projet CISTERRES (co-encadrement Dr. M. Genin)
Master (1 <sup>e</sup> année) – Ingénierie de la santé	L Le Garrec	2019-2020	5 mois	Projet CISTERRES
Master (2 <sup>e</sup> année) – Environnement	J. Beuriot	2020-2021	6 mois	Projet BILIV

Tableau 9. Encadrement scientifique d'ingénieurs d'études et d'ingénieurs de recherche

Niveau	Nom	Année	Durée	Projet
Ingénieur de recherche post-doctorant	J. Prud'homme	2018	5 mois	Projet CISTERRES (co-encadrement Dr F. Occelli, Pr A. Deram)
Ingénieur de recherche post-doctorant	Q. Tenailleau	2018/2019	14 mois	Projet CISTERRES (co-encadrement Dr F. Occelli, Pr A. Deram)
Ingénieur de recherche post-doctorant	J. Dransart	2021	2,5 mois	Projet BILIV
Ingénieur d'études	D. Brousmiche	2018/2019	21 mois	Projet CISTERRES, poursuite en thèse
Ingénieur d'études	D. Radola	2020/2021	10 mois	Projet BILIV

## 8. Expertises et interface sciences-société

### 8.1. Activités d'expertise auprès d'instances institutionnelles

- Experte auprès de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)

Depuis 2018, je suis membre du comité d'experts spécialisés « évaluation des risques chimiques liés aux aliments » (CES ERCA). Ces travaux d'expertise ont amené à la publication de 12 rapports d'expertises collectives (liste en annexe).

- Audition par le Haut Conseil de la santé publique

J'ai été auditionnée par le Haut Comité de la Santé Publique dans le cadre de la saisine du 27 mai 2020 relative à l'évaluation globale des PNSE et à des indicateurs de suivi du PNSE 4 (15 décembre 2020).

- Experte auprès de Conseil Régional des Hauts-de-France et de l'Agence Régionale de Santé des Hauts-de-France

J'ai été membre du groupe de travail « alimentation et produits de consommation » pour le Plan Régional Santé-Environnement 3 (PRSE 3 - Hauts-de-France) lors de la construction du plan (mars-octobre 2017).

J'ai également auditionnée par le consortium en charge du montage de l'observatoire santé-environnement (Région Hauts-de-France, ARS, OR2S) en février 2022.

### 8.2. Expertises de projets scientifiques de recherche

Appel à projet « ESR 2021 » de la Région Nouvelle-Aquitaine, mars 2021

Appel à projet BQR 2020 de l'Université de Bourgogne programme 3 – recherche en réseau GESIPOL, novembre 2019

Campagne d'avancement 2018 - phase locale des enseignants-chercheurs de l'Université de Lille, juillet 2018

### 8.3. Evaluation d'articles scientifiques dans revues internationales à comité de lecture (Review)

J'ai un objectif d'1 ou 2 publications relues par an au minimum. Les journaux qui me sollicitent et pour lesquels j'ai évalué *a minima* une publication sont :

- *Science of the Total Environment*;
- *Cryptogamie-Bryologie*,
- *Computer Methods and Programs in Biomedicine*,
- *Ecotoxicology and Environmental Safety*,
- *Environmental Science and Pollution Research, CLEAN – Soil, Air, Water*
- *BMC Public Health*

#### 8.4. Animation de réseaux et diffusion de la recherche vers le grand public et les professionnels de santé

Mon engagement dans la valorisation de mes travaux de recherche s'oriente également vers les professionnels de santé, les gestionnaires de collectivités territoriales et le grand public. Différents canaux sont ainsi mobilisés :

- Site internet de présentation de projets de recherche développés au sein du LSVF: création, animation et développement des contenus en langue française et anglaise (<http://www.sigles-sante-environnement.fr/>)
  
- Conférences sur invitation du comité d'organisation
  - Lanier C. Comment garantir la qualité des produits vendus en circuit court ? Salon du lycéen et de l'étudiant, Lille (France), janvier 2016
  - Lanier C. Des inégalités territoriales au sein de la Métropole Européenne de Lille face aux risques cardio-vasculaires : Le Registre MONICA. Journée SIGLES 2016 « Santé-environnement : une nouvelle perspective en région », Lille (France), octobre 2016
  - Lanier C. Approche des inégalités environnementales de santé dans la métropole lilloise. 1<sup>e</sup> rencontre de la santé-environnementale "Réduire les Inégalités Sociales, Environnementales et Territoriales de Santé", organisée par la Métropole Européenne de Lille, juin 2019
  - Cuny D, Lanier C. Femmes enceintes, allaitement et environnement : Expositions - Risques - Précautions - Conseils. Conférence dans le cadre de la semaine mondiale de l'allaitement à destination des professionnels de santé, Albi, octobre 2019
  - Lanier C. *Educational innovation: Strategy and main projects in health and sports science*. Conférence dans le cadre de la 2<sup>e</sup> édition de la *Staff Week* de l'Université de Lille, à destination d'universitaires internationaux, visioconférence, juin 2021
  
- Article sur invitation du comité éditorial
  - Lanier C. SIGLES : santé et environnement. Plateforme sanitaire et sociale Hauts-de-France, Publication OR2S, n°06, page 4, octobre 2019
  
- Interview dans la presse nationale
  - Le Monde, article intitulé « Pour les étudiants en master nutrition, pas question d'améliorer le Big Mac », publié le 24 janvier 2018 ([https://www.lemonde.fr/campus/article/2018/01/24/pour-les-etudiants-en-master-nutrition-pas-question-d-ameliorer-le-big-mac\\_5246378\\_4401467.html](https://www.lemonde.fr/campus/article/2018/01/24/pour-les-etudiants-en-master-nutrition-pas-question-d-ameliorer-le-big-mac_5246378_4401467.html))

- Valorisation dans la presse généraliste des projets de recherche
  - Hospimédia, article intitulé « L'outil Sigles se propose de matérialiser par une cartographie les inégalités de santé-environnement », publié le 11 octobre 2016 ([www.hospimedia.fr](http://www.hospimedia.fr))
  - Le Syndicat Agricole, article intitulé « Environnement et santé, un lien indéfectible ? », publié le 04 novembre 2016

#### 8.5. Partage de base de données sur la plateforme Zenodo

La base de données regroupe 50 variables sociodémographiques, environnementales, sanitaires, économiques et politiques permettant la description des 3817 communes qui composent la Région Hauts-de-France. Cette collection de déterminants de santé est accessible sur simple demande via le formulaire en ligne sur la plateforme de dépôt zenodo (doi: [10.5281/zenodo.3701558](https://doi.org/10.5281/zenodo.3701558)).

#### 8.6. Réseaux scientifiques

Membre du consortium HEROIC regroupant les partenaires scientifiques et leurs tutelles en lien avec les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Membre de la Fédération Hospitalo-Universitaire FHU « 1000 jours pour la santé » (*The first 1000 days of life: a window of opportunity to shape our future health*)

#### 8.7. Participation à l'organisation de colloques

de portée internationale : Colloque 2017 de la Société Française d'Ecotoxicologie Fondamentale et Appliquée (SEFA), Lille (France), juin 2017 – co-coordination

de portée nationale :

- Journée SIGLES 2016 « Santé-environnement : une nouvelle perspective en région », Lille (France), octobre 2016 – co-coordination
- Journée SIGLES 2022 « L'analyse spatiale en santé environnementale », Lille (France), mai 2022

#### 8.8. Jury de thèses d'exercice

Membre du jury de soutenance de thèse d'exercice de Lina Malvoisin portant sur la perception du pharmacien d'officine dans le retour des Médicaments Non Utilisés (MNU) à travers une enquête – Université de Lille, Faculté de Pharmacie, le 17 décembre 2018.

Membre du jury de soutenance de thèse d'exercice de Arthur Lauriot dit Prévot portant sur l'analyse de la répartition spatiale des cas d'hypospadias nés entre 1999 et 2012, suivis au CHU de Lille – Université de Lille, Faculté de Médecine, le 24 juin 2019.

## 9. Valorisations des travaux de recherche

ORCID : <https://orcid.org/0000-0003-3130-5037>

IdHAL : caroline-lanier

page ResearchGate : <https://www.researchgate.net/profile/Caroline-Lanier>

page professionnelle de l'Université de Lille : <https://pro.univ-lille.fr/caroline-lanier/>

*CL : Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture*

1. **Lanier, C.**, Heutte, N., Richard, E., Bouchart, V., Lebailly, P., & Garon, D. Mycoflora and mycotoxin production in oilseed cakes during farm storage. *J. Agric. Food Chem.* 57, 1640–1645 (2009). <https://doi.org/10.1021/jf8031588> [IF: 4.192]
2. **Lanier, C.**, Richard, E., Heutte, N., Picquet, R., Bouchart, V., & Garon, D. Airborne molds and mycotoxins associated with handling of corn silage and oilseed cakes in agricultural environment. *Atmospheric Environment* 44, 1980–1986 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2010.02.04> [IF: 4.012]
3. **Lanier, C.**, André, V., Séguin, V., Heutte, N., El Kaddoumi, A., Bouchart, V., Picquet, R., & Garon, D. Recurrence of *Stachybotrys chartarum* during mycological and toxicological study of bioaerosols collected in a dairy cattle shed. *Ann Agric Environ Med* 19, 61–67 (2012). [IF: 1.407]
4. Séguin, V., Garon, D., Lemauiel-Lavenant, S., **Lanier, C.**, Bouchart, V., Gallard, Y., Blanchet, B., Diquélou, S., Personeni, E., & Ourry, A. How to improve the hygienic quality of forages for horse feeding. *J. Sci. Food Agric.* 92, 975–986 (2012). <https://doi.org/10.1002/jsfa.4680> [IF: 2.614]
5. **Lanier, C.**, Manier, N., Cuny, D., & Deram, A. The comet assay in higher terrestrial plant model: Review and evolutionary trends. *Environ. Poll.* 207, 6–20 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.08.020> [IF: 6.792]
6. **Lanier, C.**, Bernard, F., Dumez, S., Leclercq, J., Lemièrre, S., Vandebulcke, F., Nessler, F., Platel, A., Devred, I., Cuny, D., & Deram, A. Combined effect of Cd and Pb spiked field soils on bioaccumulation, DNA damage, and peroxidase activities in *Trifolium repens*. *Environ Sci Pollut Res Int* 23, 1755–1767 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5414-6> [IF: 2.76]
7. Cucala, L., Genin, M., **Lanier, C.** & Occelli, F. A multivariate Gaussian scan statistic for spatial data. *Spat. Stat.* 21, 66–74 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.spasta.2017.06.001> [IF:1.656]
8. **Lanier, C.**, Bernard F., Dumez, S., Leclercq-Dransart, J., Lemièrre, S., Vandebulcke, .F., Nessler, F., Platel, A., Devred, I., Hayet, A., Cuny, D. & Deram, A. Combined toxic effects and DNA damage to two plant species exposed to binary metal mixtures (Cd/Pb). *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 167, 278–287 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.10.010> [IF: 4.872]
9. **Lanier, C.**, Deram, A., Cuny, M.-A., Cuny, D. & Occelli, F. Spatial analysis of environmental inequalities caused by multiple air pollutants: A cumulative impact screening method,

- applied to the north of France. *Ecol. Indic.* **99**, 91–100 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2018.12.011> [IF: 4.229]
10. Turpin, A., Genin, M., Hebbar, M., Occelli, F., **Lanier, C.**, Vasseur, F., Descarpentries, C., Pannier, D. & Ploquin, A. Spatial heterogeneity of KRAS mutations in colorectal cancers in northern France. *Cancer Manag. Res.* **11**, 8337–8344 (2019). <https://doi.org/10.2147/CMAR.S211119> [IF: 2.886]
  11. Occelli, F. **Lanier, C.**, Cuny, D., Deram, A., Dumont, J., Amouyel, P., Montaye, M., Dauchet, L., Dallongeville, J. & Genin, M. Exposure to multiple air pollutants and the incidence of coronary heart disease: A fine-scale geographic analysis. *Sci. Total Environ.* **714**, 136608 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136608>. [IF: 6.551]
  12. Brousmitche, D. Genin, M., Occelli, F., Frank, L., Deram, A., Cuny, D., & **Lanier, C.** Spatialized composite indices to evaluate environmental health inequalities: Meeting the challenge of selecting relevant variables. *Ecol. Indic.* **111**, 106023 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2019.106023>. [IF: 4.229]
  13. Tenailleau, Q. M., **Lanier, C.**, Gower-Rousseau, C., Cuny, D., Deram, A. & Occelli, F. Crohn's disease and environmental contamination: Current challenges and perspectives in exposure evaluation. *Environ. Pollut.* **263**, 114599 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114599> [IF: 6.792]
  14. Lauriot Dit Prevost, A., Genin, M., Occelli, F., Prison, R.-H., Besson, R., **Lanier, C.** & Sharma, D. Spatial analysis of hypospadias cases in northern France: taking clinical data into account. *BMC Pediatr.* **20**, 442 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02332-1> [IF: 1.909]
  15. **Lanier, C.**, Garon, D., Heutte, N., Kientz, V. & André, V. Comparative toxigenicity and associated mutagenicity of *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus* group isolates collected from the agricultural environment. *Toxins* **12**, 458 (2020). <https://doi.org/10.3390/toxins12070458> [IF: 3.531]
  16. Brousmitche, D. Genin, M., Occelli, F., Frank, L., Deram, A., Cuny, D. & **Lanier C.** How can we analyze environmental health resilience and vulnerability? A joint analysis with composite indices applied to the north of France. *Sci. Total Environ.* **142983** (2020). <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142983> [IF: 6.551]
  17. Brousmitche, D., Genin, M., Occelli, F., Frank, L., Deram, A., Cuny, D., **Lanier, C.** Data for the assessment of vulnerability and resilience in the field of environmental health in the north of France. Data Brief 37, 107220 (2021). <https://doi.org/10.1016/j.dib.2021.107220> [IF: 1.13]

*ACLN : Articles dans des revues internationales ou nationales non référencées avec comité de lecture*

1. **Lanier, C.**, Occelli, F., Deram, A. & Cuny, D. Geographic Information Systems and Environmental-Health Links (SIGLES): a research program to explore territorial

inequalities in environmental health. *Pollut. Atmos.* 236 (2018). URL : <http://lodel.irevues.inist.fr/pollution-atmospherique/index.php?id=6471> (sur invitation du comité de lecture)

2. **Lanier, C.**, Brousmitche, D., Deram, A., Frank, L., Genin, M., Occelli, F., & Cuny D. Caractérisation de l'hétérogénéité spatiale des inégalités environnementales et sociales de santé par une approche spatialisée de la balance résilience/vulnérabilité. *Environnement, Risques & Santé*, 19(4) (2020) <https://doi.org/10.1684/ers.2020.1451> (sur invitation du comité de lecture)
3. Rorat, A., **Lanier, C.**, Gorge, H., Jaeg, J-P., Cuny, D., Deram, A., Canivet, L. Perspectives on particle-related health risk assessment. *Environnement, Risques & Santé*, 20 (4) (2021) <https://doi.org/10.1684/ers.2021.1571> (sur invitation du comité de lecture)

#### *Articles en préparation (soumissions prévues au 1<sup>e</sup> semestre 2022)*

1. Tenailleau, Q.M., **Lanier, C.**, Prud'homme, J., Cuny, D., Deram, A., Occelli, F. Distance-based indicators for evaluating environmental multi-contamination and related exposure: how far should we go? (*Environmental pollution*, IF: 8.07)
2. Brousmitche, D., **Lanier, C.**, Occelli, F., Pochet, L., Degezelle, S., Genin, M., Deram, A., Cuny, D. Spatial scale and spatial effects: a study to analyze their influences in the characterization of environmental health inequalities (*Environmental Science and Policy*, IF: 5.581)

#### *ACT : Communications orales avec actes dans un congrès international ou national*

1. Occelli, F., Genin, M., **Lanier, C.** & Glowacki, F. Disparités infrarégionales d'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT)–influence de la défaveur socio-économique et de l'environnement, Troisième congrès de Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT) 14, 259–260. Lille, 1-5 octobre 2018. *Néphrologie & Thérapeutique* CO-E06 <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.07.028>
2. Ploquin, A., Genin, M., Hebbar, M., Occelli, F., **Lanier, C.**, Decarpentries, C., Pannier, D., Turpin, A. Spatial heterogeneity of KRAS mutations in colorectal cancers: A population-based study in northern France. 2019 ASCO Annual Meeting, Chicago, 31 mai-4 juin 2019. *Journal of Clinical Oncology* 37, e15101. [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.e15101](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e15101)
3. Deram, A., Brousmitche, D., Occelli, F., Cuny, D., Genin, M. & **Lanier, C.** De l'importance de la multidisciplinarité pour l'évaluation de la qualité des milieux et des risques pour la santé humaine. Colloque de la Société française d'Ecotoxicologie Fondamentale et Appliquée, Lyon, 24-25 Juin 2019. <https://asso-sefa.fr/lyon-2019>
4. Brousmitche, D., Occelli, F., Genin, M., Cuny, D., Deram, A., & **Lanier C.** Indice spatialisé de vulnérabilité en santé environnement : application en Hauts de France. Colloque de la

Société française d'Ecotoxicologie Fondamentale et Appliquée, Lyon, 24-25 Juin 2019 ; <https://asso-sefa.fr/lyon-2019>

5. Rorat, A., **Lanier, C.**, Jaeg, J.-P., Cuny, D., Deram, A. & Canivet, L. Between physicochemical characterization of atmospheric particles and their impact on human health - challenges and perspectives (RECORD project), Atmos'Fair, Webinaire, 23-24 juin 2020. <https://www.webs-event.com/fr/event/atmosfair/archives>

*COM : Communications orales sans actes dans un congrès international ou national*

1. **Lanier, C.**, Richard, E., Heutte, N., El Kaddoumi, A., Picquet, R., Bouchart, V., André, V., & Garon, D. Evaluation de l'exposition aux spores fongiques et mycotoxines en milieu agricole, VIIIème Congrès National, Société Française de Microbiologie : Marseille 2010, carrefour des microbiologies du Nord et du Sud. Marseille. Juin 2010.
2. **Lanier, C.**, Richard, E., Heutte, N., El Kaddoumi, A., Picquet, R., Bouchart, V., André, V., & Garon, D. Evaluation de l'exposition aux spores fongiques et mycotoxines en milieu agricole, Journée Mycotoxines. Toulouse. Janvier 2011.
3. Deram A, Bernard F, Dumez S, **Lanier C**, Lemièrre S, Platel A, Nesslany F, Vandebulcke F, Cuny D. Higher plants to assess the genotoxicity of soil. 23rd Meeting of the Society of Environmental Toxicology And Chemistry (SETAC), Glasgow (Grande-Bretagne), mai 2013.
4. Deram A, Bernard F, **Lanier C**, Dumez S, Cuny D, Lemièrre S, Vandebulcke F, Platel A, Nesslany F, Marot F. Complémentarité de modèles animaux et végétaux pour diagnostiquer la génotoxicité environnementale – 3e Rencontres nationales de la recherche sur les sites et sols pollués (ADEME), Paris (France), novembre 2014.
5. Lauriot dit Prevost, A., Occelli, F., **Lanier, C.**, Sharma, D., Priso, RH., Nectoux, E., Cuny, D., Besson, R. Analyse de la répartition géographique des hypospadias : une nouvelle approche. 72e Congrès de la Société Française de Chirurgie Pédiatrique, Lille. 16-18 septembre 2015.
6. Occelli, F., & **Lanier, C.** Systèmes d'Information Géographique et Liens Environnement – Santé (SIGLES). SIG 2015 la conférence francophone ESRI. Versailles. 7-8 octobre 2015.
7. Lauriot dit Prevost, A., Occelli, F., Genin, M., **Lanier, C.**, Sharma, D., Priso, RH., Nectoux, E., Cuny, D., & Besson, R. Incidence of hypospadias: Spatial analysis by cluster detection. 26th Congress ESPU. Prague, République Tchèque, 14-17 octobre 2015.
8. **Lanier C**, Deram A. The comet assay in higher terrestrial plant model: review and evolutionary trends. 11th International Comet Assay Workshop - ICAW 2015, Anvers (Belgique), septembre 2015.
9. Occelli, F., **Lanier, C.**, Deram, A., & Cuny, D. Inégalités environnementales et sociales de santé – Apports de la biosurveillance lichénique de la qualité de l'air. Société Française d'Ecotoxicologie Fondamentale et Appliquée. Reims. 29-30 juin 2016.
10. Occelli, F., Genin, M., Castra, L., & **Lanier, C.** Inégalités territoriales, inégalités environnementales et sociales de santé et gestion globale du risque – Programme SIGLES.

- La 8ème conférence francophone en Gestion et Ingénierie des Systèmes Hospitaliers GISEH. Casablanca, Maroc, 11-13 juillet 2016.
11. **Lanier, C.**, Occelli, F., & Cuny, D. Cartographie d'inégalités environnementales liées à la pollution particulaire atmosphérique. Société Française de Santé Environnement. Strasbourg. 28-29 novembre 2016.
  12. Occelli, F., **Lanier, C.**, Cuny, M.-A., Davranches, L., Deram, A. & Cuny, D. Cartographie d'inégalités environnementales liées à la pollution particulaire atmosphérique. Journées Interdisciplinaires de la Qualité de l'Air. Villeneuve-d'Ascq, 2-3 février 2017.
  13. Cucala L., Genin M., **Lanier C.** & Occelli F. Détection d'agrégats spatiaux : une statistique de balayage Gaussienne multivariée. 49<sup>e</sup> journées de la Société Française de Statistique. Avignon, 29 mai-2 juin 2017.
  14. **Lanier, C.**, Occelli, F., Cuny, M.-A., Deram, A. & Cuny, D. Approche spatialisée du cumul d'inégalités environnementales : la vulnérabilité des territoires face à la pollution de l'air. 3<sup>e</sup> Colloque International Francophone en Environnement et Santé. Dunkerque, 23-24 octobre 2017.
  15. Brousmiche, D., Occelli, F., Genin, M., Cuny, D., Deram, A. & **Lanier, C.** Développement d'un indice spatialisé de vulnérabilité pour une approche globale de la santé-environnement en Hauts-de-France. Quatrièmes Rencontres nationales de la Recherche sur les Sites et Sols Pollués. ADEME, Paris, 26-27 novembre 2019.
  16. Brousmiche, D., Occelli, F., Genin, M., Cuny, D., Deram, A. & **Lanier, C.** Développement d'indices spatialisés de vulnérabilité et de résilience en santé environnement. SIG 2019, La Conférence Francophone Esri. Paris, 16-17 Octobre 2019.
  17. **Lanier, C.**, Brousmiche, D., Occelli, F., Cuny, D., Deram, A. & Genin, M. Approche bénéfiques/risques et inégalités environnementales et sociales de santé : Développement d'indices de vulnérabilité et de résilience adaptés au territoire français. 10<sup>e</sup> congrès annuel de la Société Francophone de Santé Environnement. Paris, 27-28 novembre 2019.
  18. **Lanier, C.**, Occelli, F., Cuny, D., Deram, A., Dumont, J., Amouyel, P., Montaye, M., Dauchet, L., Dallongeville, J. & Genin, M. Territorial inequalities of cardiovascular risks: the cumulative impact of exposure to multiple air pollutants and socio-economic deprivation. 10<sup>e</sup> congrès annuel de la Société Francophone de Santé Environnement. Paris, 27-28 novembre 2019.
  19. Brousmiche, D., Degezelle, S., Pochet, L., Occelli, F., Deram, A., **Lanier, C.**, & Cuny D. Intégration des multi-expositions dans la caractérisation des territoires, de la recherche à la décision publique : exemple d'une démarche collaborative menée sur le territoire de la Communauté Urbaine de Dunkerque (CUD). 11<sup>e</sup> congrès annuel de la Société Francophone de Santé Environnement. Lille, 18-20 novembre 2020.
  20. Rorat, A., **Lanier, C.**, Gorge, H., Cuny, D., Deram, A., & Canivet, L. Les perspectives d'évaluation des risques sanitaires liés aux particules - Avis d'experts (projet RECORD). 11<sup>e</sup> congrès annuel de la Société Francophone de Santé Environnement. Lille, 18-20 novembre 2020.

21. Brousmiche, Pochet, L., D., Degezelle, S., **Lanier, C.**, & Cuny D. Potentiels de vulnérabilité et de résilience et inégalités environnementales et sociales de santé : développement d'indices composites pour les IRIS de la Communauté Urbaine de Dunkerque. Les 2èmes rencontres de géographie de la santé. Rennes, 04-05 Février 2021.
22. Brousmiche, D., **Lanier, C.**, Cuny, D., Occelli, F., Montaye, M., Amouyel, P., Meirhaeghe, A., & Genin M. Influence of vulnerability and resilience on incidence of coronary heart disease, a study at fine geographic scale. 4<sup>TH</sup> World academic conference on environmental health "The real situation in environmental health – challenges and solutions". International Federation of Environmental Health. Tartu, Estonie, 04-06 mai 2021.
23. Brousmiche, D., **Lanier, C.**, Deram, A., Occelli, F., Genin, M., Meirhaeghe, A., & Cuny, D. Développement d'indices composites spatialisés pour l'étude du lien entre environnement au sens élargi et survenue de pathologies chroniques : apports et limites de l'open data. Journée d'études CNFG-CIST « accès et utilisation des données en libre accès en géographie de la population, de la santé et des mobilités ». Paris, 02 décembre 2021.
24. Paumelle, M., Occelli, F., **Lanier, C.**, Cuny, D., Deram, A., 2021. Utilisation de données en libre accès pour caractériser le lien entre insuffisance rénale chronique terminale et environnement. Journée d'études CNFG-CIST « accès et utilisation des données en libre accès en géographie de la population, de la santé et des mobilités ». Paris, 02 décembre 2021.
25. Wakim, L.-M., Douay, F., **Lanier, C.**, Occelli, F., Cuny, D., Deram, A., 2021. Maladie de Crohn et pollution des sols. Journée d'études CNFG-CIST « accès et utilisation des données en libre accès en géographie de la population, de la santé et des mobilités ». Paris, 02 décembre 2021.

*AFF : Communications par affiche dans un congrès international ou national*

1. **Lanier, C.**, Heutte, N., Richard, E., Rioult, J-P., Bouchart, V., Lebailly, P., & Garon, D. Etude de la contamination fongique des tourteaux d'oléagineux : contribution à l'évaluation de l'exposition aux mycotoxines en milieu agricole. Mycologiades Internationales de Bellême. Octobre 2008.
2. **Lanier, C.**, Richard, E., Heutte, N., Bouchart, V., André, V., & Garon, D. Study of molds and mycotoxins in corn silages, oilseed cakes and bioaerosols during farm storage and handling. International Society for Mycotoxicology Conference 2009. Tulln, Autriche. 9-11 septembre 2009.
3. Guilbert, M., Said, G., Millerot-Serrurot, E., **Lanier, C.**, Manfait, M., Jeannesson, P. & Sockalingum, G. D. Analyse par microspectroscopies infrarouge et Raman de la glycation du collagène de type I. XIXème Congrès Annuel de la Société Française de Biologie de la Matrice Extracellulaire. Toulouse. Mars 2011.
4. Said, G., **Lanier, C.**, Guilbert, M., Millerot-Serrurot, E., Van Gulik, L., Terryn, C., Garnotel, R., & Jeannesson, P. Impact du collagène glyqué sur les capacités migratoires de cellules

tumorales, XIXème Congrès Annuel de la Société Française de Biologie de la Matrice Extracellulaire. Toulouse. Mars 2011.

5. **Lanier, C.**, Occelli, F., Deram, A. & Cuny, D. Environmental biomonitoring: a new approach for spatial epidemiology. Big Data, Small Area Symposium. Workshop organisé par Small Area Health Statistics Unit (SAHSU, Imperial College). Londres, 14-15 novembre 2017.
6. Brousmiche-Bohain, D., Occelli, F., Genin, M., Cuny, D., **Lanier, C.** & Deram A. (2017) Cartographie d'indices de vulnérabilité et de résilience au service des territoires en environnement et santé (CISTERRES). Société Française d'Ecotoxicologie Fondamentale et Appliquée. Lille, 29-30 juin 2017.
7. Occelli, F., **Lanier, C.**, Deram, A. & Cuny, D. Spatial Analysis of Environmental Inequalities with Biomonitoring Data: A Cumulative Risk Assessment. Annual Meeting of the International Society of Exposure Science and the International Society for Environmental Epidemiology (ISES-ISEE). Ottawa, Canada, 26-30 août 2018.
8. Brousmiche, D., Occelli, F., Genin, M., Cuny, D., Deram, A. & **Lanier, C.** Développement d'un indice spatialisé de vulnérabilité pour une approche globale de la santé-environnement en Hauts-de-France. Quatrièmes Rencontres nationales de la Recherche sur les Sites et Sols Pollués. ADEME, Paris, 26-27 novembre 2019.
9. Brousmiche, D., Occelli, F., Genin, M., Cuny, D., Deram, A., & **Lanier, C.** Indice spatialisé de vulnérabilité en santé environnement : application en Hauts de France. Colloque de la Société française d'Ecotoxicologie Fondamentale et Appliquée, Lyon, 24-25 Juin 2019.
10. Occelli, F., **Lanier, C.**, Cuny, D., Deram, A., Dumont, J., Amouyel, P., Montaye, M., Dauchet, L., Dallongeville, J. & Genin, M. Territorial inequalities of cardiovascular risks: the cumulative impact of exposure to multiple air pollutants and socio-economic deprivation. 10e congrès annuel de la Société Francophone de Santé Environnement. Paris, France, 27-28 novembre 2019.

#### *OS : Ouvrages scientifiques*

1. Rorat, A., **Lanier, C.**, Cuny, D., Deram, A. & Canivet, L. *Exposition aux particules atmosphériques : lien entre caractérisation physicochimique et impact sur la santé.* référence : 18-0677/1A, 204 pages (2020) <https://record-net.org/rapports>
2. Rorat, A., **Lanier, C.**, Cuny, D., Deram, A. & Canivet, L. *Méthodes de prélèvements et techniques de caractérisations des particules.* référence : 18-0677/1B, 41 pages (2020) <https://record-net.org/rapports>

#### *Partage de base de données sur la plateforme Zenodo*

Brousmiche D, Genin M, Occelli F, Frank L, Deram A, Cuny D, **Lanier C** (2020) Data for the assessment of vulnerability and resilience in the field of environmental health in the north of France. Data repository: Zenodo. Doi: [10.5281/zenodo.3701558](https://doi.org/10.5281/zenodo.3701558).

*Rapports d'expertise en lien avec la mission d'expertise auprès de l'Anses (mandature 2018-2022, CES ERCA)*

Tous ces rapports sont téléchargeables sur le site de l'Anses : <https://www.anses.fr/fr/content/avis-et-rapports-de-lanses-sur-saisine?comite=66690>

1. ANSES. 2019. Risques liés aux pinnatoxines dans les coquillages. Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments » & Groupe de travail « Pinnatoxines ». 136 p.
2. ANSES. 2019. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande d'avis d'évaluation du risque lié à la consommation de produits de la pêche concernés par une pollution aux hydrocarbures (saisine n°2018-SA-0243). Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments ». 7 p.
3. ANSES. 2019. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la fixation d'une limite maximale de résidus de chlordécone dans les muscles et dans la graisse pour les denrées carnées (saisine n°2018-SA-0265). Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments ». 8 p.
4. ANSES. 2019. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'optimisation des plans de surveillance et de contrôles officiels de la contamination chimique des denrées alimentaires à toutes les étapes de la chaîne alimentaire (hors alimentation pour animaux et eau) (saisine n°2015-SA-0187). Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments ». 400 p.
5. ANSES. 2020. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux nanomatériaux dans les produits destinés à l'alimentation (saisine n°2016-SA-0226). Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments ». 238 p.
6. ANSES. 2020. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la hiérarchisation des dangers biologiques et chimiques dans le but d'optimiser la sécurité sanitaire des aliments (saisine n°2016-SA-0153). Groupe de travail « Priorisation des risques liés aux Aliments », comités d'experts spécialisés « Évaluation des risques biologiques liés aux aliments » et « Évaluation des risques physico-chimiques liés aux aliments ». 368 p.
7. ANSES. 2020. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la teneur maximale en cadmium pour les algues destinées à l'alimentation humaine (saisine n°2017-SA-0070). Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments ». 61 p.

8. ANSES. 2020. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'actualisation de l'évaluation des risques liés à la présence de cyanobactéries et leurs toxines dans les eaux destinées à l'alimentation, les eaux de loisirs et les eaux destinées aux activités de pêche professionnelle et de loisir (saisines n°2016-SA-0165 et 2015-SA-0207). Comités d'experts spécialisé « Eaux » et « Évaluation des risques physico-chimiques dans les aliments », groupe de travail « Cyanobactéries ». 495 p.
9. ANSES. 2021. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux valeurs sanitaires de références pour le chlordécone (saisine n°2018-SA-0166). Comités d'experts spécialisé « Évaluation des risques physico-chimiques liés aux aliments » et « Valeurs Sanitaires de Référence », groupe de travail « Valeurs Sanitaires de Référence Chlordécone ». 154 p.
10. ANSES. 2021. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail sur l'état des connaissances relatives aux brevétotoxines dans les coquillages, données de toxicité, d'occurrence et microalgues productrices (saisine n°2020-SA-0020). Comité d'experts spécialisé « Évaluation des risques physico-chimiques liés aux aliments ». 242 p.
11. ANSES. 2021. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à un guide d'évaluation du risque sanitaire spécifique aux nanomatériaux dans les produits destinés à l'alimentation (saisine n°2016-SA-0226). Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments ». 86 p.
12. ANSES. 2021. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'état des connaissances sur les huiles essentielles et les plantes d'intérêt pour la phytothérapie et l'aromathérapie des animaux producteurs de denrées alimentaires et proposition d'une méthodologie d'évaluation des risques pour la santé humaine (Saisine n° 2020-SA-0083). Comité d'experts spécialisé « Evaluation des risques physico-chimiques dans les aliments », groupe de travail « Médicaments vétérinaires de phytothérapie et d'aromathérapie ». 306 p.

## Références bibliographiques

---

Adhikari, A., Reponen, T., Lee, S.-A., Grinshpun, S.A., 2004. Assessment of human exposure to airborne fungi in agricultural confinements: personal inhalable sampling versus stationary sampling. *Ann. Agric. Environ. Med.* 11, 269–277.

Aerts, R., Nemery, B., Bauwelinck, M., Trabelsi, S., Deboosere, P., Van Nieuwenhuysse, A., Nawrot, T.S., Casas, L., 2020. Residential green space, air pollution, socioeconomic deprivation and cardiovascular medication sales in Belgium: A nationwide ecological study. *Sci. Total Environ.* 712, 136426. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.136426>

Aina, R., Palin, L., Citterio, S., 2006. Molecular evidence for benzo[a]pyrene and naphthalene genotoxicity in *Trifolium repens* L. *Chemosphere* 65, 666–673. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.01.071>

Ajmone-Marsan, F., Biasioli, M., 2010. Trace Elements in Soils of Urban Areas. *Water. Air. Soil Pollut.* 213, 121–143. <https://doi.org/10.1007/s11270-010-0372-6>

An, Y.-J., Kim, Y.-M., Kwon, T.-I., Jeong, S.-W., 2004. Combined effect of copper, cadmium, and lead upon *Cucumis sativus* growth and bioaccumulation. *Sci. Total Environ.* 326, 85–93. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.01.002>

Armstrong, R.A., Welch, A.R., 2007. Competition in lichen communities. *Symbiosis* 43, 1–12.

Arveiler, D., Wagner, A., Ducimetière, P., Montaye, M., Ruidavets, J.-B., Bingham, A., Ferrières, J., Amouyel, P., Haas, B., 2005. Trends in coronary heart disease in France during the second half of the 1990s. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 12, 209–215. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000160603.49386.92>

Barceló, M.A., Saez, M., Saurina, C., 2009. Spatial variability in mortality inequalities, socioeconomic deprivation, and air pollution in small areas of the Barcelona Metropolitan Region, Spain. *Sci. Total Environ.* 407, 5501–5523. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.07.028>

Beale, L., Abellan, J.J., Hodgson, S., Jarup, L., 2008. Methodologic Issues and Approaches to Spatial Epidemiology. *Environ. Health Perspect.* 116, 1105–1110. <https://doi.org/10.1289/ehp.10816>

Benítez, A., Aragón, G., González, Y., Prieto, M., 2018. Functional traits of epiphytic lichens in response to forest disturbance and as predictors of total richness and diversity. *Ecol. Indic.* 86, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2017.12.021>

Bennett, O., Kandala, N.-B., Ji, C., Linnane, J., Clarke, A., 2014. Spatial variation of heart failure and air pollution in Warwickshire, UK: an investigation of small scale variation at the ward-level. *BMJ Open* 4, e006028. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006028>

Bergman, J.E.H., Loane, M., Vrijheid, et al., 2015. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study. *World J. Urol.* <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1507-6>

Bernard, F., Brulle, F., Dumez, S., Lemiere, S., Platel, A., Nesslany, F., Cuny, D., Deram, A., Vandenbulcke, F., 2015. Antioxidant responses of Annelids, Brassicaceae and Fabaceae to

pollutants: A review. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 114, 273–303. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.04.024>

Bernard, F., Dumez, S., Brulle, F., Lemièrre, S., Platel, A., Nesslany, F., Cuny, D., Deram, A., Vandembulcke, F., 2016. Antioxidant defense gene analysis in *Brassica oleracea* and *Trifolium repens* exposed to Cd and/or Pb. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23, 3136–3151. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5636-7>

Besse, G., Prisse, N., Caudeville, J., Michelot, F., Trugeon, A., 2014. Inégalités territoriales, environnementales et sociales de santé. Regards croisés en régions : de l'observation à l'action (No. DICOM-CGDD/COU/13143-1). Secrétariat général des ministères chargés des affaires sociales (SGMAS) et Commissariat général au développement durable (CGDD) - Ministère de l'écologie, Paris, France.

Bidar, G., Garçon, G., Pruvot, C., Dewaele, D., Cazier, F., Douay, F., Shirali, P., 2007. Behavior of *Trifolium repens* and *Lolium perenne* growing in a heavy metal contaminated field: Plant metal concentration and phytotoxicity. *Environ. Pollut., Air Pollution and Climate Change: A Global Overview of the Effects on Forest Vegetation* 147, 546–553. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2006.10.013>

Bidar, G., Pruvot, C., Garçon, G., Verdin, A., Shirali, P., Douay, F., 2009. Seasonal and annual variations of metal uptake, bioaccumulation, and toxicity in *Trifolium repens* and *Lolium perenne* growing in a heavy metal-contaminated field. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 16, 42–53. <https://doi.org/10.1007/s11356-008-0021-4>

Bjeldanes, L.F., Chang, G.W., Thomson, S.V., 1978. Detection of mutagens produced by fungi with the *Salmonella typhimurium* assay. *Appl. Environ. Microbiol.* 35, 1150–1154.

Bjeldanes, L.F., Thomson, S.V., 1979. Mutagenic activity of *Fusarium moniliforme* isolates in the *Salmonella typhimurium* assay. *Appl. Environ. Microbiol.* 37, 1118–1121.

Bliss, C.I., 1939. The toxicity of poisons applied jointly. *Ann. Appl. Biol.* 26, 585–615. <https://doi.org/10.1111/j.1744-7348.1939.tb06990.x>

Borgie, M., Dagher, Z., Ledoux, F., Verdin, A., Cazier, F., Martin, P., Hachimi, A., Shirali, P., Greige-Gerges, H., Courcot, D., 2015. Comparison between ultrafine and fine particulate matter collected in Lebanon: Chemical characterization, in vitro cytotoxic effects and metabolizing enzymes gene expression in human bronchial epithelial cells. *Environ. Pollut.* 205, 250–260. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.05.027>

Brevik, E.C., Burgess, L.C., 2012. *Soils and human health*. CRC Press.

Brevik, E.C., Sauer, T.J., 2015. The past, present, and future of soils and human health studies. *SOIL* 1, 35–46. <https://doi.org/10.5194/soil-1-35-2015>

Brousmitche, D., Genin, M., Occelli, F., Frank, L., Deram, A., Cuny, D., Lanier, C., 2021. Data for the assessment of vulnerability and resilience in the field of environmental health in the north of France. *Data Brief* 37, 107220. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2021.107220>

Brousmitche, D., Genin, M., Occelli, F., Frank, L., Deram, A., Cuny, D., Lanier, C., 2020a. How can we analyze environmental health resilience and vulnerability? A joint analysis with composite

indices applied to the north of France. *Sci. Total Environ.* 142983. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.142983>

Brousmitche, D., Occelli, F., Genin, M., Cuny, D., Deram, A., Lanier, C., 2020b. Spatialized composite indices to evaluate environmental health inequalities: Meeting the challenge of selecting relevant variables. *Ecol. Indic.* 111, 106023. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2019.106023>

Burgass, M.J., Halpern, B.S., Nicholson, E., Milner-Gulland, E.J., 2017. Navigating uncertainty in environmental composite indicators. *Ecol. Indic.* 75, 268–278. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2016.12.034>

Caudeville, J., Habran, S., 2019. Systèmes d'information de surveillance en santé-environnement. *Environ. Risques Santé* 18, 235–244. <https://doi.org/10.1684/ers.2019.1307>

Cerda, H., von Hofsten, K.J., Johanson, K.J., 1993. Identification of irradiated food by microgel electrophoresis of DNA from single cells, in: Leonardi, M., Belliardo, J.J., Raffi, J.J. (Eds.), *Recent Advances of New Methods of Detection of Irradiated Foods. Proceedings of the Workshop, Ancona, 24–26 September 1991. Luxembourg*, pp. 401–405.

Chen, B., Luo, J., Hendryx, M., 2015. Zinc compound air releases from Toxics Release Inventory facilities and cardiovascular disease mortality rates. *Environ. Res.* 142, 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.06.022>

Clément, G., Podglajen, E., Giovannelli, J., Cottel, D., Montaye, M., Ciuchete, A., Meirhaeghe, A., Dallongeville, J., Amouyel, P., Dauchet, L., 2018. Évolution des facteurs de risque cardiovasculaire et de la mortalité coronaire prématurée entre 1986 et 2013 dans la communauté urbaine de Lille. *Bull. Épidémiologique Hebd.* 28, 581–587.

Cosio, C., Dunand, C., 2009. Specific functions of individual class III peroxidase genes. *J. Exp. Bot.* 60, 391–408. <https://doi.org/10.1093/jxb/ern318>

Crosemarie, P., 2015. Inégalités environnementales et sociales : identifier les urgences, créer des dynamiques (No. CESL150002X). Conseil économique, social et environnemental - section de l'environnement.

Czaban, J., Wróblewska, B., Sułek, A., Mikos, M., Boguszewska, E., Podolska, G., Nieróbca, A., 2015. Colonisation of winter wheat grain by *Fusarium* spp. and mycotoxin content as dependent on a wheat variety, crop rotation, a crop management system and weather conditions. *Food Addit. Contam. Part A* 32, 874–910. <https://doi.org/10.1080/19440049.2015.1019939>

Dahlgren, G., Whitehead, M., 2007. Policies and strategies to promote social equity in health, Background document to WHO – Strategy paper for Europe, Institute for futures studies. ed. Stockholm.

Dahlgren, G., Whitehead, M., 1991. Policies and strategies to promote social equity in health. Background document to WHO - strategy paper for Europe. Institute for futures studies.

Dalphin, J.-C., Dubiez, A., Monnet, E., Gora, D., Westeel, V., Pernet, D., Polio, J.-C., Gibey, R., Laplante, J.-J., Depierre, A., 1998. Prevalence of Asthma and Respiratory Symptoms in Dairy

Farmers in the French Province of the Doubs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158, 1493–1498. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9709108>

Devillaine, V., 2016. Une forte surmortalité par maladies cardiovasculaires. *Obs. Régional Santé - Nord Pas Calais*. URL <http://www.orsnpdc.fr/2016/03/24/la-region-en-surmortalite-par-maladies-cardiovasculaires/> (accessed 6.20.21).

Diderichsen, F., Evans, T., Whitehead, M., 2001. The social basis of disparities in health, in: *Challenging Inequities in Health: From Ethics to Action*. Oxford University Press, New York, pp. 13–23.

Dijkema, M.B.A., van Strien, R.T., van der Zee, S.C., Mallant, S.F., Fischer, P., Hoek, G., Brunekreef, B., Gehring, U., 2016. Spatial variation in nitrogen dioxide concentrations and cardiopulmonary hospital admissions. *Environ. Res.* 151, 721–727. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.09.008>

Dominici, F., Peng, R.D., Barr, C.D., Bell, M.L., 2010. Protecting Human Health From Air Pollution: Shifting From a Single-pollutant to a Multipollutant Approach. *Epidemiology* 21, 187–194. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181cc86e8>

Ducimetière, P., Hass, B., Ruidavets, J.-B., Montaye, M., Wagner, A., Ferrières, J., Dallongeville, J., Bingham, A., 2011. Fréquence et mortalité à 28 jours des divers épisodes d'insuffisance coronaire aiguë dans trois régions françaises en 2006. *Bull. Épidémiologique Hebd.* 40–41, 419–422.

Eduard, W., 2009. Fungal spores: A critical review of the toxicological and epidemiological evidence as a basis for occupational exposure limit setting. *Crit. Rev. Toxicol.* 39, 799–864. <https://doi.org/10.3109/10408440903307333>

Emelianoff, C., 2006. Connaître ou reconnaître les inégalités environnementales ?, in: *Lettre ESO N°25*. Rennes, pp. 35–43.

Estoque, R.C., Murayama, Y., 2014. Social–ecological status index: A preliminary study of its structural composition and application. *Ecol. Indic.* 43, 183–194. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2014.02.031>

European Commission, Organisation for Economic Co-operation and Development, SourceOECD (Online service) (Eds.), 2008. *Handbook on constructing composite indicators: methodology and user guide*. OECD, Paris.

Ezzati, M., Obermeyer, Z., Tzoulaki, I., Mayosi, B.M., Elliott, P., Leon, D.A., 2015. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends. *Nat. Rev. Cardiol.* 12, 508–530. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.82>

Flacke, J., 2015. Spatial urban health equity indicators – a framework-based approach supporting spatial decision making, in: Köckler, H. (Ed.), . Presented at the SUSTAINABLE DEVELOPMENT AND PLANNING 2015, Istanbul, Turkey, pp. 365–376. <https://doi.org/10.2495/SDP150311>

Fredell, L., Iselius, L., Collins, A., Hansson, E., Holmner, S., Lundquist, L., Läckgren, G., Pedersen, J., Stenberg, A., Westbacke, G., Nordenskjöld, A., 2002a. Complex segregation analysis of hypospadias. *Hum. Genet.* 111, 231–234. <https://doi.org/10.1007/s00439-002-0799-y>

Fredell, L., Kockum, I., Hansson, E., Holmner, S., Lundquist, L., Läckgren, G., Pedersen, J., Stenberg, A., Westbacke, G., Nordenskjöld, A., 2002b. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. *J. Urol.* 167, 1423–1427.

Freudenberg, M., 2003. Composite Indicators of Country Performance (OECD Science, Technology and Industry Working Papers No. 2003/16). <https://doi.org/10.1787/405566708255>

Gainet, M., Thaon, I., Westeel, V., Chaudemanche, H., Venier, A.G., Dubiez, A., Laplante, J.J., Dalphin, J.-C., 2007. Twelve-year longitudinal study of respiratory status in dairy farmers. *Eur. Respir. J.* 30, 97–103. <https://doi.org/10.1183/09031936.00150405>

Galland, L., 1988. Magnesium and inflammatory bowel disease. *Magnesium* 7, 78–83.

Gallego, S.M., Pena, L.B., Barcia, R.A., Azpilicueta, C.E., Iannone, M.F., Rosales, E.P., Zawoznik, M.S., Groppa, M.D., Benavides, M.P., 2012. Unravelling cadmium toxicity and tolerance in plants: Insight into regulatory mechanisms. *Environ. Exp. Bot.* 83, 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.envexpbot.2012.04.006>

Galvão, E.S., de Cassia Feroni, R., D’Azeredo Orlando, M.T., 2021. A review of the main strategies used in the interpretation of similar chemical profiles yielded by receptor models in the source apportionment of particulate matter. *Chemosphere* 269, 128746. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128746>

Garcia, C.A., Yap, P.-S., Park, H.-Y., Weller, B.L., 2016. Association of long-term PM<sub>2.5</sub> exposure with mortality using different air pollution exposure models: impacts in rural and urban California. *Int. J. Environ. Health Res.* 26, 145–157. <https://doi.org/10.1080/09603123.2015.1061113>

Genin, M., Fumery, M., Occelli, F., Savoye, G., Pariente, B., Dauchet, L., Giovannelli, J., Vignal, C., Body-Malapel, M., Sarter, H., Gower-Rousseau, C., Ficheur, G., 2020. Fine-scale geographical distribution and ecological risk factors for Crohn’s disease in France (2007-2014). *Aliment. Pharmacol. Ther.* 51, 139–148. <https://doi.org/10.1111/apt.15512>

Gestro, M., Condemi, V., Bardi, L., Tomaino, L., Roveda, E., Bruschetta, A., Solimene, U., Esposito, F., 2020. Short-term air pollution exposure is a risk factor for acute coronary syndromes in an urban area with low annual pollution rates: Results from a retrospective observational study (2011–2015). *Arch. Cardiovasc. Dis.* 113, 308–320. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.03.013>

Ghiani, A., Fumagalli, P., Van, T.N., Gentili, R., Citterio, S., 2014. The Combined Toxic and Genotoxic Effects of Cd and As to Plant Bioindicator *Trifolium repens* L.

Ghione, S., Sarter, H., Fumery, M., et al., 2018. Dramatic Increase in Incidence of Ulcerative Colitis and Crohn’s Disease (1988–2011): A Population-Based Study of French Adolescents. *Off. J. Am. Coll. Gastroenterol. ACG* 113, 265–272. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.228>

Gichner, T., Lovecká, P., Kochánková, L., Macková, M., Demnerová, K., 2007. Monitoring toxicity, DNA damage, and somatic mutations in tobacco plants growing in soil heavily polluted with polychlorinated biphenyls. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.* 629, 1–6.

Gichner, T., Patková, Z., Száková, J., Demnerová, K., 2006. Toxicity and DNA damage in tobacco and potato plants growing on soil polluted with heavy metals. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 65, 420–426.

Gichner, T., Patková, Z., Száková, J., Demnerová, K., 2004. Cadmium induces DNA damage in tobacco roots, but no DNA damage, somatic mutations or homologous recombination in tobacco leaves. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.* 559, 49–57.

Golli-Bennour, E., Kouidhi, B., Bouslimi, A., Abid-Essefi, S., Hassen, W., Bacha, H., 2010. Cytotoxicity and genotoxicity induced by aflatoxin B1, ochratoxin A, and their combination in cultured Vero cells. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 24, 42–50. <https://doi.org/10.1002/jbt.20310>

Gower-Rousseau, C., Leroyer, A., Génin, M., Savoye, G., Sarter, H., Pariente, B., Turck, D., Fumery, M., 2019. Épidémiologie descriptive et évolution dans le temps et l'espace de l'incidence des maladies inflammatoires chroniques intestinales dans le nord-ouest de la France (1988-2014). *Bull. Epidémiologique Hebd.* 13, 228–36.

Gower-Rousseau, C., Vasseur, F., Fumery, M., Savoye, G., Salleron, J., Dauchet, L., Turck, D., Cortot, A., Peyrin-Biroulet, L., Colombel, J.F., 2013. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig. Liver Dis.* 45, 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.09.005>

Gupta, D., Huang, H., Corpas, F., 2013. Lead tolerance in plants: strategies for phytoremediation. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 20, 2150–2161.

Halstensen, A.S., Nordby, K.-C., Klemsdal, S.S., Elen, O., Clasen, P.-E., Eduard, W., 2006. Toxigenic *Fusarium* spp. as Determinants of Trichothecene Mycotoxins in Settled Grain Dust. *J. Occup. Environ. Hyg.* 3, 651–659. <https://doi.org/10.1080/15459620600987431>

Hat, K., Stöglehner, G., 2019. How Resilient is Growth? Resilience Assessment of Austrian Municipalities on the Basis of Census Data from 1971 to 2011. *Sustainability* 11, 1818. <https://doi.org/10.3390/su11061818>

HCSRP, 2021. Rapport relatif aux indicateurs composites en santé-environnement, sous la direction de F. Marano et D. Bley. Haut Conseil de la Santé Publique.

He, S., Yang, X., He, Z., Baligar, V.C., 2017. Morphological and Physiological Responses of Plants to Cadmium Toxicity: A Review. *Pedosphere* 27, 421–438. [https://doi.org/10.1016/S1002-0160\(17\)60339-4](https://doi.org/10.1016/S1002-0160(17)60339-4)

He, Y.X., Jiao, Z., Yang, J., 2018. Comprehensive evaluation of global clean energy development index based on the improved entropy method. *Ecol. Indic.* 88, 305–321. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2017.12.013>

Hermon-Taylor, J., Bull, T.J., Sheridan, J.M., Cheng, J., Stellakis, M.L., Sumar, N., 2000. Causation of Crohn's Disease by *Mycobacterium avium* Subspecies Paratuberculosis. *Can. J. Gastroenterol.* 14, 521–539. <https://doi.org/10.1155/2000/798305>

Hu, Z., Rao, K.R., 2009. Particulate air pollution and chronic ischemic heart disease in the eastern United States: a county level ecological study using satellite aerosol data. *Environ. Health* 8, 26. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-8-26>

Hurtado, P., Prieto, M., 2020. Contrasting Environmental Drivers Determine Biodiversity Patterns in Epiphytic Lichen Communities along a European Gradient 14.

IARC (Ed.), 2006. Inorganic and organic lead compounds, IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. ed, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

IARC, 1993a. Aflatoxins, in: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic; Risk of Chemicals to Humans. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, pp. 245–395.

IARC, 1993b. Cadmium and cadmium compounds. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 58, 119–237.

Ince, N.H., Dirilgen, N., Apikyan, I.G., Tezcanli, G., Üstün, B., 1999. Assessment of toxic interactions of heavy metals in binary mixtures: a statistical approach. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 36, 365–372. <https://doi.org/10.1007/PL00006607>

Jenks, G.F., 1967. The Data Model Concept in Statistical Mapping, Frenzel K. Rand McNally&Co. ed, International Yearbook of Cartography. Kirschbaum Verlag, Bonn, Germany.

Jin, Y., Wu, S., Zeng, Z., Fu, Z., 2017. Effects of environmental pollutants on gut microbiota. Environ. Pollut. 222, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.11.045>

Jomier, B., Lassarade, F., 2021. Rapport d'information fait au nom de la commission des affaires sociales sur les orientations et la gouvernance de la politique de santé environnementale (No. 479). Sénat, Paris, France.

Kachuri, L., Villeneuve, P.J., Parent, M.-É., Johnson, K.C., Harris, S.A., 2016. Workplace exposure to diesel and gasoline engine exhausts and the risk of colorectal cancer in Canadian men. Environ. Health Glob. Access Sci. Source Electron. Resour. 15, 1. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0088-1>

Kalfa, N., Paris, F., Philibert, P., et al., 2015. Is Hypospadias Associated with Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors? A French Collaborative Controlled Study of a Cohort of 300 Consecutive Children Without Genetic Defect. Eur. Urol. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.05.008>

Kaplan, G.G., Hubbard, J., Korzenik, J., Sands, B.E., Panaccione, R., Ghosh, S., Wheeler, A.J., Villeneuve, P.J., 2010. The Inflammatory Bowel Diseases and Ambient Air Pollution: A Novel Association. Off. J. Am. Coll. Gastroenterol. ACG 105, 2412–2419. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.252>

Kim, J., Park, S.-H., Do, K.H., Kim, D., Moon, Y., 2016. Interference with mutagenic aflatoxin B1-induced checkpoints through antagonistic action of ochratoxin A in intestinal cancer cells: a molecular explanation on potential risk of crosstalk between carcinogens. Oncotarget 7, 39627–39639. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8914>

Ko, Y., Butcher, R., Leong, R.W., 2014. Epidemiological studies of migration and environmental risk factors in the inflammatory bowel diseases. World J. Gastroenterol. 20, 1238–1247. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i5.1238>

Kortenkamp, A., Backhaus, T., Faust, M., 2009. State of the art report on mixture toxicity (No. 070307/2007/485103/ETU/D.1). European Union.

Kruis, W., Nguyen, G.P., 2016. Iron Deficiency, Zinc, Magnesium, Vitamin Deficiencies in Crohn's Disease: Substitute or Not? *Dig. Dis.* 34, 105–111. <https://doi.org/10.1159/000443012>

Kubiak, D., Osyczka, P., 2020. Non-forested vs forest environments: The effect of habitat conditions on host tree parameters and the occurrence of associated epiphytic lichens. *Fungal Ecol.* 47, 100957. <https://doi.org/10.1016/j.funeco.2020.100957>

Küpper, H., Andresen, E., 2016. Mechanisms of metal toxicity in plants. *Metallomics* 8, 269–285. <https://doi.org/10.1039/C5MT00244C>

Kutrowska, A., Małecka, A., Piechalak, A., Masiakowski, W., Hanć, A., Barańkiewicz, D., Andrzejewska, B., Zbierska, J., Tomaszewska, B., 2017. Effects of binary metal combinations on zinc, copper, cadmium and lead uptake and distribution in *Brassica juncea*. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 44, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.05.007>

Kuźma, Ł., Wańha, W., Kralisz, P., Kazmierski, M., Bachórzewska-Gajewska, H., Wojakowski, W., Dobrzycki, S., 2021. Impact of short-term air pollution exposure on acute coronary syndrome in two cohorts of industrial and non-industrial areas: A time series regression with 6,000,000 person-years of follow-up (ACS - Air Pollution Study). *Environ. Res.* 197, 111154. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111154>

Lanier, C., André, V., Séguin, V., Heutte, N., El Kaddoumi, A., Bouchart, V., Picquet, R., Garon, D., 2012. Recurrence of *Stachybotrys chartarum* during mycological and toxicological study of bioaerosols collected in a dairy cattle shed. *Ann. Agric. Environ. Med. AAEM* 19, 61–67.

Lanier, C., Bernard, F., Dumez, S., Leclercq, J., Lemièrre, S., Vandembulcke, F., Nesslany, F., Platel, A., Devred, I., Cuny, D., Deram, A., 2016. Combined effect of Cd and Pb spiked field soils on bioaccumulation, DNA damage, and peroxidase activities in *Trifolium repens*. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 23, 1755–1767. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5414-6>

Lanier, C., Bernard, F., Dumez, S., Leclercq-Dransart, J., Lemièrre, S., Vandembulcke, F., Nesslany, F., Platel, A., Devred, I., Hayet, A., Cuny, D., Deram, A., 2019a. Combined toxic effects and DNA damage to two plant species exposed to binary metal mixtures (Cd/Pb). *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 167, 278–287. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.10.010>

Lanier, C., Brousmiche, D., Deram, A., Frank, L., Genin, M., Ocelli, F., Cuny, D., 2020a. Characterization of the spatial heterogeneity of environmental and social inequalities in health: a spatialized approach to the resilience-vulnerability balance. *Environ. Risques Santé* 19, 250–256. <https://doi.org/10.1684/ers.2020.1451>

Lanier, C., Deram, A., Cuny, M.-A., Cuny, D., Ocelli, F., 2019b. Spatial analysis of environmental inequalities caused by multiple air pollutants: A cumulative impact screening method, applied to the north of France. *Ecol. Indic.* 99, 91–100. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2018.12.011>

Lanier, C., Garon, D., Heutte, N., Kientz, V., André, V., 2020b. Comparative toxigenicity and associated mutagenicity of *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus* group isolates collected from the agricultural environment. *Toxins* 12, 458. <https://doi.org/10.3390/toxins12070458>

Lanier, C., Heutte, N., Richard, E., Bouchart, V., Lebailly, P., Garon, D., 2009. Mycoflora and mycotoxin production in oilseed cakes during farm storage. *J. Agric. Food Chem.* 57, 1640–1645. <https://doi.org/10.1021/jf8031588>

Lanier, C., Manier, N., Cuny, D., Deram, A., 2015. The comet assay in higher terrestrial plant model: Review and evolutionary trends. *Environ. Pollut.* 207, 6–20. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.08.020>

Lanier, C., Richard, E., Heutte, N., Picquet, R., Bouchart, V., Garon, D., 2010. Airborne molds and mycotoxins associated with handling of corn silage and oilseed cakes in agricultural environment. *Atmos. Environ.* 44, 1980–1986. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2010.02.040>

Lauriot Dit Prevost, A., Genin, M., Occelli, F., Priso, R.-H., Besson, R., Lanier, C., Sharma, D., 2020. Spatial analysis of hypospadias cases in northern France: taking clinical data into account. *BMC Pediatr.* 20, 442. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02332-1>

Lavoie, J., Cloutier, Y., Lara, J., Marchand, G., 2007. Guide sur la protection respiratoire contre les bioaérosols, recommandations sur le choix et l'utilisation : substances chimiques et agents biologiques, IRSST. ed. Institut de recherche en santé et en sécurité du travail du Québec, Montréal.

Lelieveld, J., Klingmüller, K., Pozzer, A., Pöschl, U., Fnais, M., Daiber, A., Münzel, T., 2019. Cardiovascular disease burden from ambient air pollution in Europe reassessed using novel hazard ratio functions. *Eur. Heart J.* 40, 1590–1596. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz135>

Lelieveld, J., Pozzer, A., Pöschl, U., Fnais, M., Haines, A., Münzel, T., 2020. Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. *Cardiovasc. Res.* 116, 1910–1917. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa025>

Les cancers en France (édition 2017), 2018. , Les données. Institut national du cancer, Boulogne-Billancourt.

Li, H., Xing, L., Zhang, M., Wang, J., Zheng, N., 2018. The Toxic Effects of Aflatoxin B1 and Aflatoxin M1 on Kidney through Regulating L-Proline and Downstream Apoptosis. *BioMed Res. Int.* 2018, e9074861. <https://doi.org/10.1155/2018/9074861>

Li, L., Lin, G.-Z., Liu, H.-Z., Guo, Y., Ou, C.-Q., Chen, P.-Y., 2015. Can the Air Pollution Index be used to communicate the health risks of air pollution? *Environ. Pollut.* 205, 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.05.038>

Liberman, R.F., Getz, K.D., Heinke, D., Luke, B., Stern, J.E., Declercq, E.R., Chen, X., Lin, A.E., Anderka, M., 2017. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects: Effects of Subfertility and Multiple Births: Assisted Reproductive Technology and Birth Defects. *Birth Defects Res.* 109, 1144–1153. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1055>

Llop, E., Pinho, P., Ribeiro, M.C., Pereira, M.J., Branquinho, C., 2017. Traffic represents the main source of pollution in small Mediterranean urban areas as seen by lichen functional groups. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 24, 12016–12025. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-8598-0>

Lloyd-Jones, D.M., Lewis, C.E., Schreiner, P.J., Shikany, J.M., Sidney, S., Reis, J.P., 2021. The Coronary Artery Risk Development In Young Adults (CARDIA) Study: JACC Focus Seminar 8/8. *J. Am. Coll. Cardiol.* 78, 260–277. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.05.022>

López-Abente, G., García-Pérez, J., Fernández-Navarro, P., Boldo, E., Ramis, R., 2012. Colorectal cancer mortality and industrial pollution in Spain. *BMC Public Health* 12, 589. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-589>

Lucheta, F., Mossmann Koch, N., Käffer, M.I., Plangg Riegel, R., de Azevedo Martins, S.M., Schmitt, J.L., 2019. Lichens as indicators of environmental quality in southern Brazil: An integrative approach based on community composition and functional parameters. *Ecol. Indic.* 107, 105587. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2019.105587>

Mackenbach, J.P., Stronks, K., 2004. The development of a strategy for tackling health inequalities in the Netherlands. *Int. J. Equity Health* 3, 11. <https://doi.org/10.1186/1475-9276-3-11>

Maheswaran, R., Haining, R.P., Brindley, P., Law, J., Pearson, T., Fryers, P.R., Wise, S., Campbell, M.J., 2005. Outdoor air pollution, mortality, and hospital admissions from coronary heart disease in Sheffield, UK: a small-area level ecological study. *Eur. Heart J.* 26, 2543–2549. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi457>

Malik, T.A., 2015. Inflammatory Bowel Disease: : Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg. Clin. North Am.* 95, 1105–1122. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.07.006>

Manier, N., Brulle, F., Le Curieux, F., Vandenbulcke, F., Deram, A., 2012. Biomarker measurements in *Trifolium repens* and *Eisenia fetida* to assess the toxicity of soil contaminated with landfill leachate: A microcosm study. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 80, 339–348. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2012.04.002>

Manier, N., Deram, A., Le Curieux, F., Marzin, D., 2009. Comparison Between New Wild Plant *Trifolium repens* and *Vicia faba* on their Sensitivity in Detecting the Genotoxic Potential of Heavy Metal Solutions and Heavy Metal-Contaminated Soils. *Water. Air. Soil Pollut.* 202, 343–352. <https://doi.org/10.1007/s11270-009-9981-3>

Marmot, M.G., Wilkinson, R.G. (Eds.), 1999. Social determinants of health. Oxford University Press, Oxford ; New York.

Martin, F.L., Martinez, E.Z., Stopper, H., Garcia, S.B., Uyemura, S.A., Kannen, V., 2018. Increased exposure to pesticides and colon cancer: Early evidence in Brazil. *Chemosphere* 209, 623–631. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.06.118>

Martinelli, N., Olivieri, O., Girelli, D., 2013. Air particulate matter and cardiovascular disease: A narrative review. *Eur. J. Intern. Med.* 24, 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.04.001>

Mena, C., Sepúlveda, C., Fuentes, E., Ormazábal, Y., Palomo, I., 2018. Spatial analysis for the epidemiological study of cardiovascular diseases: A systematic literature search. *Geospatial Health* 13. <https://doi.org/10.4081/gh.2018.587>

Miller, J.E.D., Vilella, J., Stone, D., Hardman, A., 2020. Using lichen communities as indicators of forest stand age and conservation value. *For. Ecol. Manag.* 475, 118436. <https://doi.org/10.1016/j.foreco.2020.118436>

Mirsal, I.A., 2008. *Soil pollution*. Springer.

Mittler, R., Vanderauwera, S., Suzuki, N., Miller, G., Tognetti, V.B., Vandepoele, K., Gollery, M., Shulaev, V., Van Breusegem, F., 2011. ROS signaling: the new wave? *Trends Plant Sci.* 16, 300–309. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2011.03.007>

Montvydienė, D., Marčiulionienė, D., 2007. Assessment of Toxic Interaction of Metals in Binary Mixtures Using *Lepidium sativum* and *Spirodela polyrrhiza*. *Pol. J. Environ. Stud.* 16, 777–783.

Mutlu, E.A., Comba, I.Y., Cho, T., Engen, P.A., Yazıcı, C., Soberanes, S., Hamanaka, R.B., Niğdelioğlu, R., Meliton, A.Y., Ghio, A.J., Budinger, G.R.S., Mutlu, G.M., 2018. Inhalational exposure to particulate matter air pollution alters the composition of the gut microbiome. *Environ. Pollut.* 240, 817–830. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.04.130>

Nardo, M., Saisana, M., Saltelli, A., Tarantola, S., 2005. Tools for Composite Indicators Building (No. EUR 61682), Joint Research Centre European Commission. Institute for the Protection and Security of the Citizen Econometrics and Statistical Support to Antifraud Unit, Ispra Italy.

Nascimento, I., Carrage, S., 2007. Indicateurs Stratégiques de Développement Durable - Un Indice de Qualité de Vie et Bien-Être pour le Région Île de France.

Nieminen, S.M., Mäki-Paakkanen, J., Hirvonen, M.-R., Roponen, M., von Wright, A., 2002. Genotoxicity of gliotoxin, a secondary metabolite of *Aspergillus fumigatus*, in a battery of short-term test systems. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.* 520, 161–170. [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(02\)00202-4](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(02)00202-4)

Nouri, H., Anderson, S., Sutton, P., Beecham, S., Nagler, P., Jarchow, C.J., Roberts, D.A., 2017. NDVI, scale invariance and the modifiable areal unit problem: An assessment of vegetation in the Adelaide Parklands. *Sci. Total Environ.* 584–585, 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.01.130>

Oberdörster, G., Oberdörster, E., Oberdörster, J., 2005. Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles. *Environ. Health Perspect.* 113, 823–839. <https://doi.org/10.1289/ehp.7339>

Ocelli, F., Lanier, C., Cuny, D., Deram, A., Dumont, J., Amouyel, P., Montaye, M., Dauchet, L., Dallongeville, J., Genin, M., 2020. Exposure to multiple air pollutants and the incidence of coronary heart disease: A fine-scale geographic analysis. *Sci. Total Environ.* 714, 136608. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136608>

Omland, Ø., Hjort, C., Pedersen, O.F., Miller, M.R., Sigsgaard, T., 2011. New-onset asthma and the effect of environment and occupation among farming and nonfarming rural subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128, 761–765. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.06.006>

Oppliger, A., Duquenne, P., 2016. Chapter 8 - Highly Contaminated Workplaces, in: Viegas, C., Pinheiro, A.C., Sabino, R., Viegas, S., Brandão, J., Veríssimo, C. (Eds.), *Environmental Mycology in*

Public Health. Academic Press, Amsterdam, pp. 79–105. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411471-5.00008-9>

Osornio-Vargas, A., Bonner, J., Alfaro-Moreno, E., Martínez, L., García-Cuellar, Ponce-de-León Rosales, S., Miranda, J., Rosas, I., 2003. Proinflammatory and cytotoxic effects of Mexico City air pollution particulate matter in vitro are dependent on particle size and composition. *Environ. Health Perspect.* 111, 1289–1293. <https://doi.org/10.1289/ehp.5913>

Panagos, P., Van Liedekerke, M., Yigini, Y., Montanarella, L., 2013. Contaminated Sites in Europe: Review of the Current Situation Based on Data Collected through a European Network. *J. Environ. Public Health* 2013, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2013/158764>

Pannullo, F., Lee, D., Waclawski, E., Leyland, A.H., 2016. How robust are the estimated effects of air pollution on health? Accounting for model uncertainty using Bayesian model averaging. *Spat. Spatio-Temporal Epidemiol.* 18, 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.sste.2016.04.001>

Pascal, L., Pascal, M., Stempfelet, M., Gorla, S., Declercq, C., 2013. Ecological Study on Hospitalizations for Cancer, Cardiovascular, and Respiratory Diseases in the Industrial Area of Etang-de-Berre in the South of France. *J. Environ. Public Health* 2013, e328737. <https://doi.org/10.1155/2013/328737>

Pascal, M., Medina, S., 2012. Résumé des résultats du projet Aphekom 2008-2011. Des clefs pour mieux comprendre les impacts de la pollution atmosphérique urbaine sur la santé en Europe. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice (France).

Patino, J.E., Hong, A., Duque, J.C., Rahimi, K., Zapata, S., Lopera, V.M., 2021. Built environment and mortality risk from cardiovascular disease and diabetes in Medellín, Colombia: An ecological study. *Landsc. Urban Plan.* 213, 104126. <https://doi.org/10.1016/j.landurbplan.2021.104126>

Patterson, R., Panter, J., Vamos, E.P., Cummins, S., Millett, C., Laverly, A.A., 2020. Associations between commute mode and cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality, and cancer incidence, using linked Census data over 25 years in England and Wales: a cohort study. *Lancet Planet. Health* 4, e186–e194. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(20\)30079-6](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(20)30079-6)

Paulozzi, L.J., 1999. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ. Health Perspect.* 107, 6.

Pellissier, L., Oppliger, A., Hirzel, A.H., Savova-Bianchi, D., Mbayo, G., Mascher, F., Kellenberger, S., Niculita-Hirzel, H., 2016. Airborne and Grain Dust Fungal Community Compositions Are Shaped Regionally by Plant Genotypes and Farming Practices. *Appl. Environ. Microbiol.* 82, 2121–2131. <https://doi.org/10.1128/AEM.03336-15>

Peralta-Videoa, J.R., Gardea-Torresdey, J.L., Gomez, E., Tiemann, K.J., Parsons, J.G., Carrillo, G., 2002. Effect of mixed cadmium, copper, nickel and zinc at different pHs upon alfalfa growth and heavy metal uptake. *Environ. Pollut.* 119, 291–301. [https://doi.org/10.1016/S0269-7491\(02\)00105-7](https://doi.org/10.1016/S0269-7491(02)00105-7)

Pfister, H., Madec, L., Cann, P.L., Costet, N., Chouvet, M., Jouneau, S., Vernhet, L., 2018. Factors determining the exposure of dairy farmers to thoracic organic dust. *Environ. Res.* 165, 286–293. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.04.031>

Phua, L.C., Ng, H.W., Yeo, A.H.L., Chen, E., Lo, M.S.M., Cheah, P.Y., Chan, E.C.Y., Koh, P.K., Ho, H.K., 2015. Prevalence of KRAS, BRAF, PI3K and EGFR mutations among Asian patients with metastatic colorectal cancer. *Oncol. Lett.* 10, 2519–2526. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3560>

PNSE 1, 2004. 1e Plan National Santé Environnement 2004-2008. Gouvernement français : ministère de la santé et de la protection sociale ; ministère de l'écologie et du développement durable ; ministère de l'emploi, du travail et de la cohésion sociale ; ministère délégué à la recherche.

PNSE 2, 2009. 2e Plan National Santé Environnement 2010-14. Gouvernement français : ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de la mer ; ministère de la santé et des sports ; ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche ; ministère du travail, des relations sociales, de la famille, de la solidarité et de la ville.

PNSE 3, 2014. 3e Plan National Santé Environnement 2015-2019. Gouvernement français : ministère de la Transition Ecologique, Ministère des Solidarité et de la Santé.

PNSE 4, 2021. 4e Plan National Santé Environnement - Un environnement, une santé 2021-2025. Gouvernement français : ministère de la Transition Ecologique, Ministère des Solidarité et de la Santé.

Pornet, C., Delpierre, C., Dejardin, O., Grosclaude, P., Launay, L., Guittet, L., Lang, T., Launoy, G., 2012. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J. Epidemiol. Community Health* 66, 982–989. <https://doi.org/10.1136/jech-2011-200311>

Pourrut, B., Shahid, M., Dumat, C., Winterton, P., Pinelli, E., 2011. Lead Uptake, Toxicity, and Detoxification in Plants, in: Whitacre, D.M. (Ed.), *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 213, Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. Springer New York, New York, NY, pp. 113–136. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9860-6\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9860-6_4)

Qi, J., Liu, H., Liu, X., Zhang, Y., 2019. Spatiotemporal evolution analysis of time-series land use change using self-organizing map to examine the zoning and scale effects. *Comput. Environ. Urban Syst.* 76, 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.compenvurbsys.2019.03.002>

Qian, M., Wu, H., Wang, J., Zhang, H., Zhang, Z., Zhang, Y., Lin, H., Ma, J., 2016. Occurrence of trace elements and antibiotics in manure-based fertilizers from the Zhejiang Province of China. *Sci. Total Environ.* 559, 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.123>

Ramirez-Rubio, O., Daher, C., Fanjul, G., Gascon, M., Mueller, N., Pajín, L., Plasencia, A., Rojas-Rueda, D., Thondoo, M., Nieuwenhuijsen, M.J., 2019. Urban health: an example of a “health in all policies” approach in the context of SDGs implementation. *Glob. Health* 15, 87. <https://doi.org/10.1186/s12992-019-0529-z>

Reboux, G., Piarroux, R., Mauny, F., Madroszyk, A., Millon, L., Bardonnnet, K., Dalphin, J.-C., 2001. Role of Molds in Farmer's Lung Disease in Eastern France. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163, 1534–1539. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2006077>

Rey, G., Jouglu, E., Fouillet, A., Hémon, D., 2009. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree

of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 9. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-33>

Richard, E., Heutte, N., Sage, L., Pottier, D., Bouchart, V., Lebailly, P., Garon, D., 2007. Toxigenic fungi and mycotoxins in mature corn silage. *Food Chem. Toxicol.* 45, 2420–2425. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.06.018>

Rider, C.V., Simmons, J.E., 2018. Chemical mixtures and combined chemical and nonchemical stressors exposure, toxicity, analysis, and risk. Springer, Cham.

Rocha, B., Pinho, P., Vieira, J., Branquinho, C., Matos, P., 2019. Testing the Poleotolerance Lichen Response Trait as an Indicator of Anthropogenic Disturbance in an Urban Environment 16.

Rorat, A., Lanier, C., Cuny, D., Deram, A., Canivet, L., 2020a. Exposition aux particules atmosphériques : lien entre caractérisation physicochimique et impact sur la santé (No. 18-0677/1A). RECORD.

Rorat, A., Lanier, C., Cuny, D., Deram, A., Canivet, L., 2020b. Méthodes de prélèvements et techniques de caractérisations des particules (No. 18-0677/1B). RECORD.

Rorat, A., Lanier, C., Gorge, H., Jaeg, J.-P., Cuny, D., Deram, A., Canivet, L., 2021. Perspectives on particle-related health risk assessment. *Environ. Risques Santé* 20, 389–394. <https://doi.org/10.1684/ers.2021.1571>

Sabater-Vilar, M., Nijmeijer, S., Fink-Gremmels, J., 2003. Genotoxicity Assessment of Five Tremorgenic Mycotoxins (Fumitremorgen B, Paxilline, Penitrem A, Verruculogen, and Verrucosidin) Produced by Molds Isolated from Fermented Meats. *J. Food Prot.* 66, 2123–2129. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-66.11.2123>

Sabe, V.T., Basson, A.R., Jordaan, E., Mazinu, M., 2017. The association between environmental exposures during childhood and the subsequent development of Crohn's disease: A score analysis approach. *PLOS ONE* 12, e0171742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171742>

Saib, M.-S., Caudeville, J., Beauchamp, M., Carré, F., Ganry, O., Trugeon, A., Cicolella, A., 2015. Building spatial composite indicators to analyze environmental health inequalities on a regional scale. *Environ. Health* 14, 68. <https://doi.org/10.1186/s12940-015-0054-3>

Said, B., Ross, M.K., Hamade, A.K., Matsumoto, D.C., Shank, R.C., 1999. DNA-damaging effects of genotoxins in mixture: nonadditive effects of aflatoxin B1 and N-acetylaminofluorene on their mutagenicity in *Salmonella typhimurium*. *Toxicol. Sci.* 52, 226–231. <https://doi.org/10.1093/toxsci/52.2.226>

Salmivaara, A., Porkka, M., Kummu, M., Keskinen, M., Guillaume, J., Varis, O., 2015. Exploring the Modifiable Areal Unit Problem in Spatial Water Assessments: A Case of Water Shortage in Monsoon Asia. *Water* 7, 898–917. <https://doi.org/10.3390/w7030898>

Sarmah, A.K., Meyer, M.T., Boxall, A.B.A., 2006. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere* 65, 725–759. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.03.026>

Scarborough, P., Allender, S., Rayner, M., Goldacre, M., 2012. Contribution of Climate and Air Pollution to Variation in Coronary Heart Disease Mortality Rates in England. *PLoS ONE* 7, e32787. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032787>

Séguin, V., Garon, D., Lemauiel-Lavenant, S., Lanier, C., Bouchart, V., Gallard, Y., Blanchet, B., Diquélou, S., Personeni, E., Ourry, A., 2012. How to improve the hygienic quality of forages for horse feeding. *J. Sci. Food Agric.* 92, 975–986. <https://doi.org/10.1002/jsfa.4680>

Seksik, P., 2010. Gut microbiota and IBD. *Gastroentérologie Clin. Biol.* 34, S44–S51. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70020-8](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70020-8)

Sharma, P., Dubey, R.S., 2005. Lead toxicity in plants. *Braz. J. Plant Physiol.* 17, 35–52.

Shaya, G.E., Leucker, T.M., Jones, S.R., Martin, S.S., Toth, P.P., 2021. Coronary heart disease risk: Low-density lipoprotein and beyond. *Trends Cardiovasc. Med.* <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.04.002>

Sigsgaard, T., Basinas, I., Doekes, G., de Blay, F., Folletti, I., Heederik, D., Lipinska-Ojrzanowska, A., Nowak, D., Olivieri, M., Quirce, S., Raulf, M., Sastre, J., Schlünssen, V., Walusiak-Skorupa, J., Siracusa, A., 2020. Respiratory diseases and allergy in farmers working with livestock: a EAACI position paper. *Clin. Transl. Allergy* 10, 29. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00334-x>

Simkhovich, B.Z., Kleinman, M.T., Kloner, R.A., 2008. Air Pollution and Cardiovascular Injury: Epidemiology, Toxicology, and Mechanisms. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52, 719–726. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.029>

Simon, X., Duquenne, P., 2014. Assessment of Workers' Exposure to Bioaerosols in a French Cheese Factory. *Ann. Occup. Hyg.* 58, 677–692. <https://doi.org/10.1093/annhyg/meu027>

Snodgrass, W.T., Bush, N.C., 2016. Hypospadias, in: *Campbell Walsh Urology*. Elsevier.

Soumagne, T., Degano, B., Guillien, A., Annesi-Maesano, I., Andujar, P., Hue, S., Adotevi, O., Jouneau, S., Botebol, M., Laplante, J.-J., Roche, N., Dalphin, J.-C., 2020. Characterization of chronic obstructive pulmonary disease in dairy farmers. *Environ. Res.* 188, 109847. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109847>

Srivastava, R.K., Pandey, P., Rajpoot, R., Rani, A., Dubey, R.S., 2014. Cadmium and lead interactive effects on oxidative stress and antioxidative responses in rice seedlings. *Protoplasma* 251, 1047–1065.

Stanaway, J.D., Afshin, A., Gakidou, E., et al., 2018. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 392, 1923–1994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32225-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32225-6)

Stanimirovic, Z., Stevanovic, J., Bajic, V., Radovic, I., 2007. Evaluation of genotoxic effects of fumagillin by cytogenetic tests in vivo. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.* 628, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.09.014>

Stevanovic, J., Stanimirovic, Z., Radakovic, M., Stojic, V., 2008. In vitro evaluation of the clastogenicity of fumagillin. *Environ. Mol. Mutagen.* 49, 594–601. <https://doi.org/10.1002/em.20409>

Straumfors, A., Mundra, S., Foss, O.A.H., Mollerup, S.K., Kauserud, H., 2021. The airborne mycobiome and associations with mycotoxins and inflammatory markers in the Norwegian grain industry. *Sci. Rep.* 11, 9357. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88252-1>

Sui, Q., Cao, X., Lu, S., Zhao, W., Qiu, Z., Yu, G., 2015. Occurrence, sources and fate of pharmaceuticals and personal care products in the groundwater: A review. *Emerg. Contam.* 1, 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2015.07.001>

SUVA, 2021. Valeurs limites d'exposition aux postes de travail (No. 1903.f). Caisse nationale suisse d'assurance en cas d'accidents, Lucerne, Suisse.

Tenailleau, Q.M., Lanier, C., Gower-Rousseau, C., Cuny, D., Deram, A., Occelli, F., 2020. Crohn's disease and environmental contamination: Current challenges and perspectives in exposure evaluation. *Environ. Pollut.* 263, 114599. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114599>

Theumer, M.G., Cánepa, M.C., López, A.G., Mary, V.S., Dambolena, J.S., Rubinstein, H.R., 2010. Subchronic mycotoxicoses in Wistar rats: Assessment of the in vivo and in vitro genotoxicity induced by fumonisins and aflatoxin B1, and oxidative stress biomarkers status. *Toxicology* 268, 104–110. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.12.007>

Theumer, M.G., López, A.G., Aoki, M.P., Cánepa, M.C., Rubinstein, H.R., 2008. Subchronic mycotoxicoses in rats. Histopathological changes and modulation of the sphinganine to sphingosine (Sa/So) ratio imbalance induced by *Fusarium verticillioides* culture material, due to the coexistence of aflatoxin B1 in the diet. *Food Chem. Toxicol.* 46, 967–977. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.10.041>

Timm, S., Svanes, C., Janson, C., Sigsgaard, T., Johannessen, A., Gislason, T., Jogi, R., Omenaas, E., Forsberg, B., Torén, K., Holm, M., Bråbäck, L., Schlünssen, V., 2014. Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe. *Eur. J. Epidemiol.* 29, 429–437. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9922-3>

Townsend, N., Wilson, L., Bhatnagar, P., Wickramasinghe, K., Rayner, M., Nichols, M., 2016. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur. Heart J.* 37, 3232–3245. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw334>

Turpin, A., Genin, M., Hebbar, M., Occelli, F., Lanier, C., Vasseur, F., Descarpentries, C., Pannier, D., Ploquin, A., 2019. Spatial heterogeneity of KRAS mutations in colorectal cancers in northern France. *Cancer Manag. Res.* Volume 11, 8337–8344. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S211119>

Tysk, C., Lindberg, E., Järnerot, G., Flodérus-Myrhed, B., 1988. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 29, 990–996. <https://doi.org/10.1136/gut.29.7.990>

Uka, V., Moore, G.G., Arroyo-Manzanares, N., Nebija, D., De Saeger, S., Diana Di Mavungu, J., 2019. Secondary Metabolite Dereplication and Phylogenetic Analysis Identify Various Emerging

Mycotoxins and Reveal the High Intra-Species Diversity in *Aspergillus flavus*. *Front. Microbiol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00667>

Vaccarino, V., Bremner, J.D., 2017. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women. *Neurosci. Biobehav. Rev., Stress, Behavior and the Heart* 74, 297–309. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.023>

Veroniki, A.A., Cogo, E., Rios, P., Straus, S.E., Finkelstein, Y., Kealey, R., Reynen, E., Soobiah, C., Thavorn, K., Hutton, B., Hemmelgarn, B.R., Yazdi, F., D'Souza, J., MacDonald, H., Tricco, A.C., 2017. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med.* 15. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0845-1>

Wagner, A., Arveiler, D., Ruidavets, J.B., Bingham, A., Montaye, M., Ferrières, J., Dallongeville, J., Haas, B., Ducimetière, P., 2014. Gender- and age-specific trends in coronary heart disease mortality in France from 2000 to 2007: results from the MONICA registers. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 21, 117–122. <https://doi.org/10.1177/2047487312452967>

Wang, B., Lin, C., Zhang, X., Duan, X., Xu, D., Cheng, H., Wang, Q., Liu, X., Ma, Jin, Ma, Junwei, Wu, F., 2018. A soil ingestion pilot study for teenage children in China. *Chemosphere* 202, 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.03.067>

Wang, Y., Di, Q., 2020. Modifiable areal unit problem and environmental factors of COVID-19 outbreak. *Sci. Total Environ.* 740, 139984. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139984>

White, P.A., Claxton, L.D., 2004. Mutagens in contaminated soil: a review. *Mutat. Res. Mutat. Res.* 567, 227–345.

WHO, 2020. The top 10 causes of death. World Health Organization. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

WHO, 2019. Environmental health inequalities in Europe - Second assessment report. World Health Organization, Copenhagen.

WHO, 2014a. Health in all policies: Helsinki statement, framework for country action, Global Conference on Health Promotion. ed. World Health Organization, Finland.

WHO, 2014b. Soixante-septième assemblée mondiale de la santé. Contribuer au développement économique et social : une action intersectorielle durable pour améliorer la santé et l'équité en santé (No. WHA67/2014/REC/1). World Health Organization, Genève.

WHO (Ed.), 2010. Hidden cities: unmasking and overcoming health inequities in urban settings, World Health Organization and United Nations Human Settlements Programme. ed. World Health Organization ; UN-HABITAT, Kobe, Japan.

WHO, 1994. Déclaration d' Helsinki sur l'action pour l'environnement et la santé en Europe : deuxième Conférence européenne sur l'environnement et la santé (Technical documents No. EUR/ICP/CEH 212). WHO Regional Office for Europe & European Conference on Environment and Health, Helsinki.

Wierzbicka, M.H., Przedpetska, E., Ruzik, R., Ouerdane, L., Połec-Pawlak, K., Jarosz, M., Szpunar, J., Szakiel, A., 2007. Comparison of the toxicity and distribution of cadmium and lead in plant cells. *Protoplasma* 231, 99. <https://doi.org/10.1007/s00709-006-0227-6>

Wong, J.J., Hsieh, D.P., 1976. Mutagenicity of aflatoxins related to their metabolism and carcinogenic potential. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 73, 2241–2244. <https://doi.org/10.1073/pnas.73.7.2241>

Xing, Q., Wu, M., Chen, R., Liang, G., Duan, H., Li, S., Wang, Y., Wang, L., An, C., Qin, G., Sang, N., 2021. Comparative studies on regional variations in PM2.5 in the induction of myocardial hypertrophy in mice. *Sci. Total Environ.* 775, 145179. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145179>

Zaidi, A., Wani, P.A., Khan, M.S. (Eds.), 2012. Toxicity of heavy metals to legumes and bioremediation. Springer, New York.

## Résumé

---

Selon la définition proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1994 lors de la conférence d'Helsinki, « *la santé environnementale comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement* ». Le poids de chaque déterminant de santé et les modalités d'interaction sont encore mal connus et semblent par ailleurs dépendre fortement du contexte. Cette hétérogénéité spatiale et temporelle induit des différences systématiques, évitables et importantes dans le domaine de la santé, appelées inégalités de santé. Si les volets socio-économiques et comportementaux tendent à être bien documentés en France, la composante environnementale des inégalités de santé doit être davantage caractérisée. Parfois considérées de manière indépendante dans une volonté d'approfondissement thématique, les inégalités environnementales et les inégalités sociales ne peuvent cependant pas être considérées comme autonomes les unes par rapport aux autres. Les inégalités environnementales et les inégalités sociales peuvent se cumuler.

Dans ce contexte, mes travaux de recherche ont pour thématique centrale, la caractérisation des inégalités environnementales et sociales de santé (IESS) et la détermination des facteurs qui y concourent. Décrire, analyser et comprendre les liens entre les IESS et différents déterminants de santé, qu'ils soient d'ordre environnemental, socio-économique, démographique, géographique, organisationnel ou liés aux politiques publiques, rend nécessaire la mise en œuvre d'approches multidisciplinaires complexes. Trois axes de recherche interdépendants ont structuré mes projets de recherche dans le but d'améliorer la caractérisation des déterminants de santé et la compréhension de leurs interactions. Le premier axe s'intéresse à la caractérisation des mélanges complexes de dangers environnementaux, biologiques (moisissures et mycotoxines) et chimiques (métaux, poussières), auxquels sont exposés les populations. Le deuxième axe a pour ambition l'optimisation de l'interopérabilité des données disponibles dans une approche territorialisée des IESS. Le troisième axe est centré sur la caractérisation du lien entre les déterminants de santé et la survenue de maladies, telles que les maladies coronariennes.

L'indispensable caractérisation multidimensionnelle des territoires appelle à intégrer davantage d'interdisciplinarité au service des problématiques de santé environnementale. Mes futurs travaux s'attacheront à rendre plus robuste la relation entre les caractéristiques territoriales, leur évolution temporelle et la survenue de maladies liées à une exposition chronique. L'amélioration des outils diagnostiques est primordiale afin notamment d'obtenir un suivi dans le temps des indices composites développés notamment dans le cadre des thèses que je co-encadre. L'enjeu est également prospectif, en développant des outils d'aide à la décision pour accompagner des projets d'amélioration de la santé publique.