

# LES CAHIERS

ESPACE, ENVIRONNEMENT, RISQUES  
ET RESILIENCE



*Mini cerveau humain (organoïde cérébrale à J25, 600  $\mu$ m) – Cliché issu du projet NEUROPOL porté par  
O. Khalfallah et G. Cinquanta – IPMC*

N°1 | JANVIER 2024



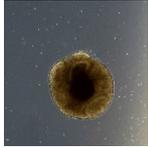


L'Académie *Espace, Environnement, Risques et Résilience* s'intéresse aux aléas, aux risques naturels et anthropiques. Il s'agit d'en comprendre les processus, d'en caractériser la diversité, les interconnexions et d'en définir les impacts sociaux-environnementaux. Nous souhaitons ainsi contribuer à développer des actions assurant le bien-être durable de nos sociétés, de nos environnements et, plus généralement, de nos écosystèmes. Les projets fédérés et soutenus par l'Académie sont donc par nature transdisciplinaires, car ils doivent répondre à des questions complexes sur des objets complexes dans leur forme et dans leur diversité.

Le premier numéro de ces *Cahiers Espace, Environnement, Risques et Résilience* aborde la question du risque dans des domaines aussi divers que l'énergie, la santé humaine et l'agriculture, avec comme point commun le risque envers nos sociétés humaines et leur fonctionnement. Alors que les questionnements sur l'avènement de sociétés plus durables est au cœur des débats actuels, la notion de risque est elle aussi sous-jacente à des discussions dont la sphère publique s'est souvent emparée. Nous pensons que l'approche transdisciplinaire est un outil nécessaire pour explorer ces questions par nature complexes et ouvertes sur des choix de société qui restent à définir ou à ajuster. Et c'est par la recherche collaborative telle que développée à l'Académie que nous contribuerons à y apporter un éclairage complémentaire. Les universités jouent un rôle essentiel dans cet apport de connaissances, car elles accueillent la recherche et permettent l'échange. C'est ainsi dans l'objectif de vous faire partager les fruits de cette recherche collaborative, soutenue par notre Académie, que les *Cahiers* ont été conçus.

Ce premier numéro aborde les deux thèmes du risque énergétique et du risque sur la santé humaine dans nos sociétés industrialisées. Il se compose de quatre communications :

- « COP climat, quelles options énergétiques ? : le cas du nucléaire (le point de vue d'un observateur) »,
- « NR2P3 Nuclear Risk and Radio-isotopes, from Public Perception to new Policies » (« Risque nucléaire et radio-isotopes, de la perception publique aux nouvelles politiques publiques »),
- « Risques pour la santé et l'environnement liés à l'utilisation des insecticides microbiens à base de *Bacillus thuringiensis* »,
- « Déterminer les mécanismes par lesquels les perturbateurs endocriniens altèrent le développement neurologique en utilisant des organoïdes de cerveau humain, ou "mini-cerveaux" ».



## **COP climat, quelles options énergétiques ? : le cas du nucléaire (le point de vue d'un observateur)**

Christophe Den Auwer<sup>1</sup>, Philippe Moisy<sup>2</sup>, Xavier Doligez<sup>3</sup>, Annick Billebaud<sup>4</sup>, Sara-Anne Comel<sup>5</sup>.

1 : Université Côte d'Azur, ICN, CNRS, 06100 Nice

2 : Société Chimique de France, Division Transverse Energie, 75006 Paris

3 : Université Paris Saclay, IJCLab, CNRS - IN2P3, 91405 Orsay

4 : Univ. Grenoble Alpes, CNRS, Grenoble INP\*, LPSC-IN2P3, 38000 Grenoble, France

\* *Institute of Engineering Univ. Grenoble Alpes*

5 : Université Côte d'Azur, Europe et Relations Internationales, 06100 Nice

5 Décembre 2023.

A l'heure de la COP28 à Dubaï (EAU), rappelons que la convention-cadre des Nations Unies sur les changements climatiques (CCNUCC, en anglais United Nations Framework Convention on Climate Change, UNFCCC) est créée en 1992. La mise en place de la COP1 suit de peu cette initiative en mars 1995 à Berlin. Deux ans après avait lieu la signature du protocole de Kyoto.<sup>1</sup>

Les COP (Conférence des Parties, en anglais Conference of the Parties), sont au nombre de trois : la COP biodiversité, la COP sur la lutte contre la désertification et la COP sur les changements climatiques. Elles rythment l'agenda du dossier de la transition environnementale annuellement chaque automne. De toutes les COP des Nations Unies, la COP climat rassemble le plus d'acteurs et reste, à date, la plus connue du public. La COP28 se déroule actuellement à Dubaï (EAU) après les éditions de 2021 à Glasgow, de 2022 à Sharm el Sheikh, et les années perturbées 2017 – 2020 (retrait des USA de l'accord de Paris en 2017, annulation au Chili en 2019 et pandémie en 2020). C'est en 2015, lors de la COP21 qu'un tournant s'opère avec l'adoption de l'Accord de Paris. L'accord de Paris (adopté par les 196 parties représentées) vise à intensifier les actions et les investissements nécessaires pour un avenir à faible émission de carbone. Son objectif peut être formulé selon la double injonction de : poursuivre les efforts actuels pour limiter l'augmentation de la température à 1,5 degré Celsius d'ici 2050 et par ailleurs maintenir l'augmentation de la température mondiale au cours de ce siècle bien en dessous de 2 degrés Celsius par rapport aux niveaux préindustriels.

Cet article est le fruit d'une synthèse de deux sessions d'observation et de contribution aux deux dernières COP, la COP 26 (2021, Glasgow) et 27 (2022, Sharm el Sheikh) et d'une réflexion sur les stratégies actuellement en discussion concernant la place du nucléaire dans un futur de mix énergétique. Cette réflexion répond aux enjeux liés à l'Objectif du Développement Durable 7<sup>2</sup> qui repose notamment sur le constat qu'à date, les sources renouvelables fournissent approximativement 30 % de la consommation d'énergie en matière d'électricité, mais que des limites subsistent dans d'autres secteurs, y

<sup>1</sup> Kyoto Protocol to the United Nation Framework Convention on Climate Change. Kyoto, 11/12/1997.

<sup>2</sup> <https://www.un.org/sustainabledevelopment/fr/objectifs-de-developpement-durable/>

compris le secteur du transport. Il ne s'agit pas ici de faire le plaidoyer d'une solution énergétique (notamment nucléaire) parmi les autres mais plutôt de mettre en miroir les données projetées par les derniers rapports du GIEC et qui sont au centre des discussions des COP et les stratégies proposées à différents niveaux (états, organisations mondiales) concernant plus spécifiquement la place de l'option nucléaire. L'importance du débat sur l'option nucléaire, comme faisant partie des stratégies nécessaires au respect de l'accord de Paris, s'est traduite au cours des dernières COPs par la présence de L'AIEA (Agence Internationale de l'Energie Atomique) dans la zone dite « bleue »<sup>3</sup> de la COP26 avec sa plateforme de discussion #Atoms4Climate et ce dans la continuité de la publication de son rapport 2021 *Nuclear Science and Technology for Climate Adaptation and Resilience*.<sup>4</sup> A la COP27, l'AIEA était à nouveau présente, IAEA@COP27.<sup>5</sup> A titre de complément, le pavillon GWEC (Global Wind Energy Council) était également présent à la COP27 pour présenter son manifeste sur l'urgence de déploiement des énergies solaire et éolienne.<sup>6</sup> Outre la présence institutionnelle du Pavillon de l'AIEA, la COP27 a également accueilli le Pavillon Associatif *Nuclear4Climate* animé par les réseaux jeunesse International Youth Nuclear Congress, European Nuclear Society - Young Generation Network et la SFEN (Société Française d'Energie Nucléaire). Enfin, la question du nucléaire a également été abordée au cours de plusieurs événements organisés par les Pavillons des Etats membres à l'image du Pavillon France qui a organisé une table-ronde sur le thème « Déployer à grande échelle des énergies bas carbone : focus sur le nucléaire et l'hydrogène » qui a réuni l'International Energy Agency (IEA), la SFEN et VINCI.<sup>7</sup>

### Une mission d'observation aux COP26 et 27

L'accréditation en qualité d'observateur qui donne accès aux zones bleues et vertes (qui ne nécessite pas d'accréditation) de la COP climat permet de s'informer et d'interagir sur les actions en cours, les initiatives, les réflexions menées par les états, partenaires, organisations ou associations présents dans cet espace de la COP sous forme de représentations. Les représentations de la zone bleue (ou « pavillons accrédités ») sont des forums de discussion qui visent à promouvoir, partager ou débattre certaines stratégies, à présenter la diversité des initiatives et solutions scientifiques, technologiques ou politiques à toutes les échelles envisagées. Plus encore, ces forums de discussion se veulent force de proposition pour influencer les négociations et s'assurer que les décisions adoptées font écho aux besoins réels des territoires et de ses habitants.

Pour replacer les thématiques abordées dans un panorama global, il convient dans un premier temps de poser quelques chiffres très généraux.

En 2021, la population mondiale rapportée par les Nations Unies était de 7 877 millions, avec une projection autour de 10 500 millions sur la période 2080-90 (ce qui pourrait constituer un maximum). En regard de cette évolution de la démographie mondiale, l'entrée dans ce que certains auteurs ont nommé la période anthropocène<sup>8</sup> (depuis 1784, date de l'invention de la machine à vapeur par J. Watt) représente le début d'une trajectoire très rapide du système terrestre, induite par l'homme, et qui s'éloigne du cycle limite glaciaire-interglaciaire.<sup>9</sup> Selon les travaux du GIEC (Groupe d'experts

<sup>3</sup> All of the official sessions, meetings, side events and press conferences are taking place in the “blue zone”, the formal conference and negotiation space managed by UN Climate Change. Only Party delegations, Heads of State, admitted observers and the accredited press can enter the blue zone.

<sup>4</sup> IAEA, Nuclear Science and Technology for Climate Adaptation and Resilience, A Reference Document, IAEA, Vienna, (2021)

<sup>5</sup> <https://www.iaea.org/topics/climate-change/the-iaea-and-cop/cop27>, consulté 11/2023

<sup>6</sup> <https://gwec.net/gwec-cop27-hub/>, consulté 11/2023

<sup>7</sup> Pavillon France COP27, 15/11/2022, <https://www.ecologie.gouv.fr/cop27-france>, consulté 11/2023.

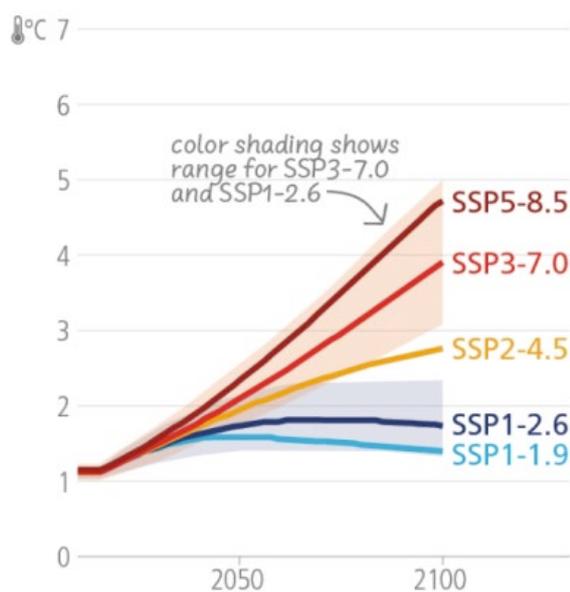
<sup>8</sup> P. J. Crutzen, Nature 415:23, 2002

<sup>9</sup> W. Teffen et al. PNAS, 115, 8252, 2018

Intergouvernemental sur l'Evolution du Climat, IPCC en anglais) la température moyenne à la surface de la terre sur la période 2011-2020 est supérieure de 1,1°C à la période de référence sur 1850-1900 et sur cette même période de référence, la concentration de GES (CO<sub>2</sub>) est passée de moins de 300 ppm en 1850 à 410 ppm en 2019.<sup>10</sup> Dans ce même rapport, il est estimé que la part de l'influence humaine sur cette évolution est totale.

L'Accord de Paris demande notamment de réduire considérablement les émissions mondiales de gaz à effet de serre afin de limiter l'augmentation de la température mondiale à 2 degrés Celsius au cours de ce siècle (voir ci-avant). Il prévoit de revoir les engagements des parties tous les 5 ans et de fournir un financement aux pays en développement pour limiter le changement climatique, renforcer la résilience et améliorer les capacités d'adaptation aux effets du climat. Notons que la COP27 s'est clôturée sur un accord historique visant justement à financer les pertes et préjudices avec la création d'un fonds et de dispositions de financement nécessaires pour les pays vulnérables confrontés à des catastrophes climatiques, et son inscription à l'ordre du jour permanent.

Le GIEC estime que les émissions mondiales de GES d'ici à 2030, en prenant en compte la mise en œuvre des Contributions Nationales Déterminées annoncées avant la COP26 (Glasgow 2021), seraient probablement responsables d'un réchauffement supérieur à 1,5°C au cours du 21ème siècle et rendraient plus difficile la limitation du réchauffement en deçà de 2°C au cours du siècle. En 2019, les concentrations atmosphériques de CO<sub>2</sub> ont atteint 410 ppm, celles de CH<sub>4</sub> 1 866 ppb et celles d'oxyde nitreux 332 ppb. Depuis 1750, l'augmentation des concentrations en CO<sub>2</sub> (47 %) et en CH<sub>4</sub> (156 %) dépasse largement les taux de changements naturels plurimillénaires observés entre les périodes



glaciaires et interglaciaires au cours des 800 000 dernières années au moins. Les projections futures (2021-2100) de l'évolution de la température à la surface de la terre ont été présentées dans le rapport de 2023 du GIEC pour 5 scénarios (Shared Socio-economic Pathways) d'émissions de GES très faibles, faibles, intermédiaires, élevées et très élevées. Les deux scénarios de grande (SSP3-7.0) et très grande (SSP5-8.5) émission de CO<sub>2</sub> prévoient des émissions qui doublent d'ici à 2100 et 2050 respectivement. Le scénario intermédiaire (SSP2-4.5) simule une émission de CO<sub>2</sub> égale au niveau actuel jusque vers le milieu du siècle. Enfin les deux scénarios les plus restrictifs (SSP1-1.9 et SSP1-2.6) ont des émissions de CO<sub>2</sub> qui déclinent à un bilan nul (l'option *NetZero* pour 2050 ou 2070, respectivement), suivi d'émissions négatives à différents niveaux (Figure 1).<sup>11</sup>

Figure 1 : Temperature for SSP-based scenarios over the XXI<sup>th</sup> century. © IPCC AR6 SYR Synthesis Report (long report), 2023.

Il est à noter que seuls les scénarios SSP1-1.9 et SSP1-2.6 permettent de rester en deçà d'une augmentation de la température de 2°C au cours du siècle et seul le scénario le plus restrictif répond pleinement aux exigences de l'accord de Paris.

<sup>10</sup> IPCC AR6 Synthesis Report (long report), 2023

<sup>11</sup> IPCC AR6 Synthesis Report (long report), 2023

Face à ce constat, de très nombreux acteurs du climat avancent la nécessité d'adopter des stratégies de décarbonation.<sup>12</sup> Ce terme renvoie à de très nombreuses facettes de l'activité industrielle et sociétale d'un pays (industrie, transports, chauffage individuel et collectif, agriculture). Parmi ces postes d'activité, le besoin en énergie est un prérequis à toute activité humaine. Le scénario *NetZero* d'ici 2050 est un scénario normatif de l'IEA qui montre une voie possible à suivre pour que le secteur mondial de l'énergie parvienne à des émissions nettes nulles de CO<sub>2</sub> d'ici à 2050, les pays à économies avancées<sup>13</sup> parvenant à des émissions nettes nulles avant les autres.<sup>14</sup> Selon ce scénario l'utilisation globale des véhicules électriques doit être multipliée par 6 d'ici à 2030, les énergies renouvelables doivent couvrir 60% de la production électrique (30% aujourd'hui) et la demande en électricité passe d'environ 20% de l'énergie finale consommée aujourd'hui à 30% (voir ci-dessous).<sup>15</sup> On voit donc que la production électrique représente un enjeu clé (mais pas unique) des stratégies énergétiques mondiales.

### Les options mettant en jeu un mix nucléaire

Dans ce contexte, l'AIEA a présenté à la COP26 de Glasgow une stratégie pour atteindre les objectifs du scénario *NetZero*.<sup>16</sup>

Quelques chiffres permettent de dresser un panorama global des différents pôles énergétiques mondiaux. Précisons tout d'abord qu'il convient de différencier l'énergie primaire de l'énergie finale consommée (dont l'électricité). Les combustibles fossiles représentent toujours (en 2022) 70-80% de la source d'énergie primaire totale utilisée, bien que ce chiffre soit en légère baisse.<sup>17</sup> En 2021, le pétrole représente environ 30% des sources d'énergie primaire (le charbon 26%, le gaz 23%) et l'énergie nucléaire se situe autour de 5%. En 2021, 19,5% de l'énergie finale consommée est électrique. Dans le scénario *NetZero*, discuté ici, la production d'énergie électrique est presque multipliée par 2 entre 2021 et 2050 (pour atteindre une production annuelle de 50 000 TWh)<sup>18</sup>.

L'énergie nucléaire, dont la proportion a légèrement diminué depuis les années 1980-90 (18% de la part mondiale de l'électricité dans les années 1990, 9.8% en 2021) représente un potentiel de déploiement qui est ainsi mis à contribution dans les différentes options pour décarboner le mix énergétique. L'IAEA décompte à la fin 2021, 437 réacteurs nucléaires de production électrique en opération dans le monde et 53 en construction (dont 18 en Chine).

Dans les pays dits à économie avancée, la part de l'énergie nucléaire comme source d'électricité représente la plus grosse proportion (40%) des sources d'énergie bas carbone (viennent ensuite l'hydroélectricité puis l'éolien).<sup>19</sup> Sur le plan mondial, l'hydroélectricité reste pourtant le principal contributeur de source d'électricité bas carbone, avec une part de 16%. Pour autant, la production d'électricité reste à l'origine de 42% des émissions de GES (chiffre de 2018).<sup>20</sup>

Dans son document édité à l'occasion de la COP26, l'IAEA présente donc sa stratégie pour respecter les accords de Paris en développant une approche intégrée et mondiale du recours à l'énergie nucléaire aussi bien pour la production d'électricité que de di-hydrogène ou encore de chaleur...<sup>21</sup> Pour assurer

<sup>12</sup> Climat, crises : le plan de transformation de l'économie française, the shift project, Ed. Odile Jacob, Paris, 2022

<sup>13</sup> Advanced economies consist of Australia, Canada, Chile, the 28 members of the European Union, Iceland, Israel, Japan, Korea, Mexico, New Zealand, Norway, Switzerland, Turkey and the United States.

<sup>14</sup> IEA, Global Energy and Climate Model, [www.iea.org](http://www.iea.org)

<sup>15</sup> IEA Energy Technology Perspectives, 2023

<sup>16</sup> IAEA, Nuclear Energy for a Net Zero World, 2021

<sup>17</sup> IEA Energy Technology Perspectives, 2023

<sup>18</sup> IEA, Net Zero by 2050 A Roadmap for the Global Energy Sector, 2021

<sup>19</sup> IEA, Nuclear Power in a Clean Energy System, 2019

<sup>20</sup> IAEA, Transitions to low carbon electricity systems: Key economic and investments trends, Vienna, 2021

<sup>21</sup> IAEA, Nuclear Energy for a Net Zero World, 2021

l'augmentation de la production électrique décarbonée, proposée dans le scénario *NetZero*, L'IAEA préconise de déployer approximativement 550 GWe de capacité nucléaire<sup>21</sup>, en plus des 400 GWe actuels.

Pour fixer les ordres de grandeurs, la construction des 550 GWe représente environ 344 réacteurs de type EPR (de puissance installée de 1.6 GWe chacun), ou plus de 1830 réacteurs de 300 MWe. La construction de ces nouveaux réacteurs impliquerait donc une augmentation de la consommation d'uranium naturel d'un facteur 2,5 environ par rapport à la situation actuelle (estimée à 65 kt par an environ), en supposant que les nouveaux réacteurs déployés reposent sur l'utilisation de combustibles proches de ceux actuellement utilisés. Selon ces hypothèses, le parc mondial en 2050 proposé par le scénario *NetZero* conduirait donc à une consommation de l'ordre de 160 kilo tonnes à mettre en regard des 6 millions de tonnes des ressources identifiées (6 078 500 tU au 01/01/2021 au prix < \$US 130/kgU<sup>22</sup>).

Ces ressources permettraient alors de répondre à la demande en supposant que l'extraction minière ainsi que l'enrichissement en <sup>235</sup>U soient capables de s'adapter à cette hausse de la consommation mondiale d'uranium naturel, une hypothèse forte qu'il conviendrait de discuter. Le développement d'un cycle du combustible, c'est-à-dire le recyclage des matières fissiles (uranium et plutonium) et la gestion des déchets nucléaires, permettrait de détendre la contrainte sur la disponibilité de l'uranium naturel en utilisant des combustibles de type MOX, comportant une fraction de plutonium, en particulier avec des réacteurs à neutrons rapides (RNR). La maturité des usines françaises de traitement/recyclage des matières fissiles, issues du combustible irradié, permet d'envisager à moyen terme le déploiement de nouvelles usines qui permettront une augmentation de la quantité de combustible nucléaire. Toutefois, le changement d'échelle, l'adaptation des combustibles aux différentes filières électronucléaire et l'amélioration du cycle de vie des matières nécessitent encore des développements qui restent à évaluer. Si ce développement semble technologiquement accessible, il faut bien noter qu'il est également conditionné aux nécessités de sûreté et de non-prolifération. Par ailleurs la localisation de ces usines dans quelques pays désignés conduirait à une augmentation du transport des combustibles et de leurs stockages, ce qui nécessite un débat transparent avec les différentes composantes de la société civile.

### Une problématique de constante de temps

La part nucléaire de la stratégie *NetZero* repose sur plusieurs catégories de réacteurs comme les réacteurs de puissance refroidis à l'eau (majoritaires actuellement), les réacteurs modulaires refroidis à l'eau (SMR, de puissance inférieure à 300 MWe) et les réacteurs modulaires avancés (AMR : sodium, sels fondus...). Cette dernière catégorie de technologie de réacteurs regroupe les réacteurs très innovants de petite puissance, en rupture technologique avec les réacteurs à eau largement déployés dans le monde.

Pour tenter d'estimer les possibilités de construction de nouveaux réacteurs, commençons par un état des lieux de la situation actuelle. Au 31 Décembre 2022, 438 réacteurs sont en fonctionnement dans 38 pays.<sup>23</sup> 53 réacteurs sont actuellement en construction, dont 42 sont dits de grande puissance (c'est-à-dire supérieur à 1GWe). Parmi eux, 11 sont en chantiers depuis plus de 10 ans. D'autre part, sur la période 2011 – 2017, 46 réacteurs ont été mis en service (et 39 ont été arrêtés, portant le solde de nouveaux réacteurs disponible à 7). Depuis 2017, 3 EPR ont été mis en service (Taishan 1&2 et Olkiluto3) après des temps de construction respectivement de 9 ans, 9 ans et de 17 ans.

A partir de ces données, il est raisonnable d'estimer très improbable d'assister à la mise en service de dizaines de nouveaux réacteurs (en plus des 53 en cours) d'ici une dizaine d'année. Pour tenir les objectifs du scénarios *NetZero*, il faudrait alors démarrer dans le monde la construction d'environ 300

<sup>22</sup> IAEA, Uranium 2022, Ressources production and demand, Red Book, AIEA-NEA, OECD-NEA, 2023

<sup>23</sup> IAEA Reference data series n°2, Nuclear Power Reactors in the World, 2023

nouveaux EPR d'ici 5 ans. Outre les problématiques financières, ces nouveaux chantiers devraient nécessairement se situer dans des pays nucléarisés, là où l'électricité est déjà en cours de décarbonation. Le recours à des technologies de plus faible puissance pourrait éventuellement réduire les temps de construction.

Aujourd'hui, de nombreux acteurs industriels se sont impliqués dans la conception de petits réacteurs modulaires, appelés communément SMR (Small Modular Reactor) et dont la puissance est inférieure à 300 MW(e). Le principe de déploiement des SMR repose sur une fabrication en amont, en usine de modules contenant la cuve et le (ou les) générateur(s) de vapeur. Ces modules peuvent être ensuite assemblés sur le site d'exploitation dans une configuration souhaitée. L'objectif est de réaliser une économie d'échelle sur la construction des réacteurs et la compétitivité économique des SMRs repose donc sur l'hypothèse d'un déploiement massif de chaque technologie de SMR. Il y a actuellement plus de 70 types de SMR à l'étude ou en développement dans le monde,<sup>24</sup> dont une poignée peuvent être considérés matures technologiquement alors que d'autres sont des concepts papier. La petite puissance de ces réacteurs fait des SMR de bons candidats pour être déployés dans des pays n'ayant pas encore de programme nucléaire en cours, à condition de garantir les conditions de sûreté et de non-prolifération. Pour accompagner ces pays dits primo-accédants, l'IAEA propose des programmes personnalisés basés sur une démarche en trois étapes (avant-projet, projet, construction) au cours desquelles doivent se développer les infrastructures nationales dans 19 domaines identifiés comme supports à la concrétisation de tout programme nucléaire. Dans son document « Milestones in the Development of a National Infrastructure for Nuclear Power »<sup>25</sup>, l'IAEA estime qu'une durée minimale de 10 à 15 ans est nécessaire pour valider ces étapes avant de pouvoir envisager/procéder à la mise en service de la première installation de production. Ces délais permettent aux primo-accédants d'organiser nationalement le fonctionnement opérationnel de la filière et permettent, entre autres, de construire une autorité de sûreté et de concevoir une stratégie de gestion des déchets nucléaires.

Basée sur le constat que le déploiement des réacteurs de puissance est soumis à de fortes contraintes d'investissement monétaire, l'idée des SMR est séduisante. Cependant, l'exemple de NuScale, considéré comme une des technologies les plus matures et dont la fabrication de la première unité de production vient d'être abandonnée<sup>26</sup> essentiellement pour des raisons de coût renforce le besoin de prudence sur la communication face au potentiel déploiement de l'énergie nucléaire dans les deux prochaines décennies.

Si le recours aux réacteurs matures technologiquement comme les REP (ou les EPR) et les petits réacteurs à eau type SMR semble déjà difficile pour remplir les objectifs du scénario *NetZero*, le recours à des technologies non matures industriellement semble difficile pour décarboner la production d'électricité mondiale aux échelles de temps en question. Les AMR (Advanced Modular Reactors) présentant des innovations sur le combustible ou sur l'extraction de chaleur sont tous au stade de projet et de nombreux efforts de recherche doivent encore être mobilisés avant même d'espérer leur homologation par les autorités de sûreté. Si ces AMRs ne sont pas amenés à jouer un rôle immédiat dans la lutte contre le changement climatique, ces objets gardent néanmoins un intérêt certain qui justifie leur étude. Ils peuvent par ailleurs permettre à la filière industrielle de gagner en compétence pour les réacteurs de 4<sup>ème</sup> génération, très intéressants pour l'économie des ressources naturelles et l'optimisation potentielle de la gestion des déchets.

Enfin pour compléter ce panorama de production d'énergie (électricité, chaleur, di-hydrogène, ...) il ne faut pas négliger les options qui permettraient d'optimiser au mieux la consommation des matières

<sup>24</sup> IAEA, No. NR-T-1.18, Technology Roadmap for Small Modular Reactor Deployment, 2021

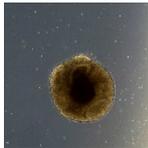
<sup>25</sup> IAEA, Milestones in the Development of a National Infrastructure for Nuclear Power, 2015.

<sup>26</sup> <https://www.sfen.org/rgn/decryptage-le-projet-smr-de-nuscale-dans-lidaho-annule>, publié 21/11/2023

fissiles comme l'uranium et le plutonium (soit par le type de réacteur, soit par la nature du combustible). On peut citer les réacteurs à neutron rapide (RNR), qui ont déjà été utilisés par le passé, permettant d'utiliser plus efficacement l'uranium. Pour les combustibles, l'éventail est large et dépend pour beaucoup du réacteur envisagé. On peut citer l'utilisation d'uranium de retraitement (URT) directement ou après un ré-enrichissement et l'uranium appauvri pour les combustibles à base de plutonium (MOx-REP ou MOx-RNR).

Ces constats temporels ne disqualifient cependant pas l'énergie nucléaire dans sa contribution à la transition vers des énergies décarbonées mais soulignent l'importance des efforts en cours en la matière et ceux à fournir pour diversifier et rendre robustes les autres voies de décarbonation. Enfin il faut souligner que le scénario *NetZero*, comme tous les scénarios, est une construction d'un futur possible qui permet de discuter des hypothèses des réflexions prospectives. Ce scénario en particulier, est un scénario normatif qui cherche à mettre en lumière les besoins et les difficultés pour construire un mix énergétique décarboné permettant de limiter le changement climatique. Il montre ainsi que le nucléaire pourrait jouer un rôle important dans la décarbonation du mix électrique d'ici 2050 à la condition de repenser les constantes de temps liées à la construction de nouvelles unités du cycle (extraction minière, recyclage et enrichissement). Celles-ci sont liées aux besoins législatifs et sociétaux, à la démonstration de sûreté des réacteurs ainsi qu'aux problématiques d'ingénieries et de savoir-faire pour la construction et l'opération des réacteurs et du cycle des combustibles irradiés. L'épopée nucléaire des années 60-80 montre que des déploiements rapides, semblables à ceux du scénario *NetZero* ont été possibles mais dans un contexte sociétal et législatif très différent.

A l'heure de la COP28 à Dubaï, les questions énergétiques portant en particulier sur l'évolution de la demande en énergie électrique sont plus que jamais en centre du débat. En France, la prolongation des centrales actuelles, la simplification de l'EPR2 pour accélérer son déploiement et l'investissement dans le projet de SMR NUWARD (NUclear forWARD) semblent être les voies privilégiées pour consolider la part du nucléaire à moyen et long terme dans le mix énergétique.



*Highlight*

**NR2P3 Nuclear Risk and Radio-isotopes, from Public Perception to new Policies » (« Risque nucléaire et radio-isotopes, de la perception publique aux nouvelles politiques publiques »**

D'après les travaux issus du projet NR2P3 soutenu par l'Académie 3, Université Côte d'Azur :

Solène Lancini-Pantera<sup>1</sup>, Sandra Pérez<sup>1</sup>, Christophe Den Auwer<sup>2</sup>, Georges Carle<sup>3</sup>

1 : Université Côte d'Azur, ESPACE, CNRS, 06000 Nice

2 : Université Côte d'Azur, ICN, CNRS, 06100 Nice

3 : Université Côte d'Azur, TIRO-MATOS, CNRS, CEA 06000 Nice

## **Introduction**

Dans un effort de réduction des émissions de GES (Gas à Effet de Serre), de nombreux pays à travers le monde lancent des plans de transition vers des formes d'énergie plus durables. L'énergie nucléaire semble être un acteur important pour remplacer les combustibles fossiles, ou du moins être une option incontournable du futur mix énergétique. Cependant, le recours à l'énergie nucléaire est un sujet controversé auprès de certaines populations, notamment les plus jeunes, qui privilégient le développement des énergies solaires et éoliennes. Evaluer la perception du risque nucléaire dans le public jeune est le sujet de notre projet NR2P3 : « *Nuclear Risk and Radio-isotopes, from Public Perception to new Policies* » (« Risque nucléaire et radio-isotopes, de la perception publique aux nouvelles politiques publiques »). L'objectif est d'observer les différences de perception de l'énergie et des risques nucléaires entre différentes populations étudiantes de nationalités différentes.

En 2020, nous avons conduit une première enquête structurée en deux populations cibles de type experts vs profanes.<sup>27</sup> Cette nouvelle enquête porte sur un seul et même groupe social : les étudiants *via* un questionnaire envoyé dans les canaux du réseau d'universités *Ulysseus*.<sup>28</sup> Si l'on connaît, ou du moins s'il est relativement aisé de connaître les différentes politiques énergétiques qui sont menées à l'international, on n'en connaît pas nécessairement la perception citoyenne. Dans certains cas, comme l'Italie qui a organisé des référendums sur le sujet du nucléaire, ou bien l'Allemagne divisée en états fédérés, la relation entre prise de décisions politiques et opinion citoyenne semble relativement directe. En France, les débats s'animent autour de la CNDP (Commission Nationale du Débat Public).<sup>29</sup> Dans tous les cas, il est compliqué de se risquer à analyser la perception citoyenne d'un pays à travers les décisions politiques de ce même pays. Si les deux sont distinctes, elles ont néanmoins des interrelations : la culture et l'environnement social peuvent incarner des facteurs constitutifs d'une certaine perception de l'énergie nucléaire et de ses risques.

Un certain nombre de paramètres ont été sélectionnés pour cette nouvelle enquête, parmi lesquels la situation géographique des enquêtés, la relation qu'ils entretiennent avec la politique énergétique de leur pays, leur discipline d'étude, et enfin le contexte énergétique de leur pays.

<sup>27</sup> S. Perez, C. Den Auwer, T. Pourcher, S. Russo, C. Drouot, M. R. Beccia, G. Creff, F. Fiorelli, f. Audrey Leriche, Frédéric Castagnola, Pascale Steichen, Geoges Carle, Hervé Michel, N. Glaihenhaus, D. Josse, N. Pottier, D. Provitolo *Energy Reports* (2020), 6, 2288-2298.

<sup>28</sup> <https://ulysseus.eu/fr/>

<sup>29</sup> Commission Nationale du Débat Public, Rapport du 26 Avril 2023,

## 1. Hypothèses de travail

### a) Situation géographique

Nous avons émis comme première hypothèse que la situation géographique des enquêtés influence leur perception du nucléaire. Les perceptions peuvent varier selon les influences nationales culturelles, qui peuvent changer drastiquement la façon d'aborder la question de l'énergie. Plusieurs paradigmes existent sur la production énergétique : si certaines cultures préconisent son développement en accord avec le Vivant, d'autres perçoivent plutôt la Terre comme une diversité de ressources dont nous pouvons nous saisir. Les perceptions peuvent également varier selon les mémoires du territoire. La proximité géographique avec des accidents nucléaires (comme Tchernobyl) serait-elle directement liée à une opinion négative du nucléaire ? *Quid* du Japon dans son ensemble dans ce cas ? Plus localement encore, à l'échelle régionale, nous pouvons envisager que les perceptions changent selon la proximité avec des installations nucléaires.

### b) Relation avec la politique énergétique

S'il est plutôt aisé de se renseigner sur les politiques énergétiques qui sont menées au sein des différents pays, il est plus compliqué de sonder de façon homogène les populations entières sur ces mêmes questions. Quel est le degré d'accord entre la population et la politique énergétique de leur pays ? Il est possible que des avis divergents cohabitent au sein d'un même lieu, et que certaines perceptions soient invisibilisées. Alors que nous pouvons supposer que beaucoup d'Allemands sont anti-nucléaires, nous pouvons également imaginer que la décision de l'Allemagne de sortir du nucléaire suite à l'accident de Fukushima (2011) n'est pas unanimement partagée. Ce rapport pour/contre peut également évoluer dans le temps. La population se sent-elle représentée sur ces questions ? L'Italie, autre exemple, s'est exprimée à deux reprises dans le cadre de deux référendums historiques en défaveur du nucléaire.<sup>30</sup> Pour autant, la population se sent-elle plus représentée que dans d'autres pays où la concertation n'est pas aussi directe ? Quelles sont les relations qu'entretiennent les populations avec les politiques énergétiques ? Sont-elles représentatives ?

### c) Discipline d'étude

Nous pouvons également supposer que la discipline d'étude des étudiants a une influence directe sur leur perception. Ont-ils une plus grande confiance en la science et la technique si leur discipline d'étude appartient aux sciences naturelles *versus* les sciences sociales, l'économie ou les arts ? Ou bien au contraire, leurs connaissances leur permettent-elles d'émettre un jugement moins partial ?

## 2. Terrain d'enquête

Le terrain d'enquête initialement défini pour ce travail a été réparti sur huit pays européens : l'Allemagne, l'Autriche, l'Espagne, la Finlande, la France, l'Italie, le Monténégro et la Slovénie. Nous verrons plus tard que le questionnaire n'a pas eu les résultats escomptés en termes de représentativité pour la majorité de ces pays. Malgré tout, les recherches effectuées sur les différents contextes énergétiques ont constitué une grande partie de notre approche.

### a) Allemagne

L'Allemagne est le pays placé instinctivement en tête des acteurs « anti-nucléaires ». Il est usuel de dresser des parallèles entre la France et l'Allemagne, deux voisines totalement opposées concernant leur politique énergétique. Si l'Allemagne a abrité plusieurs réacteurs nucléaires sur son sol, les trois derniers ont été officiellement arrêtés début 2023, comme l'avait annoncé la chancelière Angela Merkel.<sup>31</sup> Les

<sup>30</sup> Référendum Italien de 1987, Le Monde, 11 novembre 1987, archives en ligne. Référendum abrogatif de 2011 d'origine populaire.

<sup>31</sup> Le Monde, La conversion d'Angela Merkel en faveur d'une sortie du nucléaire, publié le 1er Avril 2011.

lutttes anti-nucléaires sont profondément ancrées dans l'histoire allemande et continuent encore de l'être aujourd'hui. Pour parer à l'arrêt de l'atome, l'Allemagne a développé de façon exponentielle son équipement en énergies renouvelables : il est passé de 6,6 % de son mix électrique en 2000 à 44 % en 2026. Cependant, il reste une grande part d'énergies fossiles, et c'est pour cette raison que l'Allemagne est souvent épinglée par l'Europe pour ses fortes émissions de GES. Les objectifs allemands sont ambitieux : il s'agit d'arriver à un mix 100 % renouvelables à l'horizon 2037.

#### *b) Autriche*

Tout comme sa voisine, l'Autriche est un pays farouchement anti-nucléaire. Une seule centrale, inactive, existe sur son sol : celle de Zwentendorf. Sa construction étant terminée en 1977, le peuple autrichien vote l'année suivante contre sa mise en service, avec une courte majorité de 50,5 %. La classe politique du pays achève d'affirmer sa position anti-nucléaire après la catastrophe de Tchernobyl en 1986 et promulgue une loi de non-utilisation de cette énergie (intégrée à la Constitution nationale en 1999). Plus récemment, en octobre 2022, le gouvernement autrichien a saisi la Cour de Justice de l'Union Européenne pour s'opposer à l'intégration de l'énergie nucléaire dans la taxonomie « verte » de l'UE.<sup>32</sup> La Commission Européenne a reconnu le nucléaire comme étant une énergie verte, car neutre en émission de carbone. L'Autriche fait partie des pays leaders sur les énergies renouvelables, avec une grande production d'hydroélectricité, rendue possible par le massif alpin particulièrement présent dans le pays. En 2018, le pays produisait environ un tiers de sa consommation, et importait le reste en énergie principalement fossile. Ainsi, le bilan carbone de l'Autriche étant impacté par ses importations, le gouvernement actuel a fixé un objectif de « neutralité carbone » du pays à l'horizon 2040.

#### *c) Espagne*

Chez les espagnols, l'approbation de l'utilisation de l'énergie nucléaire semble être modérée. Si le pays ne compte pas moins de 7 réacteurs sur son sol, qui ont contribué à 21,5 % de la production totale d'électricité en 2019, une fermeture progressive des centrales est prévue à l'horizon 2035. L'arrêt de la première tranche est déjà prévu en novembre 2027. Cela s'accompagnerait d'un développement massif des énergies renouvelables jusqu'à 100 % de la production espagnole à l'horizon 2050. Face à cette décision, l'Agence Internationale de l'Énergie (AIE) appelle le gouvernement espagnol à rester vigilant quant aux potentielles difficultés d'une telle décision<sup>33</sup> : la gestion des énergies non pilotables, la création de chômage, etc. Une partie de la population étant anti-nucléaire (il existe notamment le Mouvement Ibérique Anti-nucléaire), celle-ci voit surtout dans la part relative du nucléaire dans leur mix énergétique l'occasion de pouvoir s'en détacher plus aisément. Certains activistes mettent en avant des tensions qui existent avec le Portugal, leur voisin, qui leur reproche le vieillissement (et donc la dangerosité) de leurs centrales, notamment celle d'Almaraz qui est située non loin de leur frontière commune. Le nucléaire espagnol semble donc a priori sur le déclin.

#### *d) Finlande*

La Finlande se distingue par une consommation d'énergie primaire bien supérieure à ses voisins. Cette situation implique une haute émission de GES, ce qui constitue la base de leur challenge : atteindre une neutralité carbone pour 2035. Pour ce faire, le nucléaire apparaît comme une « aubaine » pour le pays, qui possède 5 réacteurs sur son sol, dont un EPR (1,6 GWe) sur le site d'Olkiluoto (mis en service en avril 2023). Les EPR constituent des chantiers très coûteux avec des délais démesurés. La construction du réacteur finlandais a duré 12 ans ; c'est le troisième EPR qui est mis en service dans le monde, les

---

<sup>32</sup> En 2023, la Commission Européenne a adopté dans son acte complémentaire à la taxonomie verte que les énergies nucléaires figurent en partie dans la liste des énergies vertes, [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda\\_22\\_712](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/qanda_22_712)  
Saranne

<sup>33</sup> AIE, Spain 2021, Energy Policy Review

deux autres étant situés en Chine. Au-delà de l'aspect civil du nucléaire, la Finlande a récemment connu des menaces militaires de la part de la Russie avec qui elle partage plus de 1300 km de frontières. Depuis l'invasion de l'Ukraine, une tension énergétique a pris place entre les deux pays : la Russie a stoppé l'approvisionnement en gaz de la Finlande. La tension s'est ensuite étendue au champ politique. C'est dans ce contexte de menace que la Finlande a finalement rejoint l'OTAN au printemps 2023, après plus de 30 ans de non-alignement militaire.

*e) France*

Si les USA sont la plus grande puissance nucléaire au monde, la France reste le pays le plus « nucléarisé » en proportion. Le parc nucléaire français abrite 56 réacteurs nucléaires répartis sur pas moins de 18 centrales et a contribué à 69 % de l'électricité produite au sein du pays en 2021. Ce parc nucléaire est ancien et bien ancré : les réacteurs ont, pour certains, pas moins de 40 ans, et ils connaissent aujourd'hui une modernisation qui fait partie du plan de relance gouvernemental du nucléaire. La France est connue pour être un pays « pro-nucléaire ». Elle était en tête de file pour faire reconnaître cette énergie comme « énergie verte » par l'Europe (projet qui a abouti). Elle abrite également le centre de recherche international ITER dont la vocation est de faire voir le jour à la fusion nucléaire.

*f) Italie*

Les italiens entretiennent historiquement une relation conflictuelle avec l'énergie nucléaire. Si le pays comptait initialement 4 réacteurs en fonctionnement sur son sol, la catastrophe de Tchernobyl du 26 avril 1986 a bousculé leurs ambitions. Leur sortie du nucléaire fut décidée par un référendum national, et dès 1990, les centrales furent toutes arrêtées. La peur de l'atome est si forte en Italie que son sujet semble presque tabou sur la scène politique. En 2008 pourtant, Silvio Berlusconi souhaitait relancer le nucléaire italien, mais cette ambition a été arrêtée par la catastrophe de Fukushima de 2011. Comme en 1987, un référendum a été organisé et à nouveau les italiens ont exprimé leur opposition à l'énergie atomique. L'Italie n'ayant pas de matière fossile sur son sol, elle a déployé différentes énergies renouvelables dont particulièrement l'hydroélectricité et la géothermie. Malheureusement, ce mix ne suffit pas à combler les besoins du pays. C'est pourquoi l'Italie est aujourd'hui largement dépendante des autres pays. Aujourd'hui, petit à petit, le nucléaire refait surface au sein des débats politiques : une motion prévoyant un possible retour à l'atome a été validée par la Chambre des députés italiens en mai 2023.

*g) Monténégro*

Très peu d'informations sont disponibles sur la production énergétique du Monténégro. Nous avons tout de même pu noter qu'il n'y avait pas de centrales nucléaires sur son sol, malgré d'anciens articles autour de potentiels projets avec la France.

*h) Slovénie*

Il existe une centrale nucléaire en fonctionnement en Slovénie : celle de Krško. Elle est située sur la frontière avec la Croatie et est la copropriété des deux pays. Cette centrale permet de fournir 20 % de l'électricité consommée en Slovénie, complétée grâce à un mix énergétique hautement renouvelable, avec notamment une grande part d'hydroélectricité. Le 16 janvier 2023, l'unique centrale du pays a obtenu l'autorisation administrative et environnementale de continuer son activité. Elle devait cesser son fonctionnement cette même année mais est finalement prolongée de 20 ans, soit jusqu'en 2043. Les tensions autour de l'approvisionnement électrique, notamment la volonté de se détacher de la dépendance au gaz russe (du fait de la guerre qu'elle mène contre l'Ukraine) ont contribué à une meilleure acceptabilité sociale du prolongement de la centrale. Malgré cela, les associations environnementales locales restent mobilisées et affichent leurs réticences, en mettant le doigt sur la situation géographique de la centrale, qui se trouve sur une zone sismique. Aux côtés de la France, le gouvernement slovène s'affichait pour une inclusion du nucléaire dans la taxonomie verte de l'UE. Le

Premier Ministre slovène a même annoncé un référendum sur la création d'un nouveau réacteur au sein de la centrale de Krško.

### 3. Résultats

Nous avons obtenu 1015 réponses incomplètes et 726 réponses complètes, le choix a été de ne traiter que ces dernières. Sur les 726 réponses complètes, la majeure partie sont des étudiants qui appartiennent à UniCA (718 personnes 6 à l'Université Technique de Kosice, 1 au Centre de Management d'Innsbruck et 1 à l'Université de Münster). Malheureusement, la mobilisation des étudiants hors UniCA a été négligeable.

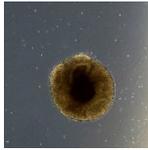
On retrouve en première position (53.4%) l'argument climatique qui avance que l'énergie nucléaire est une énergie bas carbone et qu'elle est donc nécessaire dans le combat contre les émissions de GES. Cette perception peut pousser les étudiants à valider également la modalité sur les « énergies du futur » (en troisième position). Effectivement, s'ils envisagent le nucléaire comme étant utile (77,2%) dans le mix énergétique à mettre en place pour baisser nos émissions de GES, ils le perçoivent néanmoins comme étant une « énergie du futur », bien que cette expression soit totalement arbitraire. Sachant que l'échantillon est très largement constitué de français, ces réponses donnent l'impression que les étudiants sont en accord avec la politique énergétique qui est menée actuellement en France. Le plan de relance du nucléaire est mis en place actuellement, avec l'argument climatique en tête de proue.<sup>34</sup>

Nous avons pu constater que l'échantillon général de l'enquête, majoritairement masculin, avait une grande foi en l'industrie nucléaire et en la science de façon plus générale (68.7%). Cette confiance peut s'expliquer par le fait que la majorité des répondants sont donc des étudiants de l'Université Côte d'Azur, qui est la composante d'une technopôle bien plus grande. Les enseignements y sont bien sûr divers, mais la plus grande place y est accordée aux disciplines scientifiques et aux innovations technologiques. Les réponses des étudiants sont ancrées dans l'actualité nationale. L'argument climatique du maintien du nucléaire apparaît très largement dans les résultats (53.4%), argument qui existe également dans les débats internationaux sur l'énergie. Ils sont également au fait des dernières innovations en cours : plusieurs réponses mentionnent les projets de fusion nucléaire. Les arguments en défaveur du développement du nucléaire sont tout autant cohérents avec les autres espaces de discussion. La notion de risque et la question des déchets radioactifs sont mises en avant dans les réponses, tout comme l'argument récent de l'impossibilité de continuer une production nucléaire dans un monde avec un climat de plus en plus incertain (question du refroidissement des réacteurs).

Concernant les risques nucléaires perçus, on retrouve la menace nucléaire en première place (380 réponses sur 726). Le contexte géopolitique actuel, avec notamment la guerre que mène la Russie en Ukraine, peut influencer cette perception. Si l'échantillon semble en accord avec la politique énergétique qui est menée au sein du pays sur l'aspect technique, il ne semble pas satisfait de la relation qu'il entretient avec elle. Les réponses démontrent une opacité, un manque de communication, de concertation, et de prise en compte des avis de la population (74,5%).

Globalement, les réponses témoignent d'une volonté de participation citoyenne dans les processus de décisions énergétiques. L'ensemble des réponses traduit d'un intérêt de la part des étudiants de participer au débat sur le sujet du nucléaire.

L'intérêt de s'adresser à des étudiants permet d'approcher les perceptions d'une population que l'on peut considérer comme relativement « jeune » et « éclairée ». La perception de la jeunesse est intéressante sur la question clivante de l'énergie, sachant que ce sujet complexe est actuellement discuté et réapproprié au sein des luttes climatiques, où cette même jeunesse est généralement engagée sous plusieurs formes. La crise climatique pousse aujourd'hui les pays à effectuer des choix politiques et énergétiques décisifs pour leur avenir proche et plus lointain. En ce sens, il apparaît tout à fait logique de se pencher sur la perception des « jeunes », si cela peut permettre une aide relative à leur réappropriation du sujet du nucléaire.



## Risques pour la santé et l'environnement liés à l'utilisation des insecticides microbiens à base de *Bacillus thuringiensis*

D'après les travaux issus du projet [BtSI2S](#) soutenu par l'Académie 3, Université Côte d'Azur et publiés dans: Salma Hachfi<sup>1,2</sup>, Alexandra Brun-Barale<sup>1</sup>, Arnaud Fichant<sup>1,3</sup>, Patrick Munro<sup>2</sup>, Marie-Paule Nawrot-Esposito<sup>1</sup>, Gregory Michel<sup>2</sup>, Raymond Ruimy<sup>2,4</sup>, Raphaël Rousset<sup>1</sup>; Mathilde Bonis<sup>3</sup>, Laurent Boyer<sup>2</sup> and Armel Gallet<sup>1</sup>: "Ingestion of *Bacillus cereus* spores dampens the immune response to favor bacterial persistence" (2023).

<sup>1</sup>Université Côte d'Azur, CNRS, INRAE, ISA, Sophia Antipolis

<sup>2</sup>Université Côte d'Azur, Inserm, C3M, Nice

<sup>3</sup>Anses (Laboratoire de Sécurité des Aliments), Université Paris-Est

<sup>4</sup>Laboratoire de Bactériologie, Centre Hospitalier Universitaire Archet 2, Université Côte d'Azur, Nice

La population mondiale a atteint les 8 milliards en 2022 et l'on prévoit d'atteindre un effectif de plus de 9 milliards en 2050, selon les estimations de l'[Insee](#). L'un des enjeux majeurs de cet accroissement démographique est l'augmentation de notre production alimentaire, dans le respect de notre planète et de ses écosystèmes. Pour cela, les pratiques agricoles commencent à évoluer et tendent à réduire l'utilisation de pesticides chimiques au profit d'alternatives dites de biocontrôle, considérées comme plus respectueuses de l'environnement. Les biopesticides (aussi appelé produits de biocontrôle) font d'ores et déjà l'objet d'une utilisation croissante dans la lutte contre les nuisibles et les adventices ("mauvaises herbes"). Bien qu'actuellement leur proportion ne représente que 8% de l'ensemble des produits phytosanitaires, l'objectif est d'atteindre 50 % du marché global des pesticides d'ici à 2050 ([Damalas and Koutroubas, 2018](#); [Willer and Lernoud, 2018](#)). Cet objectif est d'ailleurs soutenu par différentes incitations gouvernementales, comme c'est le cas en France avec le plan d'action [Ecophyto II+](#), qui vise à réduire de moitié l'utilisation des pesticides chimiques d'ici 2030, ce qui aura pour conséquence une nette augmentation de l'usage et donc de la dispersion, des biopesticides dans l'environnement.

Les bactéries du genre *Bacillus* constituent une source prometteuse d'agents de biocontrôle efficaces. Nombre d'entre elles sont dotées de propriétés exploitables en agriculture, telles que la stimulation de la croissance des végétaux, l'activation de leurs défenses naturelles, ou encore leur protection contre différents bioagresseurs, via la production d'antibiotiques, d'antifongiques et de substances entomopathogènes ([Shafi et al., 2017](#)). De plus, les *Bacillus* sont généralement utilisés sous forme de spores, dont la production et la conservation sont aisées et peu onéreuses, constituent un atout supplémentaire. L'une d'entre elles, nommée *Bacillus thuringiensis* (*Bt*), occupe la première place du marché mondial des biopesticides, avec 50 % des parts de marché total et couvre 69% des surfaces cultivées certifiées "agriculture biologique" ([Bonis and Gallet, 2020](#)). Le recours à *Bt* ne se limite d'ailleurs pas à la lutte contre divers insectes ravageurs (Lépidoptères et Coléoptères pour la plupart) en agriculture conventionnelle ou biologique. Il donne également lieu à des usages biocides importants dans la lutte anti-vectorielle contre les larves de moustiques (des genres *Aedes* et *Culex*), ainsi qu'en sylviculture dans la lutte contre la chenille processionnaire du pin. De fait, les bioinsecticides *Bt* sont

les seconds produits insecticides (chimiques et biologiques confondus) les plus vendus dans le monde avec 32 000 de tonnes par an (Casida and Bryant, 2017).

*Bt* est une bactérie opportuniste sporulante appartenant au groupe phylogénétique *Bacillus cereus* (*Bc*) (Carroll et al., 2020). Les spores bactériennes sont des formes "dormantes" extrêmement résistantes aux stress environnementaux (UV, chaleur, sécheresse, congélation...) et chimiques (désinfectants, détergents...). De fait, les spores peuvent persister longtemps dans la nature ou l'environnement hospitalier (Setlow, 2014). Les bactéries opportunistes du groupe *Bc* ont été responsables en 2019 de 355 Toxi-Infections Alimentaires Collectives (TIAC) en France correspondant à 3143 malades, 83 hospitalisations et 6 décès). Le groupe *Bc* était la 2<sup>ème</sup> cause de TIAC en France depuis 2011 derrière *Staphylococcus aureus* puis est devenu la 1<sup>ère</sup> en 2021 ([données Santé publique France](#)). Au niveau européens, le groupe *Bc* est la 3<sup>ème</sup> cause de TIAC après *Salmonella spp* et *Staphylococcus aureus* (EFSA and ECDC, 2018) mais ce chiffre est probablement sous-estimé car tous les pays ne font pas une recherche systématique de bactéries du groupe *Bc* dans les événements de TIAC. Les facteurs bactériens responsables des symptômes diarrhéiques sont des entérotoxines produites par la bactérie végétative, c'est-à-dire la forme bactérienne biologiquement active et proliférative en opposition à la spore inactive.

Ce qui différencie *Bt* parmi le groupe *Bc*, c'est qu'au cours de la sporulation, *Bt* produit des toxines insecticides nommées Cry enfermées dans un cristal. La spécificité d'action de certaines toxines Cry envers des nuisibles a conduit à la sélection de souches de *Bt* pour leur utilisation en agriculture. Les bioinsecticides *Bt* sont un mélange de spores de *Bt* et de cristaux de toxines Cry. Après ingestion du produit par les insectes cibles, les cristaux sont dissouts. Les toxines Cry ainsi libérées et activées détruisent le tube intestinal créant des brèches dans l'épithélium permettant aux bactéries (spores de *Bt* ayant germées) de traverser la barrière intestinale et de pénétrer dans le milieu intérieur, provoquant une septicémie. *Bt* tue le ravageur ciblé en 2-3 jours (Ehling-Schulz et al., 2019). Les bioinsecticides *Bt*, sont épanchés par des moyens terrestres ou aériens. De par leur mode d'action, les bioinsecticides *Bt* respectent en termes de toxicité aiguë les autres espèces de l'écosystème, dont l'homme. Cependant, bien que de nombreuses études (principalement sur les mammifères) aient démontré l'innocuité de l'utilisation de ces produits pour les organismes non cibles sur une courte période (toxicité aiguë), on ne sait pas grand-chose sur les effets indésirables potentiels d'une exposition sur plusieurs décennies (toxicité chronique). L'accroissement de leur utilisation augmente leur présence dans l'air, l'eau et la nourriture, trois sources potentielles de contamination pour l'Homme et la faune. De plus, l'instabilité des cristaux de toxines Cry (Hung et al., 2016) nécessite bien souvent le renouvellement des traitements. A ce titre l'UE autorise jusqu'à 8 traitements successifs espacés d'une semaine dont la conséquence est l'accumulation des spores et donc l'augmentation de la charge bactérienne. D'ailleurs, dès juillet 2013, l'Anses a souligné le manque d'études sur les effets à long terme des bioinsecticides *Bt* et sur la probable sous-estimation de l'implication de *Bt* dans des TIAC, avis partagé par l'EFSA en 2016 ([ANSES Saisine n° 2013-SA-0039, 2013](#); [EFSA BIOHAZ, 2016](#)). En effet, les analyses microbiologiques effectuées suite à la survenue de TIAC ne distinguent pas *Bt* parmi le groupe *Bc*. Une analyse rétrospective du Laboratoire de Sécurité des Aliments de l'Anses sur 250 événements de TIAC imputées au groupe *Bc* a montré que *Bt* était présent dans 20% des TIAC analysées, *Bt* étant même le seul germe identifié dans 8% des cas et correspondait aux souches utilisées en agriculture (Bonis et al., 2021). **Ainsi, l'utilisation croissante de *Bt* en agriculture, sa présence avérée dans les aliments et la grande capacité de ses spores à résister aux stress forcent à s'interroger sur le comportement et le devenir des spores de *Bt* une fois dans l'intestin et sur les mécanismes de défenses mis en place par l'hôte.**

La réponse immunitaire innée intestinale est le principal moyen de défenses des organismes contre les bactéries opportunistes (telles les bactéries du groupe *Bc*) ingérées avec la nourriture. Cette

réponse est rapide (en moins de 24h) et efficace chez des organismes sains. Par contre elle est compromise chez des organismes affaiblis, stressés, immunodéprimés, immatures ou âgés rendant de fait le terrain favorable à l'expression de la pathogénicité des bactéries opportunistes. Cependant, lors d'épisode de TIAC avec plus de 50 malades (les principaux symptômes étant douleurs abdominales et diarrhées avec parfois vomissement), l'hypothèse d'une réponse immunitaire innée affaiblie chez tous les patients est peu probable. En effet, ces épisodes de TIAC surviennent en restauration commerciale, cantines scolaires ou restaurants d'entreprise, où chaque individu a une histoire de vie et un état physiologique différent mais avec, en général, une réponse immunitaire innée fonctionnelle. Alors, comment peut-on expliquer ses événements de TIAC impliquant un grand nombre de malades ?

Le projet [BtSI2S](#) s'intéresse justement aux interactions biologiques établies entre l'hôte et les spores du groupe *Bc* (dont *Bt*) ingérées avec la nourriture chez des organismes en bonne santé. La physiologie intestinale est extrêmement bien conservée dans le règne animal. Quel que soit l'organisme (une étoile de mer ou un humain), l'intestin a deux grandes fonctions: la nutrition (digestion des aliments et absorption des nutriments) et la défense contre les microbes ingérés avec les aliments. Dans ce projet, l'utilisation de deux modèles animaux, la drosophile (mouche du vinaigre) et la souris, ont permis de mieux comprendre comment *Bt* (et plus largement les bactéries du groupe *Bc*) était à l'origine d'intoxications alimentaires. Le modèle drosophile offre de nombreux outils génétiques, cellulaires et moléculaires permettant d'identifier les processus physiologiques mis en jeu en présence de *Bt* dans l'intestin. De manière plus générale, ce modèle insecte permet de mieux comprendre l'impact que *Bt* pourrait avoir sur l'environnement. C'est aussi une étape préalable avant des études chez les mammifères. En effet, pour une approche éthique de l'expérimentation animale, les résultats obtenus grâce à l'utilisation de la drosophile permettent de réduire fortement le nombre d'expérimentations chez la souris.

Alors que la majorité des autres bactéries ingérées avec l'alimentation sont sous formes végétatives, la particularité des bactéries du groupe *Bc* est qu'elles sont la plupart du temps ingérées sous formes de spores. Quand des bactéries végétatives sont ingérées, l'environnement gastrique acide puis les sels biliaires en tuent la grande majorité. Les bactéries végétatives survivantes vont être ensuite rapidement détectées par l'intestin grêle antérieur (le duodénum) et deux mécanismes de défenses immunitaires vont être mis en place pour les combattre: la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la production de peptides antimicrobiens (antibiotiques naturels produits par les intestins de tous les organismes, y compris l'humain). Le projet [BtSI2S](#) a permis de montrer que suite à l'ingestion de formes végétatives de bactéries du groupe *Bc*, ces dernières sont éliminées en moins de 4h sans déclencher de diarrhées. A l'inverse, le projet a permis de montrer que, chez la drosophile comme chez la souris, l'ingestion de spores du groupe *Bc* (dont des spores *Bt* utilisées en agriculture) ne déclenchait aucune réponse immunitaire (ni production de ROS, ni de peptides antimicrobiens), qu'elle déclenchait des diarrhées et que les bactéries persistaient jusqu'à 10 jours dans l'intestin. En fait, les spores résistent à l'acidité de l'intestin et aux sels biliaires. Elles ne sont pas non plus détectées par le système immunitaire innée du duodénum. En conséquence, les spores atteignant la partie postérieure de l'intestin grêle (le jéjunum et l'iléon) y germent pour donner naissance aux formes végétatives. Hors le jéjunum et l'iléon sont dotés d'une réponse immunitaire innée faible car c'est le lieu de résidence de la flore commensale (du microbiote). Cette réponse immunitaire réduite permet de maintenir sous contrôle le développement de la flore commensale sans la détruire. A contrario, une réponse immunitaire trop efficace éliminerait les bactéries bénéfiques du microbiote avec pour conséquence un effet délétère sur la santé. Cet environnement immunitaire intestinal est donc favorable à la persistance des formes végétatives des bactéries du groupe *Bc* et à la production des entérotoxines responsables des symptômes diarrhéiques. De plus le projet a permis de montrer que la présence des formes végétatives de *Bc/Bt* dans le jéjunum et l'iléon avait une action répressive sur la réponse immunitaire innée intestinale, induisant

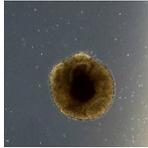
ainsi un cercle vicieux favorisant leur persistance. Ainsi, les bactéries du groupe *Bc*, lorsqu'elles sont ingérées sous formes de spores, se comportent comme des fantômes vis-à-vis de la réponse immunitaire innée du duodénum leur permettant d'atteindre le jéjunum et l'iléon où elles sont perçues comme des bactéries de la flore commensale, leur laissant toute liberté de produire des entérotoxines et déclencher des diarrhées.

Ainsi, les travaux issus de ce projet apportent des explications quant à la survenue de TIAC incluant un grand nombre d'individus physiologiquement disparates. L'apparition des symptômes n'est en rien due à une réponse immunitaire affaiblie chez tous les sujets (individus stressés, immunodéprimés, âgés...) mais à l'ingestion de spores et à leur astucieuse stratégie pour atteindre une région de l'intestin où elles pourront se développer et produire leurs entérotoxines. Une question encore en suspens est: quelle quantité de spores doit être ingérée pour déclencher une intoxication alimentaire? Le groupe *Bc* ne faisant pas l'objet d'un contrôle microbiologique réglementaire en agroalimentaire, aucune dose maximale n'est imposée dans les aliments. L'Anses préconise quand même la dose maximale de [10<sup>5</sup> spores/g d'aliment](#). Bon nombres d'entreprises du secteur agroalimentaire se réfèrent à cette préconisation et ont mis en place des contrôles microbiologiques internes. Cependant, dans le cas précis des spores de *Bt* utilisées en agriculture pour traiter les cultures de fruits et légumes, il n'y pas de contrôle microbiologique car les produits ne sont pas transformés mais vendus crus (brutes) aux consommateurs. L'agriculture conventionnelle et biologique utilisant les spores de *Bt*, il est maintenant nécessaire d'améliorer les pratiques agricoles pour limiter la présence de spores sur les fruits et légumes. Les produits *Bt* font actuellement l'objet de discussions au sein de la Commission européenne, dans le cadre de leur demande de ré-approbation, et à ce titre, plusieurs Etats membres plaident pour des changements dans la réglementation de ces produits. Par exemple, imposer un délai avant récolte après traitement et des doses maximales utilisables.

Il y a aussi un biais de perception par les consommateurs des produits issus de l'agriculture biologique. L'idée qu'un produit "bio" est forcément "bon pour la santé" est fortement ancrée dans l'opinion publique. Par conséquent, les gens ne lavent pas systématiquement ou soigneusement les fruits et légumes "bio" avant de les manger, pensant qu'il n'y a pas de traitement phytosanitaire. Les allégations publicitaires autour du "bio=bon" sont en grande partie responsable de ce biais de perception. L'agriculture biologique est évidemment plus vertueuse et respectueuse de l'environnement que l'agriculture conventionnelle. Néanmoins, il est indispensable d'informer le consommateur que l'agriculture "bio" utilise aussi des produits phytosanitaires (appartenant à la [liste des produits de biocontrôle](#) autorisés en Agriculture Biologique) pour lutter contre les ravageurs et que parmi ces produits, il y a des bactéries (*Bt*), des virus ou d'autres microorganismes pouvant avoir des effets indésirables si ingérés en trop grande quantité par le consommateur. Il y a également deux agricultures biologiques avec des concepts économiques différents. Il y a l'agriculture "bio" intensive, produisant de grande quantité de fruits et légumes, souvent loin de leur lieu de vente et de consommation. Ce mode de culture doit être fortement rentable et utilise donc plus de produits phytosanitaires. Parallèlement, il y a la production "bio" locale, faisant suite à un choix philosophique ou à une prise de conscience de l'agriculteur. Ce sont en général des exploitations de petites tailles, avec une distribution locale. L'agriculteur "bio", de par sa prise de conscience, limite de lui-même le nombre de traitements et la quantité de produits utilisés. Cette démarche vertueuse est à souligner mais malheureusement la distinction n'est que trop rarement faite entre le fruit "bio" qui provient d'énormes exploitations à l'autre bout de la planète et le fruit "bio" produit par une petite exploitation locale. Quoi qu'il en soit, d'où que le produit provienne, qu'il soit "bio" ou pas, le meilleur conseil est de bien laver ses fruits et légumes.

## Références

- ANSES Saisine n° 2013-SA-0039.** (2013). Risques en termes de sécurité sanitaire liés à l'utilisation de souches de *Bacillus thuringiensis* (Bt) en tant que substances actives dans des insecticides biologiques. Saisine n°2013-SA-0039, <https://www.anses.fr/fr/system/files/DPR2013sa0039.pdf>.
- Bonis, M., Felten, A., Pairaud, S., Dijoux, A., Maladen, V., Mallet, L., Radomski, N., Duboisset, A., Arar, C., Sarda, X. et al.** (2021). Comparative phenotypic, genotypic and genomic analyses of *Bacillus thuringiensis* associated with foodborne outbreaks in France. *PLoS One* **16**, e0246885.
- Bonis, M. and Gallet, A.** (2020). Risques pour la santé et la biodiversité liés à l'utilisation d'un bioinsecticide majeur. In *Biocontrôle: Éléments pour une protection agroécologique des cultures*, (ed. Quae), pp. 376.
- Carroll, L. M., Wiedmann, M. and Kovac, J.** (2020). Proposal of a Taxonomic Nomenclature for the *Bacillus cereus* Group Which Reconciles Genomic Definitions of Bacterial Species with Clinical and Industrial Phenotypes. *MBio* **11**.
- Casida, J. E. and Bryant, R. J.** (2017). The ABCs of pesticide toxicology: amounts, biology, and chemistry. *Toxicol Res (Camb)*. **6**, 755-763. doi: 10.1039/c7tx00198c. eCollection 2017 Nov 1.
- Damalas, C. A. and Koutroubas, S. D.** (2018). Current Status and Recent Developments in Biopesticide Use. *Agriculture* **8**, 13.
- EFSA and ECDC.** (2018). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. *EFSA Journal* **16**, e05500.
- EFSA BIOHAZ.** (2016). Risks for public health related to the presence of *Bacillus cereus* and other *Bacillus* spp. including *Bacillus thuringiensis* in foodstuffs. *EFSA Journal* **14**, e04524.
- Ehling-Schulz, M., Lereclus, D. and Koehler, T. M.** (2019). The *Bacillus cereus* Group: *Bacillus* Species with Pathogenic Potential. *Microbiol Spectr.* **7(3)**. 10.1128/microbiolspec.GPP3-0032-2018.
- Hung, T. P., Truong, L. V., Binh, N. D., Frutos, R., Quiquampoix, H. and Staunton, S.** (2016). Fate of insecticidal *Bacillus thuringiensis* Cry protein in soil: differences between purified toxin and biopesticide formulation. *Pest Manag Sci.* **72**, 2247-2253. doi: 10.1002/ps.4262.
- Setlow, P.** (2014). Spore Resistance Properties. *Microbiol Spectr* **2(5)**. 10.1128/microbiolspec.TBS-0003-2012.
- Shafi, J., Tian, H. and Ji, M.** (2017). *Bacillus* species as versatile weapons for plant pathogens: a review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* **31**, 446-459.
- Willer, H. and Lernoud, J.** (2018). The World of Organic Agriculture. Statistics and Emerging Trends 2018.: FiBL, Frick, and IFOAM- Organics International - Bonn.



## **Déterminer les mécanismes par lesquels les perturbateurs endocriniens altèrent le développement neurologique en utilisant des organoïdes de cerveau humain, ou « mini-cerveaux »**

D'après les travaux issus du projet NEUROPOL soutenu par l'Académie 3, Université Côte d'Azur :

KHALFALLAH Olfa, CINQUANTA Guillaume

Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire (IPMC),

Université Côte d'Azur, CNRS, UMR7275, 660 route des Lucioles, 06560 Valbonne, France

### **Contexte général**

Nous sommes constamment exposés à une multitude de composés chimiques présents dans les produits du quotidien tels que les plastiques, détergents, cosmétiques, médicaments et même notre alimentation. Plusieurs centaines de ces produits chimiques sont des perturbateurs endocriniens (PE), c'est à dire des substances exogènes, naturelles ou synthétisées par l'industrie chimique, qui reproduisent les caractéristiques des hormones naturellement présentes dans le corps, perturbant ainsi la l'équilibre physiologique du système hormonal. Les hormones jouant un rôle clé sur le développement et le fonctionnement des organes, les PE peuvent avoir un effet délétère non seulement sur l'individu qui est exposé mais également sur sa descendance. De nombreux travaux ont montré que l'exposition à ces PE augmente le risque de **problèmes de croissance, malformations génitales, stérilité, puberté précoce, cancers hormono-dépendant (sein, prostate, cerveau) obésité, diabète (1), et plus récemment, de troubles du neurodéveloppement (TND) (2-4)**. Les TND résultent de perturbations lors de la formation du cerveau pendant la grossesse, altérant le fonctionnement cognitif et/ou affectif de l'enfant. Les TND, qui touchent environ 10% des enfants, regroupent des pathologies diverses comme les Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA), les Troubles Envahissants du Développement (TED), les Troubles avec Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) ou encore la déficience intellectuelle. Malgré ces données et face au lobbying des industriels, la réglementation sur l'utilisation des PE reste insuffisante pour protéger la population.

Le projet NEUROPOL vise à analyser les effets des PE sur le neurodéveloppement humain et ainsi déterminer les liens entre PE et TND afin de mieux réglementer leur utilisation et protéger la population.

### **Le point sur la réglementation actuelle**

Pour être considéré comme un PE, un produit chimique doit produire un effet néfaste qui doit être une conséquence biologiquement plausible d'une altération de la fonction endocrinienne. L'évaluation de ces effets néfastes sur la population se fait en 2 temps : par des études épidémiologiques puis sur des modèles cellulaires et / ou animaux. Les études épidémiologiques analysent la fréquence des pathologies en lien avec l'exposition à un facteur donné, dans ce cas les PE. Ces analyses sont réalisées sur des groupes d'individus représentatifs de la population générale appelés cohortes, et combinent des informations issues de questionnaires, médicales et d'analyses biologiques. Ainsi, des études épidémiologiques ont démontré que les enfants nés de femmes ayant été exposées à des PE pendant la grossesse ont un risque accru de présenter des altérations du développement neurologique et des

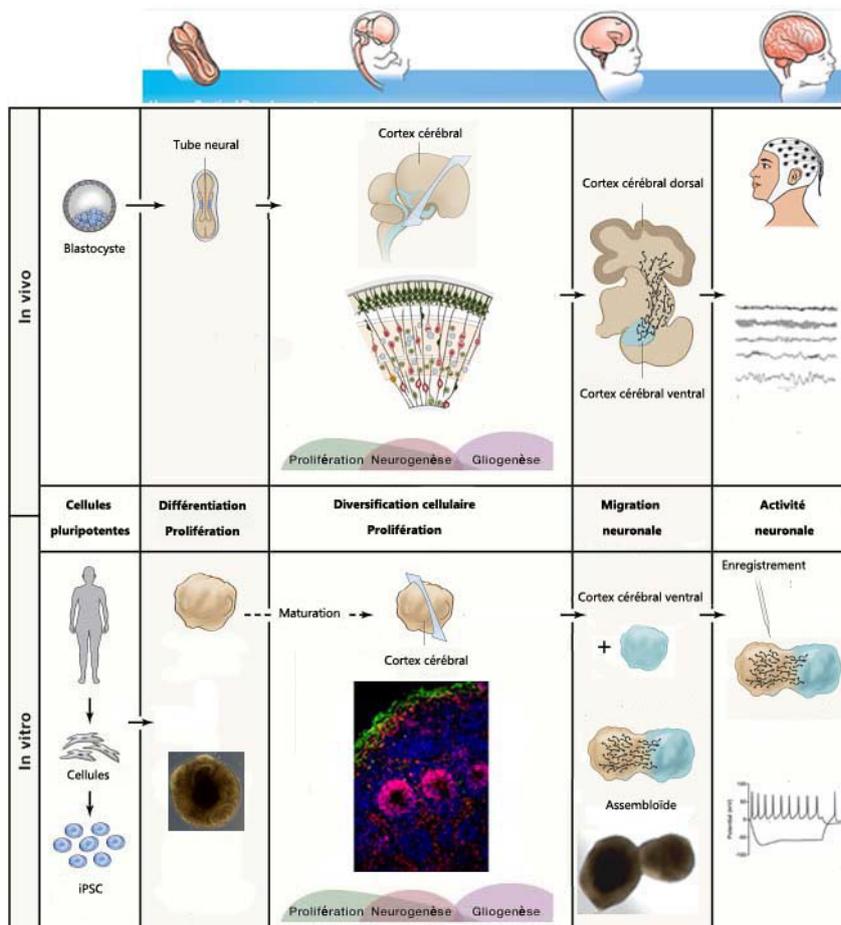
anomalies comportementales. Cependant, ce type d'études ne permet pas de rendre compte de l'exposition simultanée à plusieurs PE (effet cocktail) dont l'effet cumulé peut être supérieur à celui des PE pris isolément (5) De plus, l'effet délétère des PE peut se manifester plusieurs années après l'exposition initiale, ce qui rend complexe l'étude des liens de causalité entre les PE et la pathologie humaine. Par conséquent, même si les études épidémiologiques constituent la base pour identifier les effets délétères des PE sur la santé humaine, elles ne sont généralement pas suffisantes pour réglementer l'utilisation des PE. Pour cela, il est indispensable de compléter ces études par l'analyse des effets des PE sur les fonctions biologiques en utilisant des modèles cellulaires et / ou animaux. En Europe, les essais réglementaires pour évaluer les effets des PE sur le développement neuronal reposent essentiellement sur l'expérimentation chez l'animal, majoritairement des rongeurs, complétés par des études sur des modèles cellulaires. Ces résultats ont ainsi conduit la Commission Européenne à prendre en compte les PE dans le règlement REACH (Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals) qui impose une évaluation des risques pour la santé humaine et l'environnement pour les substances chimiques enregistrées (règlement n°1907/2006 du 18 décembre 2006). Cependant, les tests utilisés pour la réglementation présentent des limites. En effet, la formation et la structure du cerveau humain sont beaucoup plus complexes que celles des autres espèces. Ainsi, il est de plus en plus évident que les études portant sur les animaux de laboratoire couramment utilisés ne peuvent ni modéliser complètement le neurodéveloppement humain ou les TND, ni prédire de manière fiable les effets des PE à cause de processus toxicodynamiques distincts, limitant la pertinence des résultats obtenus. Par conséquent, il est fort possible que des PE qui n'ont pas d'effet mesurable chez l'animal perturbent quand même le neurodéveloppement chez l'Homme. Ces modèles ne sont donc pas pertinents pour prédire les effets sur la santé humaine. De plus, ces analyses sont longues et coûteuses limitant considérablement le nombre de PE testés, et l'utilisation de plusieurs centaines de molécules restent non réglementée. Il est donc urgent de développer des stratégies qui intègrent plusieurs modèles *in vivo*, *in vitro* et *in silico* pour générer de nouvelles connaissances pertinentes pour le développement neurologique et la santé humaine.

### **Etude sur le cerveau humain : les organoïdes cérébraux**

Un grand nombre d'analyses reposent soit sur l'utilisation de modèles animaux, soit de modèles cellulaires humains cultivés en mono-couches (en 2D) qui ne permettent pas de recréer les interactions multicellulaires complexes tri-dimensionnelles qui se produisent dans le cerveau, limitant considérablement l'étude du neurodéveloppement humain. Toutefois, la capacité des cellules souches pluripotentes embryonnaires ou induites (iPSC : *induced pluripotent stem cells*) à s'autoorganiser en trois dimensions et à se différencier *in vitro* dans tous les types de cellules qui composent un organisme adulte a permis une avancée majeure dans le domaine. Ces cellules sont utilisées pour générer des organoïdes cérébraux humains qui reproduisent le développement en 3D de certaines régions du cerveau en préservant les interactions fonctionnelles complexes entre les différentes populations cellulaires : neurones, astrocytes et oligodendrocytes. Ainsi, il est possible de modéliser la formation du cortex humain, région du cerveau qui contrôle les fonctions cognitives supérieures telles que le langage, le raisonnement, l'apprentissage, les émotions ou l'intelligence, altérées dans les TND.

Le cortex humain se forme à partir de progéniteurs neuraux selon un processus extrêmement bien contrôlé dans le temps et dans l'espace. Après des étapes de prolifération et différenciation, les neurones GABAergiques inhibiteurs issus de la partie ventrale du cortex migrent vers le cortex dorsal, à l'origine des neurones glutamatergiques excitateurs, et s'interconnectent pour former un réseau fonctionnel (Fig. 1 panneau supérieur). Dans le cadre du projet NEUROPOL, nous avons modélisé toutes ces étapes en cultivant des iPSCs dans différents milieux de manière à obtenir des organoïdes corticaux dorsaux (6) et des organoïdes corticaux ventraux (7). Les organoïdes dorsaux et ventraux sont ensuite cultivés

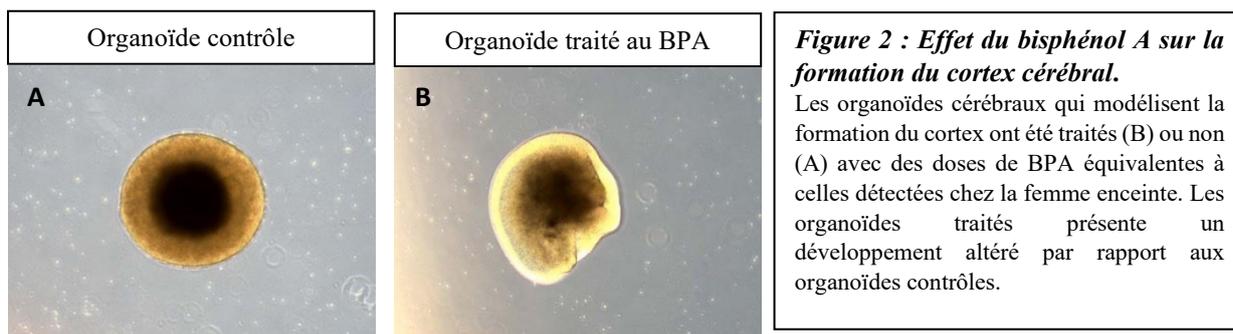
ensemble de manière à former des assemblages, permettant la migration des interneurons GABAergiques de l'organoïde ventral vers l'organoïde dorsal afin de générer un réseau neuronal fonctionnel. Nous avons analysé ces différentes étapes par des analyses morphologiques (taille/morphologie des organoïdes), moléculaires en utilisant des marqueurs spécifiques de la prolifération et des différentes populations cellulaires (RT-PCR, immunofluorescence avec imagerie confocale et par feuillet de lumière) et fonctionnelles (électrophysiologie par patch clamp). Nos résultats montrent que les organoïdes cérébraux que nous avons générés récapitulent bien la formation du cortex cérébral humain (Figure 1 panneau inférieur), ce qui en fait à l'heure actuelle le meilleur modèle pour étudier la formation du cortex humain.



**Figure 1 : Modélisation de la formation du cerveau humain à l'aide d'organoïdes cérébraux.**

Panneau supérieur : étapes clés du développement du cortex humain. Après la conception, les cellules du tube neural prolifèrent et se différencient pour générer des neurones qui migrent et se connectent pour former un réseau fonctionnel. L'activité neuronale, qui reflète la fonction cérébrale, est mesurée par des enregistrements électrophysiologiques. Toutes ces étapes sont récapitulées dans les organoïdes cérébraux et sont analysables par des tests que nous avons développés (panneau inférieur).

Le projet NEUROPOL a pour but d'utiliser le modèle des organoïdes cérébraux pour évaluer les effets des PE de la famille des phénols : bisphénol A (BPA), F et S, triclosan et parabènes, qui sont presque systématiquement détectés chez les femmes enceintes (8) et sont associés à un risque accru de TND chez les enfants d'après des études épidémiologiques (2-4, 8). Nos premiers résultats montrent que l'exposition des organoïdes cérébraux à des doses de BPA correspondant aux taux détectés chez la femme enceinte induit une désorganisation qui pourrait être à l'origine d'anomalies de la formation du cortex chez l'enfant, en lien avec les TND (Figure 2). Ces résultats démontrent donc que les doses auxquelles nous sommes exposés quotidiennement ne sont pas sans danger et témoignent de la nécessité d'étudier les effets des PE auxquels à l'aide d'un modèle adéquat.



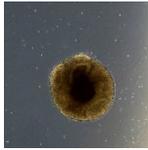
### Actions et retombées du projet

Les PE représentent une grave préoccupation pour la santé des générations actuelles et futures et pour l'environnement, ainsi qu'une charge sociale, familiale et psychologique dont le coût annuel est estimé en Europe entre 150 et 260 milliards d'Euros par an (soit entre 1.2% et 2% du PIB) (9). Il est donc urgent d'agir pour réduire l'exposition aux PE, la meilleure façon d'y parvenir étant d'adopter une réglementation. En élucidant les effets concrets des PE sur des organoïdes de cerveaux humains, le projet NEUROPOL permettra de disposer de données scientifiques fiables concernant l'effet de ces molécules sur la santé mentale des enfants, et ainsi de permettre une meilleure réglementation de l'usage de ces polluants. Par ailleurs, dans la mesure où l'exposition aux PE est omniprésente, chaque personne et chaque enfant né aujourd'hui a en permanence des dizaines de produits chimiques dans son sang. L'exposition multiple aux PE peut entraîner des effets additifs ou synergiques, appelés effets cocktails, très peu étudiés jusqu'à présent. Enfin, contrairement aux idées reçues, la dose ne fait pas le poison. En effet, **à faible dose, les PE peuvent se révéler plus dangereux qu'à des doses plus élevées. Ainsi, le modèle des organoïdes cérébraux développé dans le cadre du projet NEUROPOL permettra de déterminer les effets des PE seuls, ou en mélange, et à différentes doses.**

En plus des industriels et des pouvoirs publics, ce projet s'adresse à la société civile à qui il appartient de se saisir des preuves scientifiques de la dangerosité et de la toxicité des polluants que le projet mettra en avant. En sensibilisant le public, ces travaux ont pour but d'inciter les consommateurs à modifier leurs gestes quotidiens pour réduire leur exposition aux PE, notamment en consommant les produits issus de l'agriculture biologique ou en privilégiant l'utilisation de produits écologiques pour les produits d'entretien.

## Références

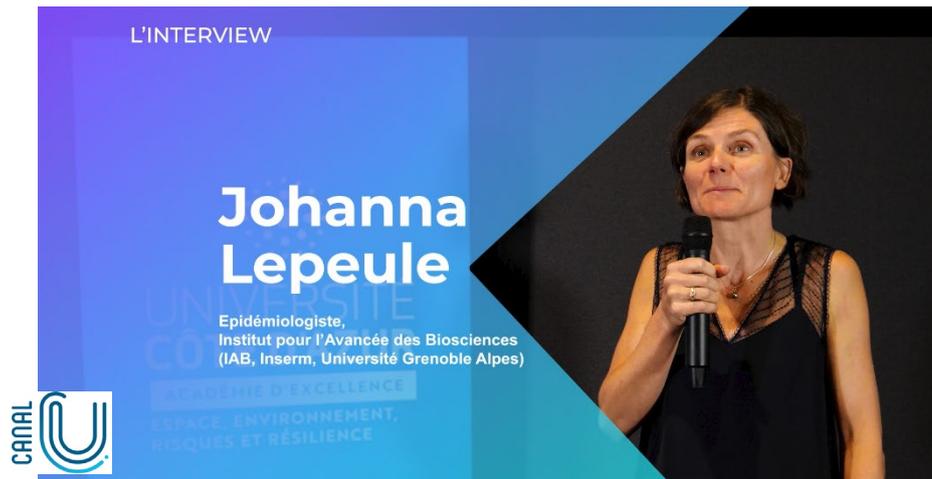
1. **Kahn LG, Philippat C, Nakayama SF, Slama R, Trasande L.** Endocrine-disrupting chemicals: implications for human health. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Aug;8(8):703-718. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30129-7. PMID: 32707118; PMCID: PMC7437820.
2. **C. Cheroni, N. Caporale, G. Testa,** Autism spectrum disorder at the crossroad between genes and environment: contributions, convergences, and interactions in ASD developmental pathophysiology. *Mol. Autism.* **11**, 69 (2020).
3. **Braun JM.** Early-life exposure to EDCs: role in childhood obesity and neurodevelopment. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 Mar;13(3):161-173. doi: 10.1038/nrendo.2016.186. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27857130; PMCID: PMC5322271.
4. **Rivollier F, Krebs MO, Kebir O.** Perinatal Exposure to Environmental Endocrine Disruptors in the Emergence of Neurodevelopmental Psychiatric Diseases: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Apr 12;16(8):1318. doi: 10.3390/ijerph16081318. PMID: 31013727; PMCID: PMC6517937.
5. **A. Kortenkamp,** Low dose mixture effects of endocrine disrupters and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment. *Curr. Opin. Pharmacol.* **19**, 105–111 (2014).
6. **Paşca AM, Sloan SA, Clarke LE, Tian Y, Makinson CD, Huber N, Kim CH, Park JY, O'Rourke NA, Nguyen KD, Smith SJ, Huguenard JR, Geschwind DH, Barres BA, Paşca SP.** Functional cortical neurons and astrocytes from human pluripotent stem cells in 3D culture. *Nat Methods.* 2015 Jul;12(7):671-8. doi: 10.1038/nmeth.3415. Epub 2015 May 25. PMID: 26005811; PMCID: PMC4489980.
7. **Birey F, Andersen J, Makinson CD, Islam S, Wei W, Huber N, Fan HC, Metzler KRC, Panagiotakos G, Thom N, O'Rourke NA, Steinmetz LM, Bernstein JA, Hallmayer J, Huguenard JR, Paşca SP.** Assembly of functionally integrated human forebrain spheroids. *Nature.* 2017 May 4;545(7652):54-59. doi: 10.1038/nature22330. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28445465; PMCID: PMC5805137.
8. **Philippat C, Nakiwala D, Calafat AM, Botton J, De Agostini M, Heude B, Slama R;** EDEN Mother–Child Study Group. Prenatal Exposure to Nonpersistent Endocrine Disruptors and Behavior in Boys at 3 and 5 Years. *Environ Health Perspect.* 2017 Sep 15;125(9):097014. doi: 10.1289/EHP1314. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2018 Dec;126(12):129001. PMID: 28937960; PMCID: PMC5915182.
9. **Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, DiGangi J, Bellanger M, Hauser R, Legler J, Skakkebaek NE, Heindel JJ.** Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Apr;100(4):1245-55. doi: 10.1210/jc.2014-4324. Epub 2015 Mar 5. PMID: 25742516; PMCID: PMC4399291.



*Les Cahiers Espace,  
Environnement, Risques  
et Résilience*

*Interview*

**Johanna Lepeule – Epidémiologiste à l'Université Grenoble-Alpes**



**Consultable sur notre chaîne Canal-U via le QR Code ci-dessous :**





*Les Cahiers Espace, Environnement, Risques et Résilience*

*Imprimé par* : Centre de Production Numérique  
Universitaire, Valrose, Nice

*Janvier 2024*