

Pollution de l'air et maladies neurodégénératives : regard sur l'exposition

Gilles MAIGNANT | maignant@unice.fr

CNRS - UMR 912 SESSTIM - Marseille

Mots clés : Démence, exposition, maladies neurodégénératives, pollution atmosphérique

La pollution de l'air a de très nombreux effets sur la santé, notamment un rôle majeur dans la survenue de maladies respiratoires ou cardiovasculaires (Clougherty, Klubzansky, 2009). Plusieurs études s'y intéressent et ont montré que l'exposition à des concentrations même modérées, mais quotidiennes, peut augmenter le risque de survenue de ces maladies. En revanche, très peu d'études ont publié des résultats sur le lien éventuel entre pollution atmosphérique, démence et maladies neurodégénératives. En France, comme à l'international, les maladies neurodégénératives constituent un défi pour le système de santé et la politique de recherche. Aujourd'hui dans notre pays, plus de 850 000 personnes sont touchées par la maladie d'Alzheimer ou une maladie apparentée, elles sont plus de 200 000 personnes touchées par la maladie de Parkinson et plus de 100 000 personnes touchées par la sclérose en plaques. L'intention de cette note est de faire le point sur les dernières avancées scientifiques en investiguant les liens entre pollution et les maladies neurodégénératives d'une part, pollution et les fonctions cognitives et l'interaction avec la longueur des télomères, d'autre part.

Habiter à proximité des routes principales et incidence de la démence, de la maladie de Parkinson, et de la sclérose en plaque : une étude de cohortes populationnelles

Chen H. et al. (2017). Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. *The Lancet*, vol.389: p.718-726.

Résumé

La démence, la maladie de Parkinson et la sclérose en plaques sont les maladies neurodégénératives les plus communes. Elles ont des effets dévastateurs sur les individus, leurs familles et plus globalement la société. Comprendre leurs causes est donc un enjeu de santé publique majeur. Les expositions à la pollution de l'air et au bruit du trafic automobile pourraient contribuer à la survenue de ces maladies neurodégénératives. Le fait d'habiter proche d'une artère à fort trafic augmente l'exposition aux oxydes d'azote, aux particules fines et ultra fines, aux métaux lourds, aux HAP*, et au bruit. Une étude de cohorte de plusieurs millions d'habitants de l'Ontario s'est intéressée au lien entre le fait d'habiter à proximité d'un réseau routier important et le risque de maladies neurodégénératives. L'article s'intéresse à cette cohorte, répartie en deux groupes d'âge : les individus âgés de 20-50 ans (avec une sclérose en plaque) et les individus âgés de 55-85 ans (avec démence ou maladie de Parkinson), de répartition équivalente hommes/femmes (49.8%)/(50.2%). Des facteurs préexistants de co-morbidité ont été renseignés (cardiopathie coronarienne, AVC, insuffisance cardiaque, diabète, hypertension, arythmie, traumatisme crânien). La distance aux routes a été calculée avec un SIG* en se basant sur le code postal de l'adresse de résidence en 1996, soit cinq ans avant le début de la cohorte (estimation d'une

exposition chronique). Cinq catégories de distance à l'axe principal sont créées (de moins de 50 m à plus de 300 m). Les données de pollution de l'air dans cette étude, sont des données long-terme permettant d'estimer correctement les concentrations ; ces données proviennent de différents réseaux nationaux de mesure, d'estimations satellitaires (période 2005-2011) et de régressions. La méthode statistique utilisée pour estimer la relation entre la proximité résidentielle aux routes principales et l'incidence entre 2001 et 2012 de la démence, de la maladie de Parkinson et de la sclérose en plaques est un modèle de risques proportionnels (modèles de Cox). Pour chaque classe de distance à la route (cas identifiés), les risques relatifs instantanés (*hazard ratio*) ajustés sont confrontés à ceux de la distance la plus élevée (distance supérieure à 300 m, pris comme référence).

Commentaire

L'étude de Chen et al. met en exergue une nouvelle conséquence de la pollution de l'air sur la santé, en particulier sur les citadins, et se distingue des autres études par la taille de la cohorte, le soin apporté à documenter les expositions et les facteurs de confusion possibles. Comme dans n'importe quelle étude environnementale faisant intervenir des cohortes de patients, des biais sont présents mais bien argumentés par les auteurs. L'un des biais réside dans l'utilisation du code postal du lieu de résidence et non du lieu de travail (qui correspond à la plus grande plage horaire de la journée), ce qui ne reflète pas exactement l'exposition personnelle. De plus, les données socioéconomiques individuelles et des facteurs de comportements tels que l'éducation, le fait de fumer ou pas, l'activité physique n'étaient pas renseignés pour le panel, bien qu'ayant des effets avérés sur la santé

neurologique. Il est toujours difficile de retracer les itinéraires de vie des cohortes mobilisées. De même, il n'a pas été possible d'identifier les cas non-diagnostiqués de démence, maladie de Parkinson, et sclérose en plaques, ou de connaître les prescriptions médicamenteuses qui peuvent influencer notablement le risque de démence. Aussi, comprendre le rôle de la pollution de l'air dans l'apparition de maladies neurodégénératives mérite de nouveaux approfondissements et d'autres études. Les résultats intéressants sont ceux de l'association entre $PM_{2,5}$ et le risque de démence et entre ce risque et le NO_2 . Les auteurs soulignent à juste titre que les risques associés sont modestes, que le risque attribuable à ces polluants l'est aussi ; il s'ensuit que d'autres facteurs contribuent plus au risque que les précédents, le bruit est évoqué, mais c'est assez peu détaillé.

Longueur des télomères, exposition à long terme au black carbon, et fonctions cognitives dans une cohorte d'hommes âgés : étude normative sur le vieillissement d'anciens vétérans

Colicino E. et al (2017). Telomere length, long-term black carbon exposure, and cognitive function in a cohort of older men: The VA normative aging study. *Rev Environ Health Perspectives*. vol.125(1): p 76-81.

Résumé

Ce travail étudie l'effet modificateur de la longueur des télomères sur la relation entre l'exposition annuelle au black carbon* (BC), marqueur de la pollution automobile, et les fonctions cognitives chez le sujet âgé. L'étude vérifie que cette modification est indépendante de l'âge et de la protéine C-réactive (CRP), marqueur d'inflammation. Les fonctions cognitives d'un échantillon de 428 hommes âgés (anciens combattants) ont été évaluées sur la période 1999-2007. Quatre paramètres ont été mesurés : la longueur du télomère, le niveau d'exposition au black carbone, les fonctions cognitives et la CRP avec examens et tests tous les 3-5 ans depuis 1984, un questionnaire complet (historique médical, conditions de vie, facteurs démographiques). Le suivi cognitif a été réalisé par le test MMSE*, un bon indicateur pour détecter une démence (orientation, reformulation, capacité à suivre une commande en trois étapes, etc.), test dont le score varie de 0 à 29. Sur les 428 personnes constituant la cohorte, 21 ont eu trois évaluations cognitives, 152 en ont eu deux et 255 n'ont eu qu'une seule. L'exposition à la pollution s'est appuyée sur l'adresse de résidence au diagnostic en utilisant un modèle de régression spatio-temporel, combinant les données de 148 stations de mesures. La méthodologie employée est une analyse statistique (corrélation de Pearson), avec le MMSE pris comme variable dépendante. La structuration des données a montré que 15,4% des individus ont obtenu le score maximal, et que 9,6% étaient inférieur ou égal au seuil de détection de la démence (24). Les participants à cette étude étaient âgés de 56 à 94 ans. La longueur moyenne de télomère, à la première visite, est de 1.26 unités (écart type : 0.51) et est corrélée négativement à

l'âge. Les résultats vont dans le même sens que les publications sur le sujet, qui montrent que l'exposition au black carbone est associée aux faibles scores de MMSE : un doublement de concentration de black carbone, l'année antérieure aux mesures, augmente le ratio de faible MMSE d'un facteur 1.57 (IC95% = [1.20 ; 2.05]), effet plus marqué pour des sujets possédant des longs télomères, avec une association indépendante avec les niveaux de CRP les plus élevés.

Commentaire

Cette étude innove en testant des marqueurs biologiques d'effet, la longueur des télomères et les concentrations de CRP dans le sang en relation avec le risque accru d'atteinte cognitive chez les sujets âgés. Cependant, cette cohorte est constituée d'une population particulière (des hommes vétérans, caucasiens et âgés), les résultats devront être confirmés par d'autres études avant de considérer qu'ils ont transposables à d'autres populations (femmes, origines ethniques différentes, etc.). Le fait d'avoir sélectionné une population âgée (56-94 ans) avec plus de 50% d'entre elle dans la tranche d'âge (69-78) peut avoir contribué à ne pas trouver d'associations entre la longueur des télomères et les mesures cognitives. De plus, les niveaux d'exposition sont déterminés à un niveau local et non pas individuel, ce qui réduit la variabilité spatiale (concentrations en black carbone) et donc diminue le risque de montrer une relation ; l'exposition étant estimée en prenant en compte les moyennes journalières de concentrations en black carbone sur l'année d'avant, ce qui constitue un biais car l'historique de l'exposition individuelle n'est pas pris en compte.

CONCLUSION GÉNÉRALE

De nombreuses études ont identifié certains facteurs mettant en relation les effets du trafic automobile sur la santé (maladies respiratoires, cardiovasculaires ...) mais très peu ont jusqu'alors étudié l'impact de la pollution de l'air sur les fonctions cognitives ou les maladies neurodégénératives. Cette note présente des nouveaux éléments de réponse et ouvre un vaste champ d'investigation dans la compréhension de l'impact environnemental sur des maladies ayant un fort enjeu médical, sociétal et économique. Ces résultats établis pour des populations canadiennes et nord-américaines mériteraient d'être complétés par des études portant sur d'autres populations (européennes, asiatiques, africaines).

GENERAL CONCLUSION

Many studies have identified several factors that link the effects of car traffic on health (respiratory diseases, cardiovascular diseases, etc.), but no information has been available on the impact of air pollution on cognitive functions or neurodegenerative diseases. This note brings in this direction new elements of response and opens a vast field of investigation in the understanding of diseases having a high medical, societal and economic stake. These findings for Canadian and North American populations should be supplemented by studies of other populations (European, Asian, and African).

air pollution in relation to progression in physical disability among older adults. *Environmental Health Perspectives* 2016; 124 (7):1000-08.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

Lexique

Black Carbone (BC) : Suies, sous-produit indésirable formé par une combustion incomplète dans des conditions non contrôlées (fioul des moteurs diesels, fumées de bois et de charbon).

CRP (protéine C-réactive) : Protéine dont le taux s'élève dans le sang en cas d'inflammation.

HAP : Sous-famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques, composés présents dans tous les milieux environnementaux et à forte toxicité.

MMSE : Mini examen d'état mental, échelle d'évaluation cognitive très sensible pour les troubles mnésiques, dont le score varie de 1 à 29, le Cut-off pour diagnostiquer des troubles dépend du niveau culturel de la personne (<3, compris entre 3 et 5 (primaire ou CEP), 6 (secondaire ou bac)), seuil fixé respectivement à 22, 23 et 26.

Modèles de Cox : Modèle de survie en statistiques, le modèle de Cox exprime la fonction de risque instantané d'un paramètre en fonction du temps et d'un ensemble de covariables.

PM_{2,5} : Particules fines de taille inférieure ou égale à 2.5 µm

SIG : Système d'information géographique, outil permettant de gérer, stocker et croiser des données à emprise spatiale.

Publications de référence

1 Ritz B, Lee PC, Hansen J, Funch Lassen C, Ketzl M, Sorensen M, Raaschou-Nielsen OI. Traffic related air pollution and Parkinson's disease in Denmark: a case-control study. *Environmental Health Perspectives* 2016; 124 (3):351-56.

2 Oudin A, Forsberg B, Nordin Adolfsson A, Lind N, Modig L, Nordin M, Nordin S, Adolfsson R, Nilsson LG. Traffic-related air pollution and dementia incidence in Northern Sweden : a longitudinal study. *Environmental Health Perspectives* 2016; 124 (3):306-12.

3 Weuve J, Kaufman JD, Szpiro AA, Curl C, Puett R, Beck T, Evans DA, Mendes de Leon CF. Exposure to traffic-related