

Les événements météorologiques extrêmes se traduisent par des décès, des traumatismes physiques immédiats et leurs séquelles, et par des impacts psychologiques souvent sévères. Un impact durable sur la santé mentale a ainsi été mis en évidence, par exemple suite aux inondations de la Somme en 1999, ou du Gard en 2002 [39].

Les modifications des zones de répartitions de certaines espèces animales et végétales sont un autre exemple de contribution du changement climatique à des évolutions des risques sanitaires. Par exemple, le front d'expansion de la chenille processionnaire du pin s'est déplacé vers le nord de la France, à un rythme moyen de 4 km par an durant les dix dernières années. Cette expansion a été favorisée par des introductions involontaires dans certaines zones, et par le réchauffement qui permet désormais aux chenilles de survivre pendant l'hiver [32]. Ces chenilles peuvent être à

l'origine d'allergies parfois graves pour l'homme. Des mécanismes similaires peuvent favoriser l'implantation d'arthropodes (par exemple moustiques, tiques) ou de rongeurs potentiellement vecteurs de zoonoses.

Ces quelques exemples montrent à quel point la santé humaine est étroitement liée à l'environnement et au climat. De plus en plus d'études s'attachent désormais à estimer les impacts potentiels à venir, en couplant modèles climatiques, épidémiologiques, et d'évaluation des risques et des impacts sanitaires. Leurs résultats mettent en évidence d'une part la nécessité d'actions immédiates permettant de limiter les impacts sanitaires des modifications du climat d'ores et déjà observées et à venir (mesures d'adaptation). D'autre part, ils soulignent la nécessité de mesures de réduction des émissions de gaz à effet de serre, afin d'atténuer au maximum les changements climatiques à venir en vue de contenir les impacts sanitaires associés. 🔗

Changements environnementaux et maladies infectieuses : mieux coordonner la surveillance

Jean-François Guégan

Directeur de recherche à l'Institut de recherche pour le développement, UMR MIVEGEC IRD-CNRS-Université de Montpellier, conseiller scientifique initiative *ecoHEALTH* du programme international *Future Earth* des Nations Unies, ancien membre du HCSP, président de la partie santé du Plan national d'adaptation au changement climatique (2011-2015)

Frédéric Simard

Directeur de recherche à l'Institut de recherche pour le développement, directeur de l'UMR MIVEGEC IRD-CNRS-Université de Montpellier

Des 1 417 maladies infectieuses dues à des virus, bactéries ou parasites, connues dans la population humaine mondiale, seules les 174 (12,27 %) maladies participant le plus largement à la mortalité et à la morbidité générale offrent des informations plus ou moins renseignées sur leur distribution spatiale [38]. Curieusement, seulement 7 d'entre elles (4 % des 174 renseignées) possèdent une cartographie générale suffisamment exhaustive permettant de comprendre les multiples facteurs, dont biogéographiques, écologiques et climatiques qui participent à leur installation et à leur répartition. Le paludisme, et en particulier celui causé par le protozoaire *Plasmodium falciparum*, est à l'heure actuelle la maladie humaine la mieux cartographiée.

Avec les changements climatiques, les inquiétudes sont croissantes quant à une colonisation progressive du continent européen par des agents infectieux, plus particulièrement ceux véhiculés par des arthropodes, comme les moustiques des genres *Aedes*, *Anopheles* ou *Culex*, ou encore par des acariens, comme les tiques. La possibilité d'invasion de nos territoires européens par des animaux réservoirs, ou leurs agents pathogènes ou parasites, existe – comme l'a révélé l'installation d'un foyer de bilharziose à *Schistosoma haematobium* dans la rivière Cava en Corse du Sud en 2014 [29]. La surveillance de ce type d'invasion biologique demeure aisée à réaliser, essentiellement parce que les animaux

impliqués sont soit plus facilement identifiables soit parce qu'ils peuvent également intéresser les naturalistes.

Pourquoi alors clamer une implication des changements climatiques dans l'émergence ou la ré-émergence de maladies vectorielles ou zoonotiques en Europe lorsque finalement pour un très grand nombre d'entre elles, les aires de distribution possibles ou probables sont peu ou pas étudiées ? Assistera-t-on à des épidémies infectieuses plus importantes sur le territoire métropolitain comme, par exemple, des gastro-entérites virales ou bactériennes, et quels en seraient les facteurs responsables ? Comment peut-on répondre empiriquement à l'implication des changements climatiques sur l'apparition de ces maladies en Europe ? Quelle(s) adaptation(s) doit effectuer aujourd'hui la surveillance épidémiologique à la lumière des développements conséquents effectués en recherche internationale sur ces sujets ? Enfin, dans l'écheveau des différents facteurs imbriqués les uns dans les autres et où les notions d'interactions, de synergies et d'antagonismes prennent tout leur sens, comment démêler toutes les causes en admettant la réalité du problème climatique de plus en plus inquiétant ?

« Surveiller n'est pas jouer ! »

Les agents infectieux à transmission vectorielle, zoonotique ou ayant une phase de leur cycle dans l'écosystème hydrique ou tellurique, sont très marqués pour leur développement et leur répartition géographique

par des paramètres environnementaux, abiotiques et biotiques [40]. Un insecte vecteur dont le régime de reproduction souffrirait de températures trop élevées conduira inévitablement à abaisser le taux de transmission du parasite qu'il véhicule ; un animal réservoir comme un campagnol roussâtre, porteur d'hantavirus Puumala dans le nord-est de la France, verra son cycle reproductif, et donc son potentiel de transmission intra- et inter-espèce(s), étroitement dépendant des conditions météorologiques. Enfin, la hausse de 0,5 à 1 °C de la température de surface des eaux sur les côtes atlantiques entraînera une augmentation de la charge virale ou bactérienne dans ce type d'écosystèmes conduisant potentiellement à un accroissement du nombre de cas de gastro-entérites dans la population.

Une cartographie générale, tant pour le territoire métropolitain que dans nos collectivités et régions d'outre-mer, des principaux paramètres environnementaux, abiotiques, biotiques et météorologiques, et de leurs corrélations avec la présence-absence d'arthropodes vecteurs, de mollusques aquatiques vecteurs de parasitoses, d'animaux réservoirs d'agents pathogènes ou encore de bactéries et virus aquatiques, d'eau douce ou marins, est aujourd'hui d'une absolue nécessité si l'on veut répondre aux questionnements des conséquences sanitaires du dérèglement climatique.

Au premier plan, la surveillance épidémiologique en cette matière doit être réorganisée pour répondre aux questions nouvelles qui lui sont posées. Une enquête menée en 2007-2008 par l'Afsset, aujourd'hui l'Anses, concernant le croisement de données dans le champ de la santé-environnement récoltées et maintenues en France révélait une disparité énorme dans la manière dont ces données et métadonnées étaient acquises et gérées [1]. De surcroît, dans la plupart des situations les données étaient incomplètes, biaisées par des efforts d'échantillonnage très variables et peu documentés (surdensité d'échantillonnage autour des routes, autour des villes...), et orientées pour répondre à des questions légitimes, mais souvent spécifiques, de santé publique. En particulier, l'organisation de ces données et de la surveillance qui les alimente montrait un très fort biais à rechercher la présence d'une espèce d'insecte vecteur – autrement dit répondre à la question de son installation – et non pas son absence – pour comprendre les conditions non favorables à son installation. Avec le développement des modèles de niche écologique, l'épidémiologie a ainsi généré une catégorie spécifique de modèles de niches marqués par les absences de cas ou d'hôtes [7, 8]. S'il est toutefois possible de modéliser les distributions spatiales de systèmes infectieux sur la base uniquement des présences, les comparaisons entre des situations positives et négatives demeurent un standard largement discuté par les biostatisticiens et les écologues quantitatifs. Il conviendrait alors de mener une réflexion en France, sous l'égide de l'Anses et de la nouvelle Agence nationale de santé publique,

Santé publique France, auxquelles il faudrait joindre des spécialistes du thème, et ce afin de réfléchir à une nouvelle organisation de la surveillance épidémiologique. Utiliser les données actuelles ou anciennes qui ont été collectées dans le cadre de questionnements issus de la surveillance épidémiologique ne convient plus aujourd'hui, ou très difficilement, pour répondre aux nouvelles problématiques liées aux changements globaux, les changements climatiques en étant une illustration particulière.

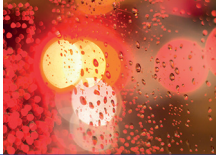
L'enregistrement des paramètres environnementaux, socio-économiques ou démographiques est ici crucial mais il doit de même faire l'objet d'une réflexion *a priori* tant concernant la maille, ou le grain, à laquelle ils seront renseignés que l'appréciation de leur temporalité. Une étude menée par nous-mêmes pour estimer la niche écologique de *Legionella pneumophila* dans l'agglomération de Rennes et l'associer avec les événements de cas de légionellose avait ainsi montré que près de 400 paramètres physico-chimiques étaient systématiquement mesurés dans les systèmes d'adduction d'eau de la ville par des sociétés privées, à intervalle irrégulier et à des stations qui différaient dans le temps. Alors que seulement 14 mesures indépendantes pouvaient être tirées de ces données cela étant dû à une très forte colinéarité entre les variables mesurées, les données révélaient en outre une forte agrégation spatiale des points de prélèvements, avec des zones importantes sans aucune mesure, rendant l'ensemble de ces informations difficilement exploitable et peu pertinent pour répondre à la question posée. Si dans cet exemple les mesures de paramètres physico-chimiques servent aussi à évaluer la qualité de l'eau potable pour la population (quelques paramètres peuvent être mesurés en continu à cette fin), une meilleure organisation des plans d'échantillonnage et de prélèvements aurait permis de tester l'hypothèse d'une prolifération bactérienne dans certains conduits particuliers favorisant l'émergence de cas de légionellose humaine.

La modélisation des niches écologiques au cœur de la surveillance épidémiologique

La modélisation statistique de la niche écologique, ou enveloppe écologique, d'une espèce consiste à construire une fonction de paramètres environnementaux, à la fois physico-chimiques et biologiques, comme la température, les précipitations, l'acidité du sol ou de l'eau, ou encore la disponibilité des ressources alimentaires, en matériaux ou spatiale, nécessaire au maintien et au développement de l'espèce [14]. Cette fonction permet de prédire la probabilité de présence de l'espèce – ce peut être un moustique vecteur, un animal réservoir ou un agent infectieux – à partir d'un jeu de données de calibration comprenant des données de présence/absence ou d'abondance et des valeurs de paramètres environnementaux aux différents sites d'observation. Quand elle est couplée à un système d'information géographique, l'approche permet la construction de

Jean-François Guégan et Frédéric Simard remercient l'IRD, le CNRS et l'Université de Montpellier pour leurs soutiens financiers ainsi que les LabEx CEBA (ANR-10-LABX-2501) et CEMEB (ANR-10-LABX-10-LABX-016) dont ils sont conseillers scientifiques et membres actifs.

Les références entre crochets renvoient à la Bibliographie générale p. 43.



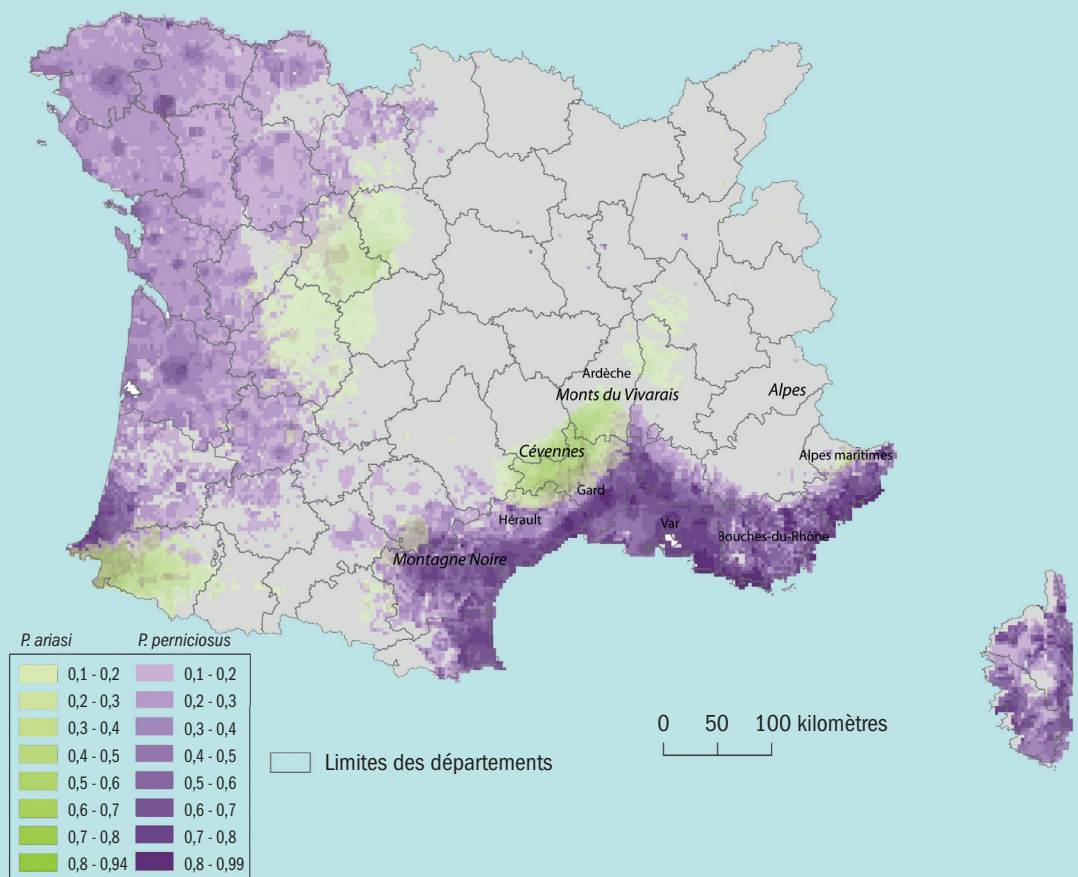
cartes de « qualité de l'habitat » (*Habitat Suitability Maps*) qui renseignent sur les zones géographiques les plus propices au développement de l'espèce et permettent d'identifier les paramètres du milieu qui en limitent, ou au contraire en favorisent, la pullulation [2, 48, 49]. Ces modèles de niches écologiques permettent de produire des représentations spatiales d'espèces possibles ou attendues (figure 1) mais aussi d'orienter les échantillonnages de façon plus exhaustive vers des zones où un défaut d'information est constaté. La pertinence du modèle et le degré de confiance que l'on peut avoir en ces projections dépendront alors étroitement de la qualité des données d'entrée, notamment des variables environnementales mesurées et de leur résolution tant spatiale que temporelle. La collecte des données doit ici être faite selon des protocoles rigoureux, et l'orga-

nisation des systèmes de collecte épidémiologique et entomologique doit impérativement être coordonnée à celle(s) d'autres systèmes de collecte d'informations.

Dans le cas particulier des maladies à transmission vectorielle, il est important de rappeler que si la présence effective du vecteur est une condition nécessaire à la transmission du pathogène, elle est loin d'être suffisante. En d'autres termes, la seule présence du vecteur – situation à laquelle nous pouvons faire correspondre la notion d'aléa entomologique qui sera définie plus loin –, si elle suggère un risque de transmission, ne permet en aucun cas de le quantifier précisément car de nombreux autres paramètres abiotiques et biotiques mais aussi démographiques, socio-économiques et politiques interviennent pour limiter l'expansion de l'agent pathogène. Roche et al. [45] ont ainsi utilisé le

figure 1

Expansion de la leishmaniose canine due à *Leishmania infantum* transmis par les deux espèces de phlébotomes, *Phlebotomus ariasi* et *Phlebotomus perniciosus*, dans la partie sud de la France



Les zones favorables à la transmission de la leishmaniose canine sont représentées en dégradé de vert pour *P. ariasi* et en dégradé de violet pour *P. perniciosus*. La modélisation de la niche écologique est basée sur un ensemble de paramètres environnementaux et démographiques.

Sources : d'après [9].

concept de la niche écologique appliqué aux systèmes infectieux ou parasitaires pour proposer des orientations de lutte et de contrôle plus efficaces dans les pays les plus démunis.

Peterson [36] ainsi que Peterson *et al.* [37] ont clairement identifié l'utilité des modèles de niche écologique en santé publique et en épidémiologie, et Eisen et Eisen [13] ou encore plus récemment Hartemink *et al.* [22] discutent plus précisément du développement de ces approches concernant les maladies infectieuses ou parasitaires vectorielles. Nous renvoyons ici le lecteur vers ces références, et en particulier un ouvrage récent [35] car l'objet de notre article est moins de produire une analyse exhaustive de la littérature sur le thème que de décrire les orientations en matière de surveillance environnementale et de surveillance épidémiologique sur ces questions actuelles.

Simuler des scénarios et analyser la sensibilité des paramètres

Plus ou moins récemment, différents modèles ont été développés pour évaluer l'impact des changements climatiques sur la distribution de systèmes infectieux – quasi essentiellement des maladies à transmission vectorielle –, et ainsi tenter de prédire leurs effets sanitaires. Un numéro spécial du journal scientifique britannique *Philosophical Transactions of the Royal Society* [33] a été dédié à ce sujet, et la lecture des différents articles révèle la difficulté à distinguer entre l'action des changements climatiques et celle des phénomènes socio-économiques qui résultent de l'action des hommes. Parmi les modèles utilisés, les modèles statistiques de distribution d'espèces utilisent des données décrivant leur distribution effective et y associent des variables mesurées du milieu afin de modéliser statistiquement les enveloppes écologiques dans lesquelles les espèces peuvent vivre [19]. Ces modèles permettent alors, par extrapolation, de définir des zones qui dans le futur présenteront des conditions favorables ou défavorables aux espèces étudiées. Les projections de distribution de la leishmaniose canine présentées à la figure 1 appartiennent à cette catégorie de modélisation. Ces modèles sont fondés sur l'hypothèse sous-jacente d'un équilibre des espèces avec leur environnement, et ils ignorent donc la dynamique de colonisation – comme pour une espèce invasive [46] – et les facteurs comme les perturbations environnementales ou les interventions humaines qui représentent autant de situations où l'équilibre n'est pas atteint [48]. De surcroît, les distributions géographiques modélisées ne tiennent pas compte des interactions entre espèces, ou de leurs capacités de migration et d'adaptation face aux changements environnementaux. De tels modèles projettent donc des zones où les combinaisons de variables utilisées pour les produire sont potentiellement favorables à l'espèce. Ces zones ne doivent pas être assimilées à la distribution future des espèces mais plutôt à leur habitat potentiellement favorable dans un futur scénarisé

sur la base de paramètres essentiellement climatiques, qui ne capturent alors qu'une partie de la variabilité environnementale future, qui plus est avec un degré d'incertitude parfois très élevé [41]. La plupart des modèles produits actuellement concernant les maladies à transmission vectorielle notamment appartiennent à cette classe de modèle. En outre, les projections de futures distributions concernent généralement l'espèce vectrice uniquement, et ne permettent jamais, ou très rarement, d'extrapolation en termes de risque de transmission ou d'aire de distribution future d'un agent infectieux potentiellement transmis. En ce sens, les projections actuellement réalisées en matière de changements climatiques et de leurs conséquences sur les maladies infectieuses prennent en compte une partie seulement des composants et conditions environnementales et biologiques nécessaires à l'existence d'un organisme pathogène. Nous sommes ici extrêmement proches des notions d'aléas modélisées par ces modèles, lesquelles diffèrent de celles de risque infectieux qui doivent tenir compte des vulnérabilités individuelles et collectives, ainsi que des expositions.

À l'inverse de ces modèles statistiques, les modèles dits mécanistes reproduisent une partie des processus responsables en incorporant des traits éco-physiologiques et démographiques propres aux espèces étudiées. Ces modèles se basent essentiellement sur les limites de tolérance physiologique des espèces [19] et peuvent donc permettre de caractériser les limites climatiques de la distribution des espèces. La figure 2, issue du travail de Caminade et de ses partenaires [6] constitue un exemple de tels modèles mécanistes appliqués à un insecte vecteur d'agents pathogènes, le fameux moustique-tigre. Un des avantages de ce type de modèles est qu'ils sont indépendants de la distribution observée de l'espèce d'intérêt. En revanche, ils nécessitent une quantité très importante d'information et de connaissance sur l'écologie et la physiologie des organismes, comme le comportement d'un caractère en fonction de la température ou du niveau hygrométrique, par exemple. Concernant les agents pathogènes à transmission indirecte, ces informations sont souvent indisponibles notamment parce qu'il est nécessaire de tenir compte des interactions entre l'hôte et l'agent infectieux, ce qui est rarement réalisé. La large diversité des interactions à considérer rend donc ce type d'études difficile à interpréter. Toutes ces projections doivent être examinées comme des scénarios possibles ou imaginables et non comme des évidences.

Des analyses de sensibilité sont alors imaginables pour identifier et quantifier la contribution des paramètres d'entrée de ces modèles à la variabilité de ses sorties. Ainsi, une analyse de sensibilité peut aider à prédire l'effet de chaque paramètre sur les résultats du modèle et à les classer suivant leur degré de sensibilité. La connaissance de cette information est très importante : elle renseigne sur le niveau de précision que doit avoir chaque paramètre et ainsi

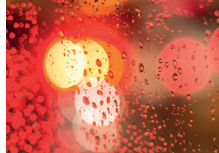
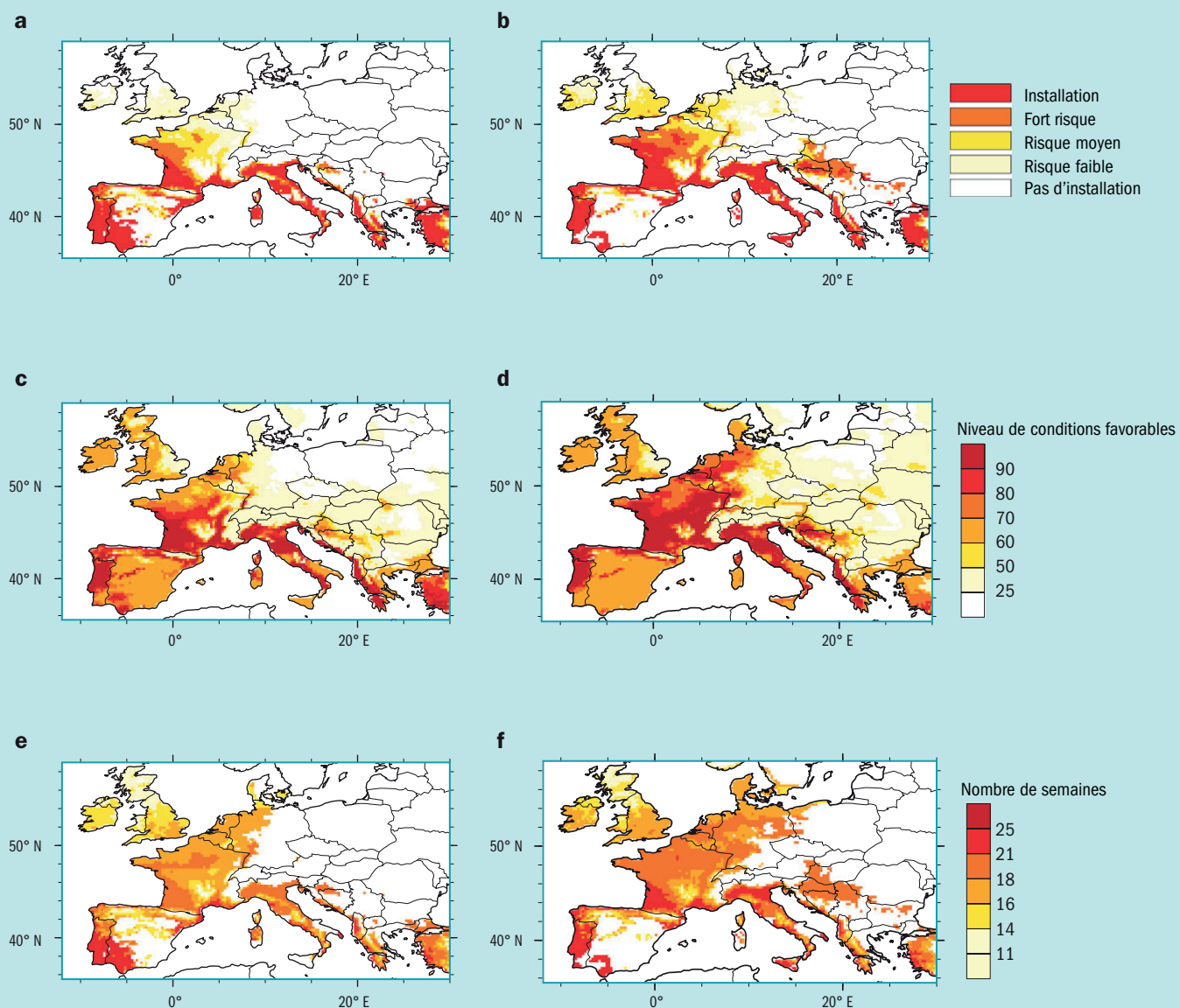


figure 2

Simulations de la distribution géographique du moustique-tigre, *Aedes albopictus*, basées sur différents modèles d'installation de l'espèce selon plusieurs paramètres météorologiques



Paramètres météorologiques : la pluviométrie annuelle, la température du mois de janvier et de celle d'été, ou encore la photopériode (en ligne) et pour deux périodes de temps (en colonne, à gauche période 1960-1989, et à droite période 1990-2009). Le nombre de semaines (sous-figures e et f) correspond au nombre de semaines d'activité des moustiques adultes.

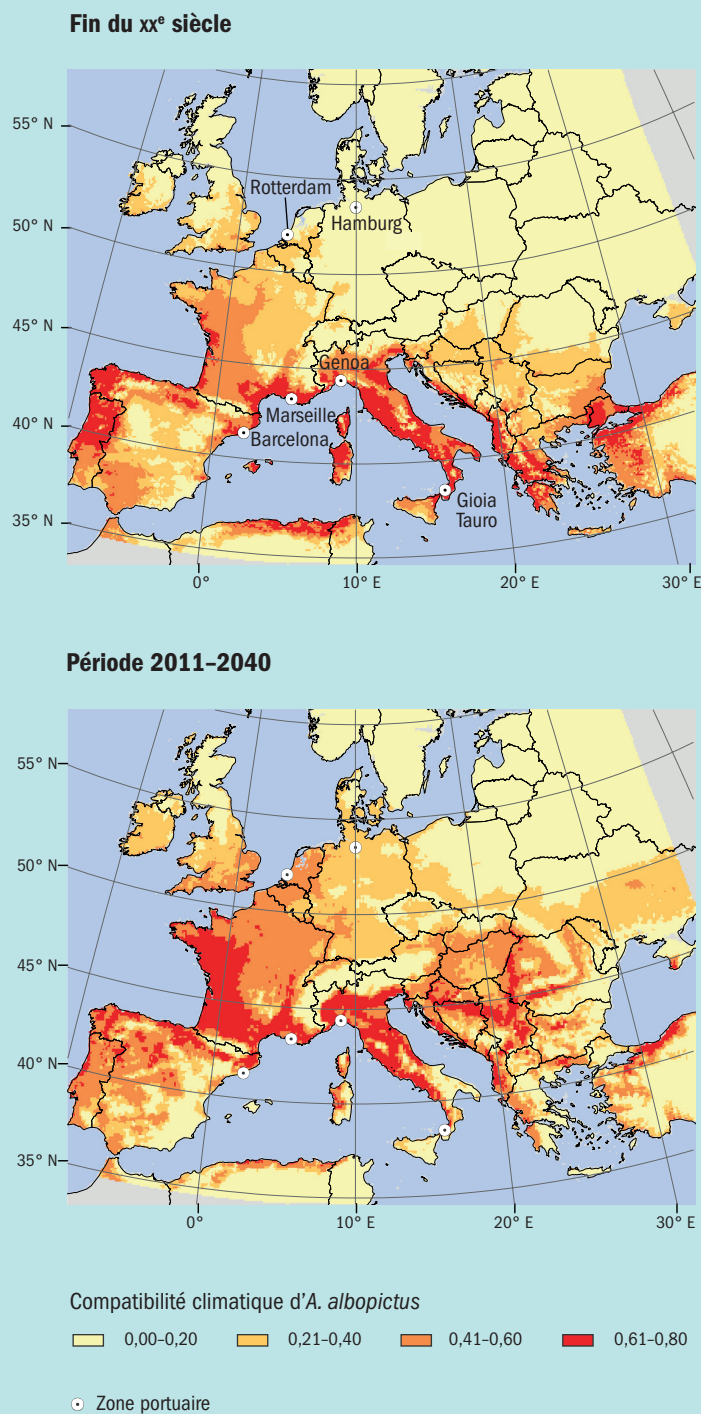
Sources : Modifié d'après Caminade et al. [6].

sur l'attention que l'on doit lui accorder lors de sa détermination sur le terrain au cours de la surveillance épidémiologique ou au laboratoire lors d'une expérimentation. Elle permet aussi d'éliminer des paramètres ne contribuant pas ou très peu à la varia-

bilité de la réponse. À l'inverse, l'approche peut permettre la mise en évidence de l'importance majeure de certains paramètres environnementaux, d'origine naturelle ou anthropique, et de leurs interactions, sur un phénomène particulier (figure 3). Roche et al. [46]

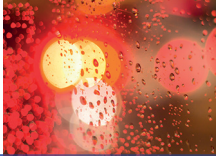
figure 3

Compatibilité climatique du moustique-tigre, *Aedes albopictus*, à la fin du xx^e siècle et pour la période 2011-2040, en Europe



Les disques blancs avec un point central indiquent la présence de zones portuaires importantes entretenant des échanges économiques mondiaux. Le travail préconise de surveiller ces zones à haut risque d'introduction d'espèces exotiques en général ainsi que de mieux prendre en compte les capacités dispersives de cette espèce invasive.

Sources : Modifié d'après Fischer et al. [15].



ont ainsi montré le rôle majeur du transport terrestre par véhicule dans la dynamique de colonisation du sud de la France par le moustique tigre, et Roiz et *al.* [48] ont précisé l'impact déterminant d'événements climatiques extrêmes tels que les sévères « épisodes cévenols » dans la transmission autochtone du virus Chikungunya à Montpellier, à l'automne 2014.

Changements climatiques et maladies infectieuses : s'intéresser aux systèmes infectieux dans leur intégralité

Modéliser le risque d'une infection à transmission vectorielle, voire zoonotique, ou les deux à la fois, dans un contexte de changements climatiques ne revient pas uniquement à produire des cartes d'habitats propices au développement du seul moustique vecteur ou de l'animal réservoir [40]. Cela ne saurait suffire ! En ce sens, il existe une discordance importante entre ce qui est actuellement accessible dans la littérature scientifique internationale et ce qu'il serait souhaitable d'envisager produire. De manière générale, concernant les agents pathogènes à transmission indirecte peu d'informations et de connaissances existent aujourd'hui sur le comportement de traits écologiques et physiologiques des individus hôtes, des agents infectieux qu'ils hébergent et des interactions existant entre eux en fonction de paramètres bioclimatiques mimant les conditions futures du climat. Le développement de recherches en écophysiologie des interactions hôtes-parasites nous semble essentiel si nous voulons mieux prévoir les risques possibles et ainsi mieux répondre aux interrogations actuelles.

Si pour ce type de transmission infectieuse, une bonne connaissance de l'écologie et de la physiologie des « compartiments » vecteur ou réservoir est essentielle, son acquisition informe pour le moins sur un ou des aléas biologiques et entomologiques. L'estimation d'un risque infectieux, d'autant que dans la plupart des situations l'agent pathogène est absent, devient alors présomptueuse. On parlera bien par exemple de risque entomologique si la préoccupation de santé publique concerne la gêne et la nuisance occasionnées aux populations par les piquûres de moustique. En revanche, il conviendra mieux d'utiliser l'expression « aléa entomologique » dans tous les travaux qui portent sur la connaissance des moustiques et de leur potentielle capacité de transmission, si l'étude ne s'intéresse pas directement à l'agent pathogène et à sa transmission à l'humain [23].

Au-delà, si l'on veut approximer le véritable risque infectieux futur, la prise en compte des comportements des individus et de la population, du contexte social et économique, de la géographie, de la dynamique de l'immunité des individus, des mesures de contrôle et de l'effet des traitements sont autant de paramètres à prendre en considération. En effet,

si l'on constate un apport important des modèles climatiques de « risque infectieux » – mais on aura compris qu'il s'agit plutôt là d'aléa entomologique dans la plupart des cas –, il n'en reste pas moins que ces modèles doivent toujours être interprétés avec prudence car dans la plupart des situations ce sont les habitats plus ou moins favorables à l'installation des insectes vecteurs, ou des hôtes réservoirs, qui sont scénarisés.

Conclusion

Comme nous l'avons vu, la thématique des effets du dérèglement climatique sur la distribution géographique des maladies infectieuses, et en particulier de celles à transmission indirecte, n'a jamais été aussi présente, mais la manière dont elle est abordée pose encore problème. Dans la majorité des situations étudiées persiste une confusion : le risque infectieux résulte de la confrontation entre une association de phénomènes menaçants, ou aléa(s), et une population humaine, ou animale. Une assimilation trop rapide est encore faite dans les travaux scientifiques entre la présence et la distribution géographique d'arthropodes potentiellement vecteurs d'agents pathogènes – conçues comme la menace à part entière – et le véritable risque infectieux [20]. En effet, l'importance du risque infectieux dépend d'un ou des aléas quant à leur nature – l'insecte capable de transmettre un agent infectieux est un élément nécessaire mais pas suffisant –, leur intensité et leur probabilité, des populations humaines, ou animales, exposées et de leur vulnérabilité. L'évolution des recherches en la matière devra donc mieux prendre en compte l'ensemble des menaces sanitaires, y incluant l'agent pathogène dans ses interactions avec l'ensemble du système infectieux, les enjeux humains ou animaux exposés et les politiques publiques mises en œuvre pour limiter ou contrôler les effets d'un ou des aléas. Ces futurs travaux devront aussi traiter par ailleurs des effets des changements climatiques intervenant à la fois sur les menaces infectieuses et les enjeux d'exposition.

Au final, en filigrane à ce texte, il conviendra aussi que l'épidémiologie et la santé publique s'interrogent aujourd'hui sur ce que ces disciplines intitulent « études écologiques » c'est-à-dire la mise en évidence de corrélations statistiques. Car, en effet, les sciences écologiques ont depuis trente années évolué, et ont développé des protocoles expérimentaux ou d'échantillonnage rigoureux tout en assurant des développements conséquents en modélisation biomathématique et tests d'hypothèses. Si le dérèglement climatique risque d'impacter de nombreux territoires et populations, épidémiologie-santé publique et écologie doivent aussi savoir aujourd'hui en bénéficier en unissant leurs approches respectives pour étudier et comprendre les conséquences sanitaires des changements environnementaux planétaires. ¶