



HAL
open science

Pollution atmosphérique et vieillissement cognitif: une approche épidémiologique

Jeanne Duchesne

► **To cite this version:**

Jeanne Duchesne. Pollution atmosphérique et vieillissement cognitif: une approche épidémiologique. Médecine humaine et pathologie. Université de Montpellier, 2022. Français. NNT : 2022UMONT068 . tel-04551510

HAL Id: tel-04551510

<https://theses.hal.science/tel-04551510v1>

Submitted on 18 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Santé Publique, Environnement et Société

École doctorale Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé

INSERM U1298 – Institut de Neurosciences de Montpellier

Pollution atmosphérique et vieillissement cognitif : une approche épidémiologique

Présentée par Jeanne DUCHESNE

Le 13 décembre 2022

Sous la direction de Claudine BERR et Marion MORTAMAIS

Devant le jury composé de

Christophe HIRTZ, Professeur, Institut de Neurosciences de Montpellier

Christine BASTIN, Maître de recherches, Université de Liège

Johanna LEPEULE, Chargée de recherche, Institute for Advanced Biosciences

Cécilia SAMIERI, Directrice de recherche, Bordeaux Population Health

Claudine BERR, Directrice de recherche, Institut de Neurosciences de Montpellier

Marion MORTAMAIS, PhD, Institut de Neurosciences de Montpellier

Président

Rapporteuse

Rapporteuse

Examinatrice

Directrice de thèse

Co-encadrante de thèse



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

RÉSUMÉ

La démence, problème majeur de santé publique, est associée à un déclin des fonctions cognitives qui est présent des années avant que la perte d'autonomie n'amène au diagnostic. A côté des facteurs de risque individuels maintenant bien identifiés dans le vieillissement cognitif, le rôle de l'environnement est encore relativement peu étudié. Cette thèse s'intéresse au rôle de la pollution atmosphérique dans le déclin des fonctions cognitives au cours du vieillissement.

Ces travaux s'appuient sur les données acquises dans la cohorte des Trois Cités qui a suivi pendant 12 ans 9294 sujets âgés de plus de 65 ans. La cognition et son évolution ont été évaluées par une batterie de tests neuropsychologiques à chaque visite. Sur un sous-échantillon du centre de Montpellier, nous avons aussi étudié un marqueur d'atteintes cérébrovasculaires observables avant l'apparition des troubles cognitifs, les hypersignaux de la substance blanche cérébrale (HSB), à partir des IRM acquises à l'inclusion. La pollution atmosphérique a été estimée pour trois polluants (particules fines ($PM_{2.5}$), dioxyde d'azote (NO_2) et *black carbon* (BC)) par des modèles *land-use regression* hybrides. Cette exposition a été considérée dans les 5 ans précédant l'inclusion.

Nous avons mis en évidence un déclin accéléré de la cognition globale en cas d'exposition augmentée aux $PM_{2.5}$. Nous avons également observé une association entre exposition aux $PM_{2.5}$ et augmentation du volume d'HSB dans le lobe temporal. Aucune association significative n'a été observée avec les deux autres polluants. Ces premiers résultats en France sur le déclin cognitif sont en accord avec la littérature existante et sont confortés par les arguments biologiques existants. La relation avec les HSB apporte des éléments de réponse sur les mécanismes potentiellement impliqués dans un domaine où la recherche est encore principalement expérimentale.

Au total, ces travaux suggèrent un effet délétère de la pollution atmosphérique, et notamment particulaire, sur le vieillissement cognitif, et soulignent le rôle que la réglementation de ce facteur environnemental pourrait jouer dans la prévention de la démence à l'échelle de la population.

Mots-clés : Démence, Environnement, Épidémiologie, Pollution atmosphérique, Vieillissement cognitif

ABSTRACT

Dementia is a major public health concern and is associated with a decline in cognitive functions that is present years before a loss of autonomy leads to dementia diagnosis. Whereas the individual risk factors of cognitive aging are now well identified, there are still relatively few studies on the role of the environment. This thesis focuses on the role of air pollution in the decline of cognitive functions during aging.

For this work, we used data from the Three-City cohort that followed for 12 years 9294 participants aged 65 and older. Cognition and its evolution were evaluated with neuropsychological tests at each follow-up visit. On a subsample of the Montpellier study center, using the baseline MRI images of the participants, we studied cerebral white matter hyperintensities (WMH), a marker of cerebrovascular damage that can be observed before cognitive impairment. Air pollution exposure to three pollutants (fine particulate matter (PM_{2.5}), nitrogen dioxide (NO₂) and black carbon (BC) was estimated with hybrid land-use regression models. We considered the exposure during the 5 years preceding the baseline visit.

We found that an increased exposure to PM_{2.5} was associated with accelerated decline in global cognition. We also observed an association between exposure to PM_{2.5} and increased WMH volume in the temporal lobe. We observed no significant associations with the other pollutants. These first results in France on cognitive decline are consistent with the existing literature, and are supported by the existing biological arguments. The association observed with WMH provides mechanistic insights in a field where research is still mainly experimental.

Overall, this work suggests a deleterious effect of air pollution, particularly particulate pollution, on cognitive aging, and highlights the role that regulating this environmental exposure could play in the prevention of dementia.

Keywords: Air pollution, Cognitive aging, Dementia, Environment, Epidemiology

REMERCIEMENTS

Merci à l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail d'avoir financé cette thèse (Programme Environnement-Santé-Travail de l'ANSES avec le soutien des ministères chargés de l'écologie et du travail [2019/1/116]).

Je tiens d'abord à remercier mes encadrantes de thèse. Claudine, Marion, ces presque 3 années à vos côtés m'ont énormément appris. J'ai grandement bénéficié de votre expérience, de vos conseils et de votre rigueur scientifique. Merci pour votre sympathie, votre bienveillance, votre disponibilité, vos encouragements et votre patience face à mes nombreux doutes. Je suis infiniment reconnaissante d'avoir pu bénéficier d'un encadrement d'une telle qualité, et j'ai été ravie de travailler à vos côtés.

Merci aux membres de mon jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse et de m'apporter leur expertise.

Clémence, cette thèse n'aurait pas été la même sans toi. Merci pour ton énergie, ta bonne humeur, nos fous rires, nos nombreuses discussions (des plus légères aux plus sérieuses), les projets d'activités et de sorties jamais réalisés (on se rattrapera !) et bien sûr ton soutien dans les moments de doute. Je suis heureuse que ces 3 années nous aient permis de nous retrouver après l'ISPED et de devenir amies.

Noémie, Mélissa, merci pour les discussions engagées, pour les bons moments passés ensemble, pour vos recommandations de reportages, pour les cours de yoga pendant le confinement, mais aussi pour vos conseils sur la thèse et vos encouragements. Elodie, merci pour ta sympathie et pour les longues conversations pendant que Clémence essaye de travailler à côté. Florian, Duc, Éric, merci d'avoir animé notre bureau de doctorantes. A vous tous, merci pour votre amitié et pour tous les moments sympas que j'ai passé à Montpellier grâce à vous, malgré le COVID !

A mes collègues du Pavillon 42, merci pour votre accueil, votre sympathie, vos conseils, votre aide en statistiques. Merci aussi pour les discussions passionnantes et les débats toujours intéressants pendant la pause du midi (quand nous n'étions pas confinés !).

Merci à mes amies, d'être toujours là, de me soutenir et de m'encourager depuis Bordeaux, Lyon, le Nord, l'Espagne et parfois même Madagascar ! Aux anciennes de la JISPED, un merci

particulier pour les discussions passionnantes et les réponses aux questions épi et stats à toute heure du jour.

Baptiste, merci pour les bons repas et les mochis pendant la rédaction de cette thèse et pour ton soutien depuis 8 ans.

Enfin, merci à ma merveilleuse famille. Merci pour votre amour, votre soutien inconditionnel, votre patience pendant ces études qui me mettent parfois dans tous mes états. Merci de toujours m'encourager à croire en moi. Je n'en serais pas arrivée là sans vous, et je n'ai pas assez de mots pour vous dire comme je suis reconnaissante d'être si bien entourée.

VALORISATION SCIENTIFIQUE

Articles dans le cadre de la thèse

Duchesne J, Gutierrez LA, Carrière I, Mura T, Chen J, Vienneau D, de Hoogh K, Helmer C, Jacquemin B, Berr C, Mortamais M. Exposure to ambient air pollution and cognitive decline: Results of the prospective Three-City cohort study. *Environment International*. 2022;161:107118. doi:10.1016/j.envint.2022.107118

Duchesne J, Carrière I, Artero S, Brickman A M, Maller J, Meslin C, Chen J, Vienneau D, de Hoogh K, Jacquemin B, Berr C, Mortamais M. Ambient air pollution exposure and cerebral white matter hyperintensities in older adults: a cross-sectional analysis in the Three-City Montpellier study. (*Soumis*)

Articles dans le domaine de la thèse

Duchesne J, Berr C, Mortamais M. Pollution de l'air extérieur et vieillissement cognitif. *Correspondances en Médecine Cognition & Vieillessement*. 2022;V(1-2):21-5

Duchesne J, Mortamais M, Berr C, Benmarhnia T, Letellier N. How Is Brain Aging Influenced by Where We Live?. *Frontiers for Young Minds*. 2022;10:793224. doi:10.3389/frym.2022.793224

Letellier N, Gutierrez L, Duchesne J, Chen C, Ilango S, Helmer C, Berr C, Mortamais M, Benmarhnia T. Air quality improvement and incident dementia: Effects of observed and hypothetical reductions in air pollutant using parametric g-computation. *Alzheimer's & Dementia*. 2022;alz.12606. doi:10.1002/alz.12606

Autres articles

Duchesne J, Laflamme L, Lu L, Lagarde E, Möller J. Post-injury benzodiazepine and opioid use among older adults involved in road traffic crashes: A Swedish register-based longitudinal study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2022;88(2):764–72. doi:10.1111/bcp.15019

Communications scientifiques en congrès

ISEE Young Virtual Conference, Basel, Switzerland, 18-19 février 2021

Communication orale (Speed talk session, en ligne)

Duchesne J, Gutierrez LA, Chen J, Vienneau D, de Hoogh K, Helmer C, Tzourio C, Jacquemin B, Berr C, Mortamais M. Exposure to ambient air pollution and cognitive decline: results of the prospective Three-City study. Résumé publié dans *Environmental Epidemiology*. 5(2):e151. doi:10.1097/EE9.000000000000151.

AAIC 2021, Denver, USA, et en ligne, 26-30 juillet 2021

Communication orale (en ligne)

Duchesne J, Gutierrez LA, Chen J, Vienneau D, de Hoogh K, Helmer C, Tzourio C, Jacquemin B, Berr C, Mortamais M. 2021. Exposure to ambient air pollution and cognitive decline: results of the prospective Three-City study. *Alzheimer's & Dementia*. 17(S10). doi:10.1002/alz.053039.

Neuroscience Days Montpellier, 30 juin-1^{er} juillet 2022

Communication orale (Flash presentation, en ligne)

Exposure to ambient air pollution and cognitive decline

ISEE Annual Conference, Athens, Greece, 18-21 septembre 2022

Communication orale

Duchesne J, Gutierrez LA, Chen J, Vienneau D, de Hoogh K, Jacquemin B, Ritchie K, Berr C, Mortamais M. Association between ambient air pollution exposure and plasma β -amyloid levels in the French Three-City study: preliminary results.

Enseignement

Environnement et cognition, cours d'introduction aux facteurs de risque environnementaux au sein du DU *Démarche diagnostique et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés* de l'Université de Montpellier, Mai 2021

Médiation scientifique

- Présentation du sujet de thèse en 4 min dans le module *La Recherche montre en main* de l'émission *La Méthode scientifique* sur France Culture, Mars 2021
- Co-organisatrice du *PhD Pub - Ma thèse en 10 min*, événement de médiation scientifique à destination des doctorants de Montpellier et du grand public, 2021-2022
- Co-animation d'un atelier sur la pollution atmosphérique en Mission locale dans le cadre du dispositif *Ciné-sciences*, Montpellier, Mars 2020
- Présentation vulgarisée des travaux de thèse et animation d'un atelier sur la pollution à la Maison pour tous Léo Lagrange dans le cadre du dispositif *Univerlacity*, Montpellier, Mars 2022

TABLE DES MATIÈRES

1.	Introduction	21
1.1.	Démence et vieillissement cognitif.....	21
1.1.1.	La démence	21
1.1.2.	Le vieillissement cognitif, du normal au pathologique	27
1.1.3.	Facteurs de risque et de protection du vieillissement cognitif et de la démence 32	
1.2.	Pollution de l'air extérieur	42
1.2.1.	Présentation de la pollution atmosphérique.....	42
1.2.2.	Qualité de l'air et réglementation	42
1.2.3.	Les particules fines (PM _{2.5}).....	45
1.2.1.	Le carbone suie (BC)	45
1.2.2.	Le dioxyde d'azote (NO ₂)	46
1.3.	État des connaissances sur pollution atmosphérique et vieillissement cognitif	46
1.3.1.	Plausibilité biologique.....	46
1.3.2.	Pollution atmosphérique et vieillissement cognitif : études épidémiologiques..	48
1.3.3.	Pollution atmosphérique et biomarqueurs : études épidémiologiques	64
1.4.	Objectifs de la thèse.....	67
1.4.1.	Limites des résultats internationaux antérieurs et premiers travaux en population française	67
1.4.2.	Objectifs de la thèse.....	69
2.	Matériel et Méthodes.....	71
2.1.	L'étude des Trois Cités.....	71
2.1.1.	Présentation de la cohorte.....	71
2.1.2.	Population	71
2.1.3.	Suivi	72
2.1.4.	Données collectées	72
2.1.5.	Bilan cognitif.....	73

2.1.6.	Données IRM Montpellier	75
2.2.	Évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique	77
2.2.1.	Géocodage des adresses des participants	77
2.2.2.	Modèles spatiaux pour 2010	78
2.2.1.	Performances et validation des modèles	80
2.2.2.	Extrapolation pour la période 1990-2015 pour utilisation dans l'étude 3C.....	82
2.2.3.	Variables considérées dans les analyses de thèse	83
2.3.	Covariables	83
2.3.1.	Présentation et définition des variables d'intérêt dans 3C	83
2.3.2.	Identification des facteurs de confusion potentiels et choix des ajustements...85	
2.4.	Analyses statistiques.....	87
2.4.1.	Étude du déclin cognitif sur 12 ans.....	87
2.4.2.	Analyse transversale des hypersignaux de la substance blanche	91
3.	Résultats	93
3.1.	Exposition à la pollution atmosphérique des participants de 3C	93
3.2.	Pollution atmosphérique et déclin cognitif.....	97
3.2.1.	Introduction à l'article	97
3.2.2.	Article : <i>Exposure to ambient air pollution and cognitive decline: results of the prospective Three-City cohort study</i>	97
3.2.3.	Discussion.....	117
3.3.	Pollution atmosphérique et hypersignaux de la substance blanche (HSB)	119
3.3.1.	Introduction à l'article	119
3.3.2.	Article : <i>Ambient air pollution exposure and cerebral white matter hyperintensities: a cross-sectional analysis in the Three-City Montpellier study</i>	119
3.3.3.	Discussion.....	145
4.	Discussion.....	147
4.1.	Synthèse et discussion des résultats principaux.....	147
4.2.	Forces, limites et considérations méthodologiques.....	149
4.2.1.	Estimation de l'exposition	149
4.2.2.	Approche par polluant unique.....	151

4.2.3.	Indice de défavorisation et biais de sélection	151
4.2.4.	Forces des travaux.....	152
4.3.	Perspectives.....	153
4.3.1.	Travaux complémentaires dans 3C	153
4.3.2.	Quelles attentes pour les futures études épidémiologiques ?	154
4.3.3.	Quelles améliorations pour la mesure de l'exposition ?	155
4.4.	Conclusion	156
	Références.....	159
	Annexes	175
	Annexe 1. Analyse du déclin de la mémoire épisodique dans 3C	175
	Annexe 2. Étude de l'association entre pollution atmosphérique et amyloïde plasmatique dans CRESCENDO	181
	Annexe 3. Article « Pollution de l'air extérieur et vieillissement cognitif »	187
	Annexe 4. Article « How Is Brain Aging Influenced by Where We Live? »	195

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer	24
Figure 2. Modèle proposé par Jack et al. pour l'évolution des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (12)	25
Figure 3. Définitions des fonctions cognitives, tiré de Ska et Joannette, 2006 (28).....	28
Figure 4. Déclin des performances cognitives durant les années précédant le diagnostic de démence dans l'étude PAQUID, figure issue de Amieva et al. 2008 (38)	30
Figure 5. Mécanismes potentiels de prévention de la démence, figure issue de Livingston et al. 2020 (45)	34
Figure 6. Taux d'incidence de la démence par groupe d'âge et selon le sexe, figure issue de Wolters et al. 2020 (6)	35
Figure 7. Voies d'effet potentielles de l'environnement de résidence sur la cognition et interaction avec les caractéristiques individuelles	41
Figure 8. Voies d'accès au système nerveux central et mécanismes potentiels proposés pour expliquer le lien entre pollution atmosphérique et vieillissement cognitif, d'après M.L. Block et L. Calderón-Garcidueñas (97), S. Genc et al. (99) et H.J. Heusinkveld et al. (100)	47
Figure 9. Rapports des risques instantanés (IC 95 %) pour les associations entre polluants atmosphériques et risque de démence au cours des 12 ans de suivi dans 3C	51
Figure 10. Voies d'effet potentielles de la pollution atmosphérique sur le vieillissement cognitif	64
Figure 11. Présentation de la cohorte 3C et des données principales utilisées dans cette thèse	72
Figure 12. Évaluation de la stabilité temporelle de la structure spatiale des modèles à l'échelle des NUTS-1	82
Figure 13. Tiers facteurs identifiés comme importants dans l'étude de l'association entre pollution atmosphérique et déclin cognitif	86
Figure 14. Concentrations annuelles moyennes des 3 polluants aux adresses des participants de la cohorte 3C pendant la période de l'étude	95
Figure 15. Déclin cognitif global moyen (évalué par le MMSE) au cours des 12 ans de suivi pour deux niveaux d'exposition aux PM _{2.5}	117

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Conceptualisation de l'environnement d'un individu : environnement physique et environnement social.....	40
Tableau 2. Valeurs seuil pour la protection de la santé humaine préconisées pour 6 polluants par l'Organisation Mondiale de la Santé dans ses lignes directrices de 2005 et 2021, et comparaison avec la situation française en 2020	44
Tableau 3. Études épidémiologiques longitudinales sur l'association entre pollution atmosphérique et évolution des performances cognitives.....	54
Tableau 4. Niveaux d'exposition moyens sur les 5 ans avant l'inclusion des 9251 participants de la cohorte 3C avec adresse géocodée.....	93
Tableau 5. Corrélations entre les expositions aux 3 polluants (moyennes sur les 5 ans avant l'inclusion), mesurées chez les 9251 participants de 3C avec adresse géocodée	94

ABRÉVIATIONS

3C : Trois Cités

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

APOE : apolipoprotéine E

APP : *amyloid precursor protein*

AVC : accident vasculaire cérébral

A β : amyloïde- β

BC : *black carbon*

BHE : barrière hémato-encéphalique

BVRT : *Benton Visual Retention Test*

CES-D : *Center for Epidemiologic Studies – Depression*

CO : monoxyde de carbone

CRESCENDO : *cognitive reserve and clinical endophenotypes*

DNF : dégénérescences neurofibrillaires

DSM-IV : *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, quatrième édition

ELAPSE : *Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe*

ESCAPE : *European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*

FDG PET : tomographie par émission de positons au ¹⁸F-fluorodeoxyglucose

FLAIR : *fluid-attenuated inversion recovery*

HOV : *hold out validation*

HSB : hypersignaux de la substance blanche

IMC : indice de masse corporelle

IPAW : *inverse probability of attrition weighting*

IRIS : ilots regroupés pour l'information statistique

IRM : imagerie par résonance magnétique

IST : Set Test d'Isaacs

LCS : liquide cérébro-spinal

LUR : *land-use regression*

MAR : *missing at random*

MCI : *mild cognitive impairment*

MMSE : *Mini Mental State Examination*

NINCDS-ADRDA : *National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

NINDS-AIREN : *National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*

NO₂ : dioxyde d'azote

NO_x : oxydes d'azote

NUTS : nomenclature des unités territoriales statistiques

O₃ : ozone

OMS : organisation mondiale de la santé

PM : *particulate matter*

RLR16 : test du rappel libre et du rappel indicé à 16 items

SIG : système d'information géographique

SO₂ : dioxyde de soufre

TEP : tomographie par émission de positons

TMTA-B : *Trail making tests* formes A et B

1. INTRODUCTION

1.1. Démence et vieillissement cognitif

1.1.1. La démence

1.1.1.1. Définition et importance en santé publique

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la démence comme un syndrome dans lequel on observe une altération des fonctions cognitives plus importante que celle que l'on pourrait attendre au cours du vieillissement cognitif normal. La démence se traduit principalement par une dégradation de la mémoire, du raisonnement, du comportement social et de l'aptitude à réaliser les activités quotidiennes.

Dans le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, quatrième édition (DSM-IV), le diagnostic de la démence est posé face à une altération de la mémoire associée à une ou plusieurs autres perturbations cognitives : aphasie (perturbation du langage), apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes), agnosie (impossibilité à identifier ou reconnaître des objets malgré des fonctions sensorielles intactes), ou perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite). Ces déficits cognitifs doivent être à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel, représenter un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur, et ne pas résulter d'autres causes identifiables (pathologies cérébrales, systémiques ou prise de substances). La cinquième édition du DSM parle désormais de trouble neurocognitif majeur plutôt que de démence, et a supprimé la nécessité d'observer une altération de la mémoire pour poser le diagnostic, même si celle-ci reste évidemment dans la liste des perturbations cognitives potentiellement observables pour le diagnostic.

La survenue de ces troubles et leur développement conduit à une perte progressive d'autonomie, faisant de la démence une cause majeure de handicap et de dépendance et un fardeau pour la personne atteinte comme pour ses aidants. Au niveau mondial, en 2017, on estime que la démence a entraîné une perte de 30 millions d'années de vie en bonne santé (1).

On estime qu'en 2019 presque 58 millions de personnes étaient atteintes de démence dans le monde (2). En France, le nombre de personnes atteintes de démence a été estimé pour 2014 à 770 000 à partir des données du Sniiram, mais ce nombre est probablement sous-estimé car basé sur des données médico-administratives (3). La prévalence de la démence chez les plus de 60 ans est estimée entre 6 et 8 % selon la région du monde considérée (4). L'incidence de la démence augmente avec l'âge, variant pour les estimations à l'échelle mondiale de 3,9 pour 1000 personnes-année chez les 60-64 ans à 53,1 pour 1000 personnes-année chez les 85-89 ans et même 104,8 pour 1000 personnes-année chez les plus de 90 ans (4).

Dans les pays occidentaux, l'incidence de la démence semble avoir légèrement diminué au cours du temps (5). De récents travaux sur les données de cohortes européennes et américaines ont étudié l'évolution de l'incidence de la démence de 1988 à 2015, et ont estimé que celle-ci avait diminué de 13 % par décennie (6). Les hypothèses avancées pour expliquer cette tendance sont l'augmentation du niveau d'études, la meilleure prise en charge des facteurs de risque vasculaire de la démence et l'amélioration des comportements de santé et habitudes de vie (5). Cette tendance n'est cependant peut-être pas la même partout dans le monde, les données manquent pour des régions autres que l'Europe ou l'Amérique, et pourrait être contrebalancée dans les pays industrialisés par l'augmentation de facteurs de risque vasculaire comme le diabète et l'obésité. Même dans l'hypothèse d'une incidence constante, la démence reste une problématique de santé publique majeure pour le futur en raison du vieillissement de la population. Plus de 150 millions de personnes dans le monde pourraient en effet être atteintes de démence en 2050 (2).

En l'absence à ce jour de traitement efficace, l'identification de facteurs de risque modifiables reste essentielle pour prévenir ou retarder l'apparition de la démence.

1.1.1.2. Étiologies de la démence

Derrière le syndrome démentiel se cachent en réalité plusieurs pathologies avec des étiologies différentes. On distingue généralement les principales étiologies de la démence selon leur caractère neurodégénératif ou non-dégénératif. Parmi les démences neurodégénératives les plus communes, on peut citer la maladie d'Alzheimer (50-75 % des cas de démence), la démence fronto-temporale (5-10 % des cas) et la démence à corps de Lewy (moins de 5 % des cas) (7). Parmi les démences non-neurodégénératives, la démence vasculaire est la plus fréquente (20-30 % des cas de démence). Les paragraphes suivants présentent les deux formes les plus fréquentes et le caractère souvent multifactoriel de la démence.

La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est le plus souvent observée à partir de 65 ans, elle est alors sporadique. Il existe également des formes familiales d'apparition précoce résultant de mutations génétiques, à transmission autosomique dominante, qui concernent environ 1 à 5 % des cas (8,9). Dans les deux cas, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par le développement dans le cerveau de deux types de lésions : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) (Figure 1).

Les plaques amyloïdes résultent de l'accumulation extracellulaire de peptide amyloïde- β ($A\beta$). Ce peptide est physiologiquement produit dans le cerveau à partir de la protéine transmembranaire APP (*amyloid precursor protein*) suite à un clivage en deux temps par différentes enzymes, libérant des peptides $A\beta$ de tailles variables (majoritairement $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$). Le caractère pathologique apparaît en la présence d'une production accrue du peptide, ou d'une clairance diminuée de celui-ci, favorisant son agrégation. Le peptide $A\beta$, et en particulier l' $A\beta_{42}$, a en effet tendance à s'agréger sous forme d'oligomères (2 à 6 peptides) de solubilité variable puis en fibrilles insolubles à l'origine de la plaque amyloïde (10,11).

Les DNF sont des accumulations intracellulaires de protéines Tau hyperphosphorylées. La protéine Tau est impliquée dans la stabilisation d'éléments du cytosquelette du neurone, les microtubules. Dans sa version hyperphosphorylée, la protéine Tau est insoluble et a moins d'affinité avec les microtubules, ce qui conduit à son agrégation sous forme de filaments hélicoïdaux.

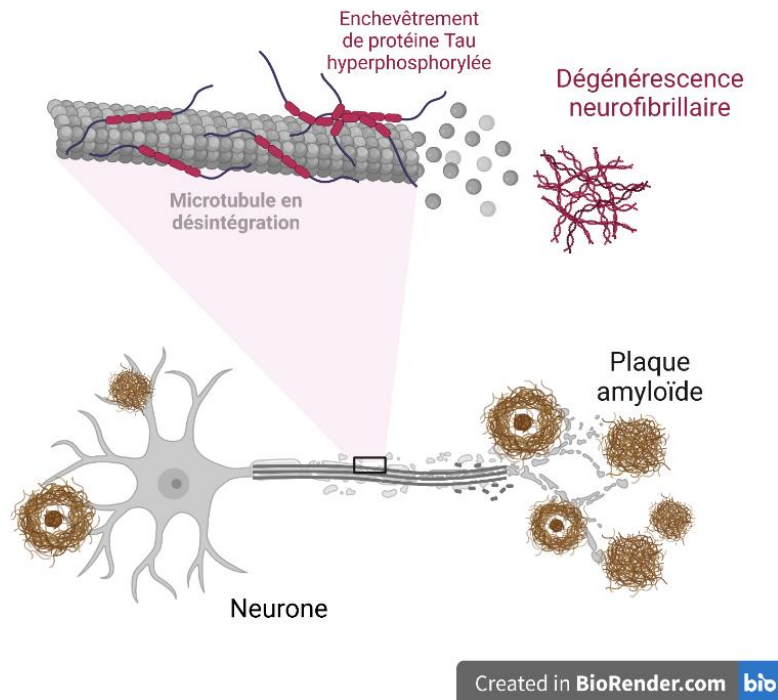


Figure 1. Lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer

Ces lésions peuvent aussi être observées dans le vieillissement normal ; c'est la charge de lésions et leur localisation qui amènent à proposer le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Elles témoignent alors de mécanismes pathologiques de neurodégénérescence. Cette mort neuronale peut être constatée au niveau macroscopique, le volume du cerveau étant diminué dans la maladie d'Alzheimer, principalement dans la région hippocampique, l'amygdale temporale et le pôle du lobe temporal (8).

Des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer existent. La tomographie par émission de positons (TEP) peut être utilisée avec des traceurs spécifiques pour repérer les dépôts amyloïdes et de protéine Tau dans le cerveau. Les niveaux d'amyloïde et de protéine Tau libres peuvent également être mesurés dans le liquide cérébro-spinal (LCS). Les dépôts amyloïdes sont associés à des niveaux bas d' $A\beta_{42}$ dans le LCS, probablement en raison de l'agrégation du peptide dans le cerveau, tandis que les niveaux de différentes formes de protéine Tau augmentent avec la progression des lésions DNF. Des marqueurs reflétant le processus de neurodégénérescence existent également. L'atrophie peut être observée par imagerie par résonance magnétique (IRM), et l'hypométabolisme peut être observé par TEP au ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG PET).

Le processus pathologique de la maladie d'Alzheimer commence plusieurs décennies avant l'apparition des signes cliniques, et la maladie est caractérisée par une longue phase

prodromale. Il est possible d'observer des changements dans les niveaux des différents biomarqueurs de la maladie plusieurs années en amont. La Figure 2 présente le modèle proposé par Jack et al. (12) pour illustrer les évolutions séquentielles de ces biomarqueurs au cours du processus continu de la progression de la maladie d'Alzheimer. Les premiers changements peuvent être observés pour l'amyloïde, que ce soit avec les niveaux d'A β ₄₂ dans le LCS ou avec la charge amyloïde observée par imagerie TEP. On observe ensuite des anomalies dans les niveaux de protéines Tau dans le LCS. Les marqueurs qui présentent des anomalies en dernier sont ceux reflétant la neurodégénérescence (atrophie observée par IRM) et l'hypométabolisme (FDG PET). Apparaissent ensuite les troubles cognitifs, avec une progression de la cognition normale à la démence avérée en passant par des altérations modérées des fonctions cognitives (mild cognitive impairment, MCI). La figure souligne avec la zone verte l'existence de variations individuelles dans le délai de survenu des troubles cognitifs et dans la rapidité d'évolution de ceux-ci.

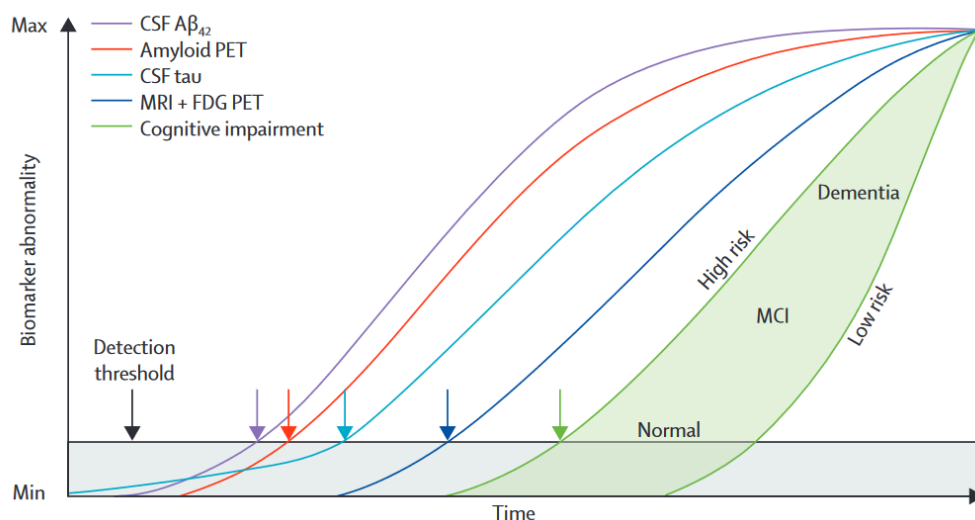


Figure 2. Modèle proposé par Jack et al. pour l'évolution des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (12)

Si l'ordre d'apparition de ces anomalies dans les niveaux de biomarqueurs semble bien confirmé par plusieurs études menées sur le sujet, il reste à ce jour difficile d'estimer si l'apparition des lésions amyloïdes précède réellement celle des DNF. Jack et al. précisent que l'ordre d'apparition des anomalies observé peut être influencé par les seuils de détection des techniques de dosage biologique ou d'imagerie, et qu'il n'est pas à exclure que les niveaux de protéine Tau soient anormaux avant ceux d'A β (Figure 2) (12). L'hypothèse de la cascade amyloïde suggère que c'est la perturbation du métabolisme du peptide A β qui est responsable de l'apparition des lésions DNF. Les mutations impliquées dans la forme familiale précoce de

maladie d'Alzheimer ont en commun l'augmentation de la production du peptide et de la densité des plaques amyloïdes, suggérant un rôle clef de celui-ci dans le développement de la maladie (13). Des DNF peuvent cependant être observées en l'absence de dépôts amyloïdes, avec le vieillissement ou dans d'autres formes de démence (8,14). Mais la progression des DNF et leur diffusion dans le néocortex semble dépendante de la présence de plaques amyloïdes (15,16). L'étiologie des lésions typiques de la maladie d'Alzheimer et l'interaction entre elles restent encore à élucider.

Si l'amyloïde joue certainement un rôle dans la genèse de la maladie et/ou dans son développement, les deux types de lésions ne sont pas corrélées de la même façon à la clinique, et les études clinico-pathologiques suggèrent que ce sont les lésions DNF qui sont les plus corrélées avec les troubles cognitifs (15).

Démence vasculaire, démences mixtes et difficultés de classification des démences

La démence est d'origine vasculaire quand sa cause principale est la destruction du tissu cérébral par interruption ou diminution de son irrigation sanguine. Celle-ci peut résulter d'événements ischémiques ou hémorragiques aigus, multiples ou stratégiquement localisés, ou d'une accumulation de dommages vasculaires subaigus, notamment en lien avec une atteinte des petits vaisseaux (17,18). Le tableau clinique est donc plus variable que dans la maladie d'Alzheimer car il dépend de la localisation des atteintes vasculaires. Il est généralement caractérisé par une apparition par palier des troubles cognitifs en lien avec la survenue d'événements vasculaires aigus, mais une apparition plus progressive de troubles cognitifs peut cependant être observée dans le cas d'atteintes vasculaires subaiguës s'accumulant au cours du temps.

Des formes mixtes de démence existent également. Au moins un tiers des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présenteraient aussi des lésions vasculaires (10,19,18). Des liens existent entre maladie d'Alzheimer et atteintes vasculaires, le peptide A β pouvant se déposer dans les vaisseaux cérébraux et causer une forme de microangiopathie, l'angiopathie amyloïde cérébrale (18). Les pathologies cérébrovasculaires sont de plus courantes chez la personne âgée. Dans la Honolulu-Asia Aging Study, plus de la moitié des autopsies révélaient la présence d'infarctus cérébraux, avec des pourcentages allant de 36 % pour les infarctus importants à 65 % pour les micro-infarctus (20). Pour les défunts identifiés comme déments avant le décès, les atteintes vasculaires seules ou associées à d'autres lésions modérées représentaient la cause dominante probable de démence dans 33.8 % des cas (21). Dans une étude neuropathologique en population, l'autopsie révélait une microangiopathie cérébrale

chez 69 % des individus, et la maladie d'Alzheimer et les atteintes vasculaires étaient les causes les plus communes de démence identifiées, avec une majorité des individus présentant des étiologies mixtes (22).

Il est donc probable que la démence d'apparition tardive se développe dans un contexte d'atteintes cérébrovasculaires, et que celles-ci contribuent aux atteintes cognitives, probablement de façon additive même si des interactions potentielles entre processus vasculaire et maladie d'Alzheimer restent à étudier (14,23,24). Un nombre important de lésions vasculaires pourraient diminuer la charge de lésions neurodégénératives nécessaire pour observer des signes cliniques de démence. Différentes études ont d'ailleurs montré que des atteintes cérébrovasculaires concomitantes à la maladie d'Alzheimer augmentaient les troubles cognitifs et le déclin (25–27).

1.1.2. Le vieillissement cognitif, du normal au pathologique

1.1.2.1. Cognition et fonctions cognitives

La cognition est définie comme l'ensemble des capacités mentales permettant l'acquisition et le maintien de connaissances (28). Elle correspond à la faculté de traiter, de transformer et d'emmagasiner des informations pour les réutiliser. Différentes approches théoriques de la cognition ont existé au cours du temps, et cette thèse repose sur celle identifiant différentes fonctions cognitives. Le collège des enseignants de neurologie regroupe les fonctions cognitives de la façon suivante (29) :

- La mémoire, qui se décline en mémoire de travail, mémoire épisodique, mémoire sémantique et mémoire procédurale
- Les fonctions instrumentales :
 - Langage : expression et compréhension
 - Gestes et schémas corporels
 - Capacités visuo-spatiales
 - Calcul
- Les fonctions exécutives et l'attention : elles exercent des fonctions de contrôle et permettent l'exécution d'actions, l'inhibition d'activités routinières, la résolution de problème, la planification, l'anticipation, le raisonnement et la prise de décision.

Des processus comme l'inhibition, la flexibilité mentale ou encore la vitesse de traitement sont transversaux et impliqués dans plusieurs fonctions cognitives (28). La Figure 3 présente les définitions de ces fonctions et processus cognitifs proposées par Ska et Joannette (28).

Différents tests neuropsychologiques permettent d'évaluer les fonctions cognitives, et ceux utilisés dans le cadre de cette thèse seront présentés dans la partie Matériel et Méthodes de cette thèse.

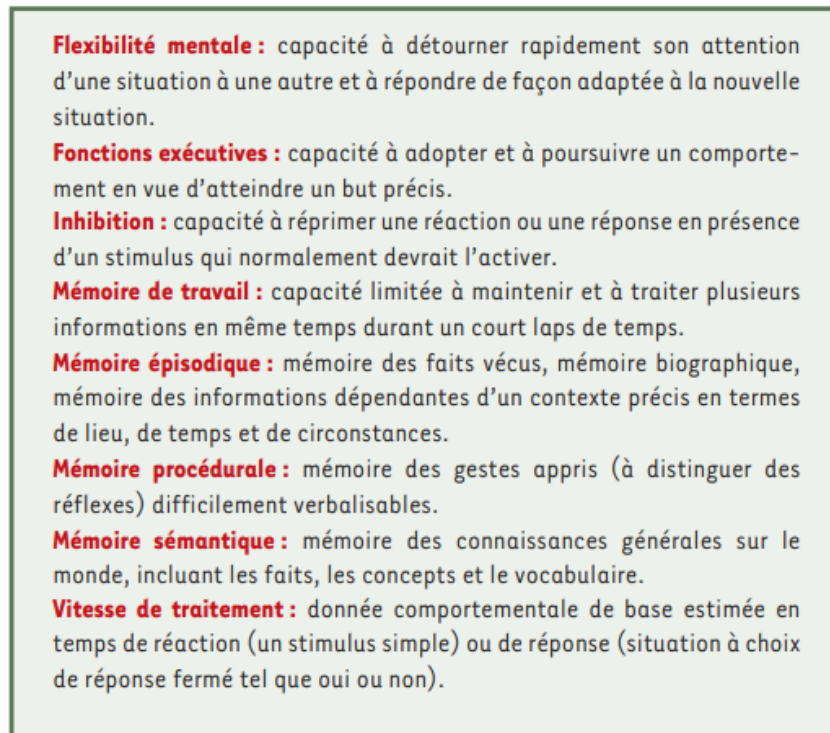


Figure 3. Définitions des fonctions cognitives, tiré de Ska et Joannette, 2006 (28)

1.1.2.2. Un déclin des fonctions cognitives observé avec l'âge

Avec l'âge, une partie des fonctions cognitives peut décliner. Les études longitudinales observent un déclin de la cognition à partir de 60-65 ans pour des fonctions cognitives comme la mémoire (mémoire épisodique, mémoire de travail, encodage d'informations dans la mémoire épisodique, capacités d'accès aux informations mémorisées), l'attention et la vitesse de traitement (30–32). Les études transversales suggèrent que les fonctions cognitives pourraient commencer à décliner avant même 60 ans, mais les différences constatées selon l'âge sont potentiellement surestimées par le design transversal qui ajoute un effet « cohorte » à l'effet âge, reflétant plutôt des différences de niveau d'études par exemple (30). Il semblerait que la vitesse de traitement puisse commencer à diminuer dès la deuxième ou troisième

décennie de vie (30,31). Dans l'étude Whitehall II, un déclin significatif sur 10 ans était observé pour le raisonnement, la mémoire à court terme et la fluence verbale, et ce même chez les participants de 45-49 ans au début du suivi (33). Au total, la littérature disponible montre globalement une tendance au déclin pour les fonctions cognitives qui dépendent de l'acquisition de nouvelles informations et compétences, ou de processus mentaux complexes nécessitant attention, réalisation de tâches simultanées, contrôle de la pensée et stratégies d'optimisation (34).

Certaines fonctions cognitives, comme la mémoire sémantique, restent au contraire plutôt stables au cours du temps (30,31). Dans l'étude Whitehall II, le vocabulaire (score au Mill Hill vocabulary test) ne déclinait pas au cours des 10 ans de suivi contrairement aux autres fonctions cognitives étudiées (33).

Le déclin des fonctions cognitives s'explique certainement au moins en partie par les changements qui s'opèrent au niveau du cerveau avec le vieillissement. Le volume et la masse du cerveau diminuent avec l'âge, il se produit une perte de neurones, une détérioration de la myéline, une diminution du nombre de synapses (34). Dans le vieillissement normal, ces changements de volume apparaissent surtout importants pour la zone fronto-temporale du cerveau et pour l'hippocampe (32).

Il existe cependant une grande variabilité inter-individuelle que ce soit dans les changements de structures ou dans le déclin observé des fonctions cognitives. Une hypothèse importante pour expliquer ces différences même en l'absence de pathologie est celle de la réserve cérébrale ou cognitive, avec deux modèles passif et actif. La réserve cérébrale (modèle passif) fait référence au nombre de neurones disponible, au volume cérébral, permettant de faire face aux lésions cérébrales jusqu'à un certain seuil (35,36). La réserve cognitive (modèle actif) fait référence à la capacité d'adaptation des processus cognitifs d'un individu pour faire face au vieillissement cérébral, à une maladie ou à un traumatisme (36). Ce concept fait l'hypothèse que les individus avec une bonne réserve cognitive font activement face à des dommages cérébraux en utilisant mieux des réseaux neuronaux préexistants ou en recrutant plus efficacement de nouvelles voies de traitement lorsqu'un réseau est perturbé (35). Cette flexibilité des processus cognitifs peut être influencée pendant la vie entière par le niveau d'études, l'activité professionnelle, l'activité physique, les loisirs ou encore les interactions sociales, et n'est donc pas fixée. Elle pourrait aussi se développer en réponse à des lésions (37). Ce concept théorique est généralement quantifié indirectement à l'aide de variables telles que le niveau d'études, le type d'activité professionnelle, ou tout autre facteur représentant les expériences de vie pouvant mener au développement de la réserve cognitive (36).

1.1.2.3. Un déclin qui précède souvent la démence, mais des frontières floues

La démence étant une altération des fonctions cognitives assez importante pour impacter la vie du patient, sa définition implique en elle-même la notion de déclin des fonctions cognitives par rapport à un point antérieur ; ce critère est d'ailleurs présent dans le DSM-IV. En France, dans l'étude PAQUID (38), il a été montré qu'un déclin cognitif peut être observé jusqu'à 12 ans avant le diagnostic de démence, là où les témoins appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'études ne déclinent pas, ou moins (Figure 4). Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, on l'a vu, le processus physiopathologique débute bien en amont de la phase clinique (Figure 2). Des études comme la Nun Study, suivant des religieuses jusqu'à leur décès, ont montré que la progression des lésions neurofibrillaires est fortement corrélée avec le déclin des fonctions cognitives, notamment la mémoire (26). Le déclin cognitif et la démence sont donc des « notions » imbriquées et forment un continuum.

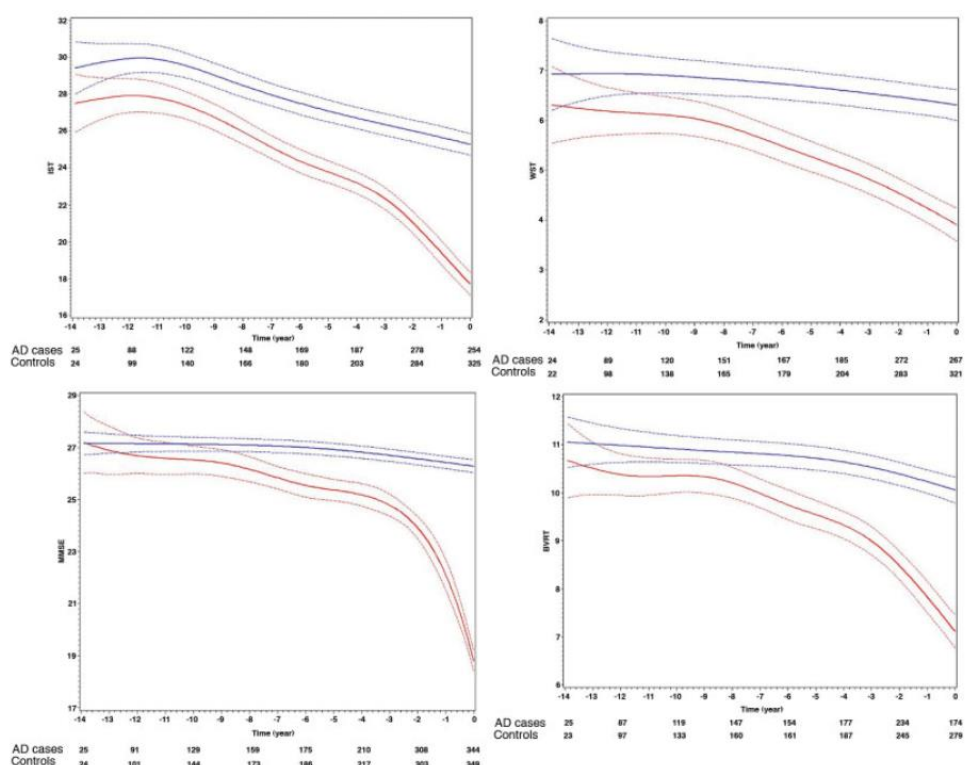


Figure 4. Déclin des performances cognitives durant les années précédant le diagnostic de démence dans l'étude PAQUID, figure issue de Amieva et al. 2008 (38)

La figure 4 présente l'évolution des performances à différents tests neuropsychologiques durant les 14 ans précédant le diagnostic de démence (cas, courbes rouges) ou la dernière visite de suivi (témoins appariés sur âge, sexe et niveau d'études, courbes bleues). En haut à droite, performances à l'Isaacs Set Test (fluence verbale et

mémoire sémantique), en haut à gauche au Wechsler Similarities Test (connaissances conceptuelles), en bas à gauche au Mini Mental State Examination (cognition globale), en bas à droite au Benton Visual Retention Test (mémoire visuelle).

Des troubles cognitifs modérés peuvent également exister, et s'inscrire dans le continuum existant entre cognition normale et démence. Plusieurs concepts ont été créés au cours du temps pour décrire ces troubles cognitifs en l'absence de démence. Le concept de *mild cognitive impairment* (MCI), couramment utilisé aujourd'hui bien que toujours sujet à discussion en raison de frontières floues avec le fonctionnement normal et la démence, a été initialement défini par Petersen et al. (39). Il s'agissait d'une plainte mnésique, en l'absence de démence et de retentissement important dans la vie quotidienne, et ce concept était surtout pensé pour identifier des patients à risque important d'évolution vers la maladie d'Alzheimer (40). Le concept a ensuite été élargi au-delà des plaintes mnésiques, et peut concerner des plaintes et/ou un déclin observés pour d'autres fonctions cognitives. Cet état de MCI peut résulter de processus neurodégénératifs ou vasculaires, et précéder la survenue de la démence (Figure 2). Les patients avec MCI ont un risque de survenue de démence supérieur aux patients sans MCI (41). Les estimations du taux de conversion annuel du MCI vers la démence sont très variables selon les études (en raison des différences dans la définition du MCI et dans les populations étudiées notamment), allant de 2 à 31 % (42,43). Mais des études soulignent aussi que des patients peuvent retrouver des fonctions cognitives normales après un diagnostic de MCI. Une méta-analyse estimait le taux de réversion du MCI vers la cognition normale à 18 %, avec des taux qui variaient également fortement selon le type d'étude (de 8 % pour les études en population clinique à 25 % pour les études en population générale) (44). Dans une revue d'études évaluant le MCI selon les critères de l'American Academy of Neurology, une réversion vers la cognition normale était observée chez 14 à 38 % des participants MCI (41). D'autres facteurs qu'une démence en cours de développement peuvent en effet exister pour expliquer le MCI, et il n'est pas forcément un état irréversible évoluant systématiquement vers la démence.

En l'absence d'atteintes significatives permettant de poser le diagnostic de démence, la frontière entre cognition normale et pathologique est souvent difficile à cerner. Le vieillissement non pathologique s'accompagne lui aussi d'un déclin des fonctions cognitives, et des troubles cognitifs modérés ne sont pas nécessairement associés à une pathologie démentielle. La définition même de troubles « modérés » reste aujourd'hui encore floue dans ses frontières avec la cognition normale et le vieillissement pathologique. La démence est cependant par définition liée au déclin des fonctions cognitives et les facteurs de risque identifiés dans la démence sont aussi des facteurs de risque du déclin cognitif.

1.1.2.4. Intérêt de l'étude du déclin cognitif

L'étude du déclin cognitif constitue un moyen supplémentaire d'étudier les démences, le déclin faisant partie intégrante des critères diagnostiques. La démence évoluant progressivement sur de nombreuses années dans un continuum du normal au pathologique, étudier la cognition de façon continue sans seuil arbitrairement défini et en s'affranchissant du délai nécessaire au diagnostic de démence est intéressant.

Observer le déclin cognitif peut également permettre d'étudier des atteintes cognitives plus modestes qui n'ont pas encore mené, et ne mèneront pas forcément, au diagnostic de démence. Certains facteurs de risque ou protecteur, même s'ils ne sont pas déterminants dans l'apparition de démence, peuvent participer à diminuer ou augmenter la réserve cognitive et ainsi expliquer les différences observées entre les individus dans le vieillissement cognitif normal ou pathologique. Des retentissements même discrets sur la cognition et les activités de la vie courante peuvent aussi être intéressants à identifier.

Enfin, l'étude du déclin cognitif peut permettre, selon les tests neuropsychologiques utilisés, d'observer l'évolution de différents domaines cognitifs séparément, et ainsi de mieux comprendre la temporalité et les dynamiques impliquées dans le déclin cognitif.

1.1.3. Facteurs de risque et de protection du vieillissement cognitif et de la démence

La démence est une pathologie multifactorielle, et l'identification des facteurs de risque ou de protection de la démence est essentielle pour mieux prédire et prévenir sa survenue. Ils sont désormais étudiés dans une approche vie entière, visant à déterminer les périodes critiques de leur effet sur le vieillissement cognitif. Cette approche est importante afin de mieux cibler dans le temps les actions de prévention, mais permet aussi de limiter le biais de causalité inverse : certains facteurs peuvent être identifiés à tort comme protecteurs en fin de vie en raison de changements en lien avec la progression de la démence, alors qu'ils s'avèrent facteurs de risque en milieu de vie. Les facteurs de risque identifiés pour la démence sont généralement également associés avec la cognition, que ce soit avec les performances cognitives ou leur déclin au cours du temps.

En plus des facteurs de risque non modifiables qui seront détaillés ci-après, le rapport 2020 de la commission du Lancet sur la démence a identifié 12 facteurs de risque modifiables : bas niveau d'études, hypertension artérielle, consommation de tabac, obésité, inactivité physique,

diabète, isolement social, consommation excessive d'alcool, dépression, troubles auditifs, traumatismes crâniens et pollution de l'air (45). Ces facteurs ont un effet à différentes périodes de la vie, et les actions de santé publique visant à leur modification pourraient, sous l'hypothèse de causalité, prévenir ou retarder 40 % des démences. D'autres facteurs de risque sont également suspectés et étudiés mais n'ont pas été retenus dans les conclusions du rapport (45,46) : dyslipidémies, stimulation intellectuelle, alimentation, troubles du sommeil, prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, infections virales, etc.

Cette partie résume les connaissances sur les principaux facteurs de risque et de protection de la démence et du vieillissement cognitif. Elle détaille d'abord les mécanismes potentiels pouvant expliquer l'effet de ces facteurs sur le risque de démence, puis s'intéresse aux facteurs individuels et introduit les facteurs contextuels.

1.1.3.1. Mécanismes de modulation du risque de démence

Les facteurs de risque (et de protection) de la démence pourraient impacter le risque de démence via deux grandes voies (Figure 5) (45) :

- En favorisant (ou réduisant) l'apparition des lésions neuropathologiques, c'est notamment le cas des facteurs vasculaires et métaboliques qui peuvent entraîner des atteintes cérébrovasculaires et un contexte inflammatoire délétère. De plus, une toxicité directe pour les neurones peut également être envisagée pour certains facteurs comme le tabagisme et la pollution de l'air (voir aussi partie 1.3.1.).
- En influant sur la réserve cérébrale et la réserve cognitive, c'est le cas de facteurs importants comme le niveau d'études ou l'interaction sociale.

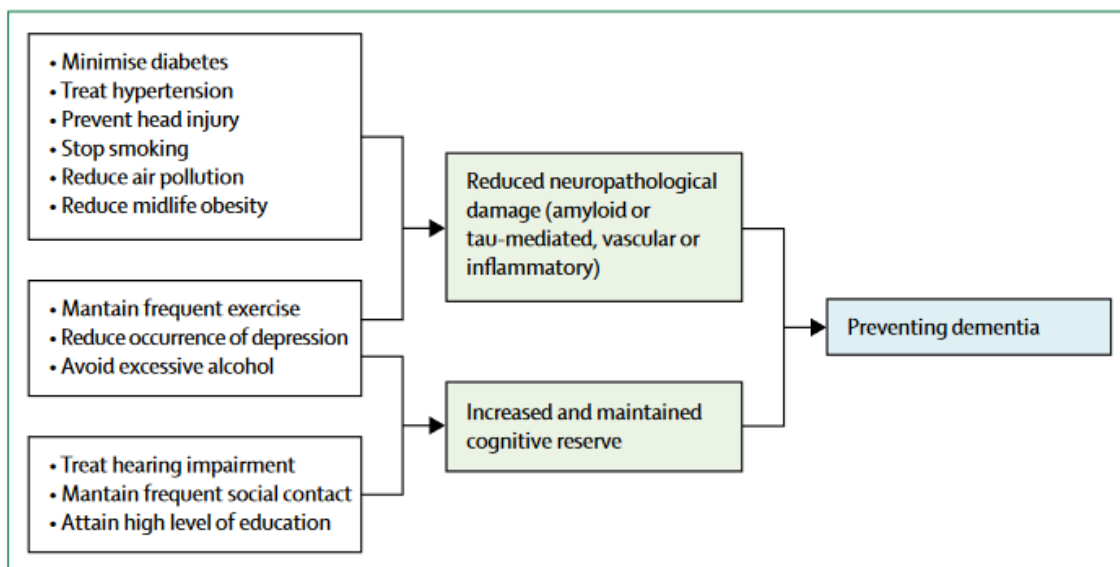


Figure 5. Mécanismes potentiels de prévention de la démence, figure issue de Livingston et al. 2020 (45)

1.1.3.2. Facteurs individuels

Facteurs non modifiables

On l'a vu, l'incidence de la démence augmente considérablement avec l'âge, faisant de celui-ci un facteur de risque majeur. Des travaux récents sur les données de cohortes européennes et américaines estiment que l'incidence de la démence est similaire entre les hommes et les femmes jusqu'à l'âge de 75-79 ans, puis elle semble légèrement supérieure chez les femmes (Figure 6) (6).

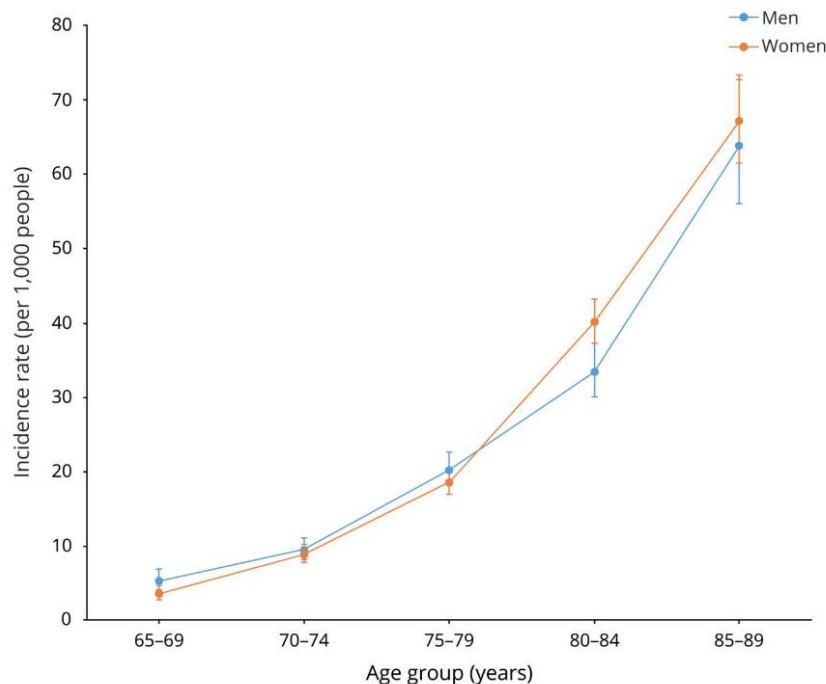


Figure 6. Taux d'incidence de la démence par groupe d'âge et selon le sexe, figure issue de Wolters et al. 2020 (6)

Les données de prévalence standardisée sur l'âge font apparaître des différences par sexe, avec une prévalence plus élevée chez les femmes (4,2), même si cette différence n'était pas significative dans toutes les régions d'étude (4). Une interaction entre âge et sexe semble également exister, avec une différence de la prévalence selon le sexe qui s'accroît avec l'âge (4,2).

Ces différences selon le sexe n'étant pas toujours retrouvées, il reste important d'identifier si elles sont dues (a) à des différences dans l'espérance de vie ou à un biais de survie, (b) à des différences dans la répartition des facteurs de risque de la démence selon le sexe, (c) à des effets différents de certains facteurs de risque selon le sexe ou enfin (d) à des facteurs de risques spécifiques au sexe féminin (traitements hormonaux, changements physiologiques lors de la grossesse, ménopause, ...) (47).

Parmi les facteurs non modifiables se trouvent les facteurs de risque génétiques. En dehors des mutations responsables des formes familiales précoces de la maladie d'Alzheimer évoquées précédemment, le principal facteur génétique des formes sporadiques aujourd'hui identifié est le gène de l'apolipoprotéine E (APOE). Le portage d'un allèle $\epsilon 4$ de l'APOE (APOE4) multiplie le risque de développer une maladie d'Alzheimer par 3 à 4 en comparaison des non porteurs de cet allèle, et le portage homozygote multiplie le risque par 9 à 15 (48). Le

portage de l'allèle $\epsilon 2$, qui est plus rare, semble lui diminuer le risque de développer la maladie d'Alzheimer (48,49). Au niveau pathologique, le génotype APOE4 est surtout associé à une présence accrue de plaques amyloïdes et d'angiopathie amyloïde cérébrale (49). Le portage d'un allèle $\epsilon 4$ pourrait également être associé au risque de démence vasculaire (50,51).

Niveau d'études

Parmi les facteurs modifiables, le niveau d'études est l'un des plus importants. Il est bien établi qu'un niveau d'études plus élevé est associé à de meilleures performances cognitives (52). Cette association peut être observée tout au long de l'âge adulte, mais le maintien de cet effet pourrait dépendre d'une stimulation intellectuelle et professionnelle suffisante au cours de la vie (53,52). Le niveau d'études ne semble cependant pas associé au déclin des fonctions cognitives, ou alors dans une bien moindre mesure (54,52). L'effet du niveau d'études sur le risque de démence est donc probablement lié à une différence de niveau cognitif atteint : le déclin des fonctions cognitives démarrant depuis un niveau cognitif plus élevé, l'âge où les performances cognitives ont décliné suffisamment pour constater de premiers signes de démence est mécaniquement retardé (52).

Le début de la vie est une période critique : la plasticité cérébrale est importante, et le contexte éducatif est source de stimulation et d'opportunités de développement des fonctions cognitives.

Interaction sociale

L'interaction sociale est un facteur de protection important contre le risque de démence. Elle regroupe de nombreux aspects comme (55):

- La richesse du réseau social : nombre de personnes dans l'entourage, statut marital/familial, qualité et fréquence des interactions, ...
- Les activités sociales : rendre visite aux proches ou aux amis, participer à des événements et des activités culturelles ou de loisir, s'engager dans du bénévolat, ...
- Le soutien social : nombre de personnes disponibles dans l'entourage en cas de besoin pour apporter un soutien matériel ou psychologique.

Dans une méta-analyse récente sur des études de cohortes et cas-témoins, un bon engagement social (tous les aspects d'interaction sociale évalués dans les études confondues) était associé à une diminution significative du risque de démence (56). Lorsque les différents

aspects de l'engagement social étaient analysés séparément, être marié et avoir un nombre important de contacts sociaux et d'activités sociales avait un effet protecteur significatif. À l'inverse, un faible engagement social était associé à un risque accru de démence, et plus spécifiquement ne pas être marié, vivre seul, avoir un réseau social limité, peu de contacts sociaux et peu de soutien social (56). Une méta-analyse portant sur les études longitudinales s'intéressant à la cognition chez les plus de 50 ans trouvait des résultats allant dans le même sens, avec de meilleures performances cognitives retrouvées quand le réseau et les activités sociales étaient plus développés (57). Si la causalité inverse est possible, l'interaction sociale pouvant être diminuée en phase prodromale de la démence, les analyses stratifiées selon la durée de suivi des études n'apportaient pas de preuves en ce sens (56,57).

L'effet bénéfique de l'interaction sociale pourrait être lié à la stimulation cognitive qui augmenterait la réserve cognitive. Il est également possible qu'elle agisse de façon moins directe : le soutien social pourrait limiter le stress, et les interactions et activités sociales pourraient encourager des comportements de santé bénéfiques comme l'activité physique.

Facteurs de risque vasculaire

On l'a vu, la composante vasculaire est importante dans la démence (partie 1.1.1.2.). Le lien entre facteurs de risque vasculaire et démence ou cognition a fait l'objet d'un nombre conséquent d'études.

L'hypertension artérielle, le diabète et l'obésité ont été retenus comme facteurs de risque modifiables de la démence par la commission du Lancet (45), et les méta-analyses d'études prospectives confirment le rôle de ces facteurs dans le vieillissement cognitif (58–61). L'hypertension artérielle en milieu de vie (autour de 45-50 ans) était significativement associée à une augmentation du risque de troubles cognitifs et à une augmentation du risque de démence (58). Le diabète de type 2 était significativement associé à un déclin cognitif accéléré et un risque accru de démence, de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire (59). L'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) étudié en continu était significativement associée à un risque accru de démence, si l'IMC était mesuré au moins 20 ans avant la survenue de la démence (61). Dans une autre méta-analyse, l'obésité (IMC \geq 30) en milieu de vie était associée significativement à un risque augmenté de démence, mais le surpoids ($25 < \text{IMC} < 30$) à cette même période de vie ne l'était pas (60). Si la commission Lancet n'a pas retenu les dyslipidémies dans sa liste de facteurs de risque de la démence, une méta-analyse met en évidence une association significative entre taux élevés de cholestérol sanguin total en milieu de vie et risque accru de démence (62). Une étude de cohorte rétrospective sur les

données médicales de 1,8 million de personnes a également mis en évidence une association modeste mais significative entre taux élevés de LDL-cholestérol en milieu de vie et risque accru de démence (63).

Les associations retrouvées pour hypertension artérielle, obésité et cholestérol l'étaient pour une présence de ces facteurs en milieu de vie, alors qu'aucune association significative n'était généralement retrouvée lorsque ces facteurs étaient mesurés plus tard dans la vie (vers 65 ans et après). Des associations significatives dans le sens inverse étaient parfois même mises en évidence, comme par exemple pour l'IMC : un IMC diminué peu de temps avant le diagnostic de démence était associé à un risque augmenté de démence (61). Ces résultats reflètent l'importance de la période d'exposition à ces facteurs vasculaires, mais aussi le risque de causalité inverse lorsqu'ils sont mesurés plus tard dans la vie.

Une apparition plus précoce de ces facteurs pourrait correspondre à une exposition plus longue au risque vasculaire. Dans la Normative Aging Study, l'hypertension artérielle était associée à des performances cognitives plus basses si elle débutait en milieu de vie et qu'il y avait au moins 15 ans entre le début de l'hypertension et l'évaluation de la cognition (64). Les résultats dans les études Framingham Offspring (65) et Whitehall II (66) vont également dans ce sens, avec un risque de démence qui augmentait en cas de pression artérielle élevée persistante au cours du suivi.

Concernant la causalité inverse, une analyse de trajectoire de l'IMC dans Whitehall II montrait une diminution de l'IMC à l'approche de la démence (67). Une récente revue des études sur les trajectoires de facteurs de risque vasculaires observait une diminution plus importante de la pression artérielle et de l'IMC juste avant la démence en comparaison des participants qui ne développaient pas de démence (68). Ces éléments sont en faveur d'un phénomène de causalité inverse.

La prise en charge des facteurs de risque vasculaire pourrait être bénéfique pour la prévention de la démence, mais des discordances persistent dans la littérature, notamment entre les résultats des études de cohortes et ceux des essais cliniques. Dans une méta-analyse, les études de cohortes montraient une diminution du risque de démence en cas de traitement de l'hypertension, de traitement de l'hypercholestérolémie par statines et de prise d'antidiabétiques oraux (69). Les essais cliniques ne mettaient globalement pas en évidence de réduction du risque de démence. Ces essais incluent des personnes âgées afin de pouvoir observer la survenue de cas de démence. Ainsi, la prise de traitement est évaluée tard dans la vie, alors que la durée de traitement et la précocité de sa mise en place peuvent influencer sur

les résultats. Les essais cliniques sont également limités par une durée de suivi plus courte, ce qui implique un nombre plus limité de démences incidentes. Ces contraintes pourraient empêcher la mise en évidence d'un effet dans les essais cliniques et expliquer les résultats discordants avec les études observationnelles.

Comportements de santé

Nombre de comportements de santé ont été identifiés comme facteurs de risque potentiels de démence. C'est le cas de la consommation de tabac (70), d'une consommation excessive d'alcool (71,72) ou encore d'une activité physique insuffisante (73,74), tous trois retenus dans la liste de la commission du Lancet (45). D'autres facteurs comme l'alimentation sont également étudiés, avec des approches par régimes alimentaires, par aliments ou par nutriments (75). Il faut aussi rappeler que ces facteurs sont associés au risque vasculaire, d'où l'intérêt de leur prise en charge même si leurs effets dans le domaine du vieillissement cognitif ne sont pas démontrés. D'autres voies d'effet sont également proposées, comme par exemple un effet positif de l'activité physique sur la réserve cognitive (76).

1.1.3.3. Facteurs contextuels : importance de l'environnement de résidence

Au-delà des facteurs individuels, la littérature scientifique s'intéresse désormais au contexte local qui entoure les individus, et l'environnement de résidence en fait partie. La zone géographique considérée pour étudier ces effets contextuels peut varier, et n'est pas définie de manière consensuelle dans la littérature sur le sujet (« community environment », « neighborhood environment », « small-area context », ...). En pratique, elle correspond généralement à des limites administratives de tailles variables (quartiers, unités géographiques de recensement).

L'environnement d'un individu est classiquement conceptualisé selon deux grands aspects dans la littérature : l'environnement physique et l'environnement social (77). Aux différentes composantes de l'environnement physique (environnement construit, expositions à des agents physiques ou chimiques) s'ajoute un contexte social : niveau socio-économique du quartier, accès aux ressources, cohésion sociale, vie culturelle, etc. (Tableau 1).

Tableau 1. Conceptualisation de l'environnement d'un individu : environnement physique et environnement social

ENVIRONNEMENT PHYSIQUE	ENVIRONNEMENT SOCIAL
<ul style="list-style-type: none"> • Environnement construit Bâtiments, espaces naturels, parcs, infrastructures de transport, urbanité/ruralité, accessibilité, ... • Exposition à des agents toxiques Biologiques ou chimiques • Dangers physiques Bruit, radiations ... 	<ul style="list-style-type: none"> • Niveau socio-économique contextuel • Normes sociales • Cohésion sociale • Interactions sociales • Vie culturelle et associative • Accès aux ressources et au travail • Insécurité • Discriminations ...

L'effet de l'environnement sur la cognition pourrait passer par plusieurs voies (Figure 7) (78). Un effet direct sur la cognition peut être envisagé pour des expositions à des contaminants comme la pollution de l'air ou les pesticides. L'environnement peut également avoir un effet sur la cognition via son influence sur les caractéristiques individuelles :

- Comportements de santé : par exemple, activité physique augmentée en cas de présence d'espaces verts et d'aménagements propices aux déplacements à pied, ou encore alimentation influencée par la variété de commerces accessibles ;
- Stimulation cognitive : par exemple, interaction sociale favorisée par une cohésion sociale plus importante et une insécurité moindre, stimulation intellectuelle favorisée par une programmation culturelle développée ;
- Niveau socio-économique : par exemple, normes sociales encourageant ou freinant la poursuite d'études, opportunités d'emploi variables selon la zone géographique, mode de logement influencé par le marché immobilier (79).

Enfin, l'accès au système de santé et sa qualité peuvent varier selon la zone géographique et les infrastructures de transport disponibles. Cet accès influence par exemple la promotion de comportements de santé bénéfiques ou la prise en charge de facteurs de risque modifiables. Dans notre domaine par exemple, l'existence de filière médicale spécialisée permet de proposer plus facilement un bilan devant une plainte ou des troubles cognitifs.

L'influence de l'environnement pourrait être d'autant plus important chez les personnes âgées, la diminution de la mobilité pouvant entraîner une plus grande dépendance à l'environnement résidentiel le plus proche (80).

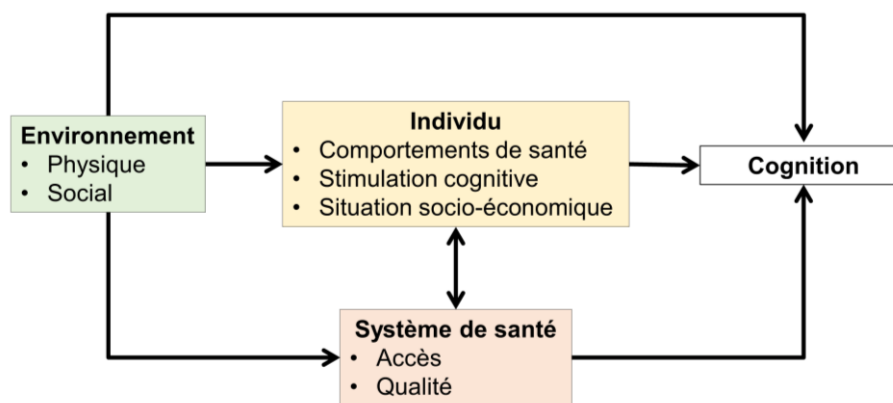


Figure 7. Voies d'effet potentielles de l'environnement de résidence sur la cognition et interaction avec les caractéristiques individuelles

L'environnement de résidence comporte donc de nombreuses composantes, ce qui rend complexe l'étude de son influence. La défavorisation est un concept intéressant, car il recouvre plusieurs aspects, tant matériels que sociaux. La défavorisation (*deprivation* en anglais) a été définie par Peter Townsend comme un état observable et démontrable de désavantage relatif face à la communauté locale ou à l'ensemble de la société à laquelle appartient l'individu, la famille ou le groupe (81). Townsend distingue la dimension matérielle, en lien avec les biens et commodités de la vie courante, et la dimension sociale, en lien avec la capacité d'accès à des interactions sociales et avec la qualité ou fragilité du réseau social (81,82). La défavorisation s'observe de l'individu à la communauté, et au niveau contextuel elle est généralement estimée à partir d'indices socio-démographiques construits à partir de données agrégées recueillies dans le cadre de recensement de population ou d'enquêtes ad hoc.

La défavorisation (ou le niveau socio-économique contextuel) est l'un des facteurs les plus étudiés et le plus souvent associé à l'état de santé dans la littérature (80). Concernant la cognition en population âgée, une revue systématique de 2017 recensait 15 études s'intéressant à l'effet du niveau socio-économique contextuel sur la cognition. Parmi ces 15 études, 8 trouvaient une association significative entre niveau socio-économique contextuel plus bas et moindre performances cognitives (83). Les études transversales (n = 9) trouvaient plus fréquemment cette association significative que les études longitudinales (78 % des études transversales contre 17 % des études longitudinales). En France, une analyse transversale dans la cohorte CONSTANCES a montré une association significative entre bas niveau socio-économique du quartier et performances cognitives globales diminuées (84). Dans la cohorte des Trois Cités, le risque de démence incidente était significativement augmenté chez les participants vivant dans un quartier plus défavorisé, mais uniquement chez les femmes (85). Dans ces deux études, les associations étaient retrouvées indépendamment

des caractéristiques individuelles des participants, y compris leur niveau socio-économique. Une telle association indépendante des caractéristiques individuelles n'est cependant pas retrouvée dans toutes les études (83). Les caractéristiques individuelles pourraient également jouer le rôle de modificateur d'effet, comme le soulignent les résultats dans l'étude des Trois Cités (85).

Si la défavorisation contextuelle est associée à la cognition et au risque de démence, elle peut constituer un facteur de confusion important dans l'étude de l'association entre exposition à la pollution atmosphérique et vieillissement cognitif. Il est en effet probable que le niveau d'exposition des individus varie selon les caractéristiques de leur quartier de résidence. Certaines études mettent en évidence une exposition plus élevée à la pollution de l'air pour les quartiers les plus défavorisés, alors que d'autres trouvent l'association inverse (86,87).

1.2. Pollution de l'air extérieur

1.2.1. Présentation de la pollution atmosphérique

En plus de ses constituants principaux, l'azote et l'oxygène, l'air que nous respirons contient un faible pourcentage de gaz rares et d'autres espèces gazeuses ou particulaires. La pollution atmosphérique est la présence dans l'atmosphère de composés ayant des effets néfastes sur l'environnement ou, c'est ce qui nous intéressera ici, sur la santé humaine. Il peut s'agir de variations dans la concentration de composés naturellement présents dans l'atmosphère, ou de la présence anormale de composés en lien avec des émissions anthropiques, c'est-à-dire liées à l'activité humaine.

De nombreux polluants peuvent être émis directement dans l'atmosphère par des sources naturelles comme anthropiques, on parle alors de polluants primaires. Ces polluants primaires vont être dispersés et transportés dans l'atmosphère, subir des réactions de transformation au contact des agents climatiques (humidité, ensoleillement, ...) et d'autres polluants. Cette chimie complexe aboutit à la formation de nombreux polluants dits secondaires.

1.2.2. Qualité de l'air et réglementation

Les polluants atmosphériques font l'objet d'un nombre important d'études pour évaluer leurs potentiels effets sanitaires. Parmi la multitude de polluants atmosphériques, l'OMS propose des lignes directrices identifiant des seuils de concentration cibles à ne pas dépasser pour 6 polluants préoccupants pour la santé publique (88). Les recommandations pour ces polluants

sont présentées dans le Tableau 2, bien que tous les polluants présentés n'aient pas fait l'objet de travaux dans cette thèse. En France, 13 polluants sont réglementés en raison de leurs effets environnementaux ou sanitaires et font l'objet d'une surveillance par les Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (89,90). Il n'existe aucune recommandation pour le carbone suie, l'un des polluants étudiés dans cette thèse qui sera présenté dans les paragraphes suivants.

Si les concentrations atmosphériques de nombreux polluants diminuent en France depuis le début des années 2000 (91), la population française reste exposée à des concentrations pouvant avoir un impact sur la santé (Tableau 2). La littérature scientifique continue en effet de démontrer des effets sur la santé même à des niveaux d'exposition qui étaient qualifiés de faibles dans les années 2000, ce qui a motivé l'OMS à proposer de nouvelles lignes directrices en 2021 recommandant des valeurs seuil inférieures à celles préconisées dans les lignes directrices antérieures de 2005 (92). Les recommandations de l'OMS se basent sur les effets désormais bien documentés de ces polluants sur la mortalité principalement, mais aussi sur la morbidité cardiovasculaire et respiratoire. La littérature se développe pour d'autres événements de santé, comme le vieillissement cognitif.

Les paragraphes suivants présentent les trois polluants atmosphériques qui font l'objet de travaux dans cette thèse. Ces polluants importants en termes d'effets sanitaires ont pu être étudiés en raison de données de mesures suffisamment régulières dans le temps et dans l'espace, et ce depuis un nombre d'années suffisant, pour permettre l'estimation des niveaux d'exposition des participants de notre étude.

Tableau 2. Valeurs seuil pour la protection de la santé humaine préconisées pour 6 polluants par l'Organisation Mondiale de la Santé dans ses lignes directrices de 2005 et 2021, et comparaison avec la situation française en 2020

Polluant	Statistique considérée	Valeurs seuil 2005 (92)	Valeurs seuil 2021 (88)	Concentrations annuelles moyennes en France en 2020 (93)
PM₁₀	Moyenne journalière	50 µg/m ³	45 µg/m ³	15 µg/m ³ en fond urbain
	Moyenne annuelle	20 µg/m ³	15 µg/m ³	19 µg/m ³ à proximité du trafic routier
PM_{2.5}	Moyenne journalière	25 µg/m ³	15 µg/m ³	8,8 µg/m ³ en fond urbain
	Moyenne annuelle	10 µg/m ³	5 µg/m ³	9,6 µg/m ³ à proximité du trafic routier
NO₂	Moyenne horaire	200 µg/m ³		
	Moyenne journalière		25 µg/m ³	13 µg/m ³ en fond urbain
	Moyenne annuelle	40 µg/m ³	10 µg/m ³	25 µg/m ³ à proximité du trafic routier
SO₂	Moyenne sur 10 min	500 µg/m ³		1,6 µg/m ³ en fond urbain
	Moyenne journalière	20 µg/m ³	40 µg/m ³	2,3 µg/m ³ à proximité d'industries
O₃	Valeur maximale journalière sur 8h	100 µg/m ³	100 µg/m ³	
	Moyenne sur 8h, saison de pointe*		60 µg/m ³	
CO	Moyenne journalière		4000 µg/m ³	< 1 mg/m ³

CO : monoxyde de carbone ; NO₂ : dioxyde d'azote ; O₃ : ozone ; PM₁₀, PM_{2.5} : particules en suspension de diamètre inférieur ou égal à 10 ou 2.5 µm, SO₂ : dioxyde de soufre

*Moyenne de la concentration maximale journalière d'ozone en moyenne sur 8h pendant les six mois consécutifs où la concentration d'ozone est la plus élevée

1.2.3. Les particules fines (PM_{2.5})

Les particules en suspension (PM pour *particulate matter*) sont des aérosols, soit des mélanges complexes de particules solides et liquides en suspension dans l'air. On parle de particules primaires pour celles rejetées directement dans l'atmosphère (poussières, sels marins, bioaérosols, cendres, suies ou gaz issus des processus de combustion, ...). Des particules secondaires peuvent également se former par transformation chimique de gaz, par recombinaisons chimiques entre polluants ou agglomération entre particules. En fonction de leur origine, leur composition chimique peut être très variable, incluant des substances organiques et inorganiques. Parmi leurs constituants principaux, on peut citer une fraction minérale, des métaux, des composés inorganiques (par exemple, sulfates ou nitrates), des composés organiques (par exemple, hydrocarbures aromatiques polycycliques) ou encore le carbone suie, qui sera présenté dans le prochain paragraphe (94).

Les particules en suspension sont généralement classées selon leur taille, ce qui permet de les différencier selon leur comportement dans l'atmosphère (transport, déposition) et leur capacité à pénétrer plus ou moins profondément dans les voies respiratoires. Cette classification ne permet cependant pas de prendre en compte d'autres caractéristiques des particules, comme leur forme/surface, leur réactivité, leur source d'émission ou leur composition chimique, paramètres importants qui pourraient être à l'origine d'effets sanitaires variables (88).

Les particules fines, ou PM_{2.5}, sont des particules en suspension de diamètre aérodynamique inférieur ou égal à 2,5 µm, et font partie des trois polluants étudiés dans ces travaux de thèse. Le premier secteur émetteur en France est celui du résidentiel/tertiaire, responsable de 53 % des émissions en 2019, suivi des transports et de l'industrie manufacturière (18 % des émissions chacun) (94). Les PM_{2.5} sont en effet majoritairement issues de processus de combustion (notamment installations de chauffage et carburants). Les particules présentes dans l'air comprennent cependant également des particules formées secondairement (jusqu'à 30 à 40 % des particules) ou qui peuvent avoir été transportées sur de longues distances ou remises en suspension (95).

1.2.1. Le carbone suie (BC)

Le carbone suie (BC pour *black carbon*) est un composé carboné débarrassé de sa fraction organique. Composant des PM_{2.5}, il appartient surtout à la fraction la plus fine de celles-ci (diamètre inférieur ou égal à 1 µm). Le BC est produit par combustion incomplète de

combustibles fossiles et de biomasse, et notamment par la combustion des moteurs diesel et la combustion résidentielle. Le secteur des transports est en effet le premier émetteur (43 % des émissions en 2019), suivi du secteur résidentiel/tertiaire (33 %) (94). Emission primaire et locale, le BC est un bon marqueur du trafic routier : le BC représente un quart des $PM_{2.5}$ lorsqu'elles sont mesurées à proximité du trafic routier, et 10 % des $PM_{2.5}$ lorsqu'elles sont mesurées en site urbain de fond (96).

Sa présence est généralement associée à celle de composés issus des mêmes sources de combustion, comme des composés organiques (hydrocarbures aromatiques polycycliques notamment) ou des métaux (88,96). Il constitue donc un bon indicateur de certaines substances nocives, même si sa petite taille et sa capacité à pénétrer profondément dans le système respiratoire peuvent déjà lui conférer en elles-mêmes des effets délétères pour la santé.

1.2.2. Le dioxyde d'azote (NO_2)

Le dioxyde d'azote (NO_2) est un gaz émis au cours des processus de combustion, notamment dans le transport routier, son principal secteur d'émission (les oxydes d'azote (NO_x), regroupant le monoxyde d'azote et le NO_2 , sont émis pour 58 % par le secteur des transports) (94). Sujet à de nombreuses réactions chimiques dans l'atmosphère, le NO_2 est précurseur de nombreux polluants secondaires (88). Il peut par exemple contribuer à la formation de particules ou d'ozone.

1.3. État des connaissances sur pollution atmosphérique et vieillissement cognitif

1.3.1. Plausibilité biologique

Un nombre croissant d'études expérimentales *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont permis l'identification de voies d'accès potentielles au système nerveux central pour les polluants atmosphériques inhalés (Figure 8) (97–99). Selon leur taille, ceux-ci se déposent plus ou moins profondément dans les voies respiratoires. Une réponse inflammatoire pulmonaire puis systémique peut se développer, et la présence de cytokines circulantes pourrait ainsi participer à une signalisation inflammatoire qui parviendrait jusqu'au cerveau via la barrière hémato-encéphalique (BHE).

En complément de cet effet à distance, certains polluants pourraient également avoir un effet direct sur le cerveau. Deux voies majeures d'accès au cerveau sont évoquées, et concerneraient en particulier les particules les plus fines (99,100). La première, la voie nasale, impliquerait un transport neuronal des particules le long du nerf olfactif jusque dans le bulbe olfactif depuis lequel elles pourraient ensuite être transportées dans plusieurs régions cérébrales. La seconde reposerait sur le passage des particules dans la circulation systémique par translocation, puis sur la traversée de la BHE. En outre, la présence de polluants dans les capillaires cérébraux ainsi que le contexte inflammatoire décrit précédemment participent à l'altération de la BHE, rendant le cerveau plus vulnérable à la pollution de l'air et à d'autres composés toxiques.

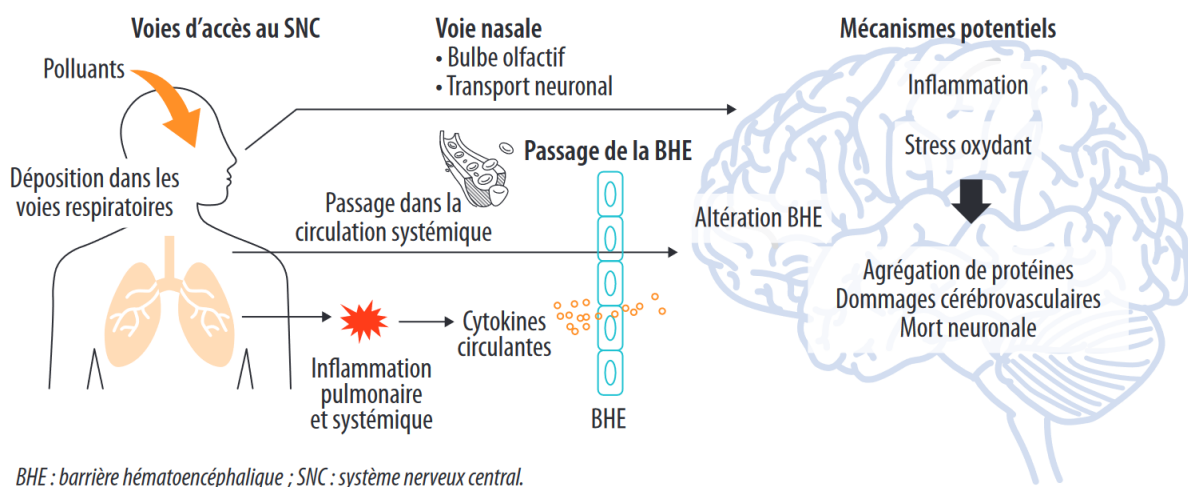


Figure 8. Voies d'accès au système nerveux central et mécanismes potentiels proposés pour expliquer le lien entre pollution atmosphérique et vieillissement cognitif, d'après M.L. Block et L. Calderón-Garcidueñas (97), S. Genc et al. (99) et H.J. Heusinkveld et al. (100)

Les mécanismes conduisant ensuite aux dommages cérébraux ne sont pas encore suffisamment identifiés (Figure 8). Les études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal mettent en évidence une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène et de médiateurs de l'inflammation en présence de polluants atmosphériques dans les cellules du système nerveux central (97,99). Ce contexte de stress oxydant et d'inflammation pourrait ainsi être à l'origine de dommages cérébraux tels que l'agrégation de protéines, les atteintes cérébrovasculaires et la mort neuronale.

Les effets de la pollution sur le cerveau pourraient également passer par ses effets sur le système cardiovasculaire. L'inflammation déclenchée par l'exposition à la pollution atmosphérique et le passage de polluants dans la circulation sanguine perturbent l'hémostase

dans des études chez l'animal, et de telles perturbations ont également été observées chez l'humain après exposition à la pollution atmosphérique, accentuant le risque de thrombose (101). L'inflammation pourrait également favoriser la progression de l'athérosclérose. L'exposition aux particules semble aussi stimuler le système nerveux sympathique, influant sur la pression artérielle, le rythme cardiaque et la variabilité de la fréquence cardiaque (102). Ces effets vasculaires pourraient aboutir à une augmentation du risque d'atteintes cérébrovasculaires, et l'hypothèse vasculaire de l'effet de la pollution atmosphérique sur le vieillissement cognitif sera abordée en partie 1.3.3.

1.3.2. Pollution atmosphérique et vieillissement cognitif : études épidémiologiques

Dans ce contexte d'effet pathologique potentiel de la pollution atmosphérique sur le système nerveux central, des études épidémiologiques ont étudié l'association entre pollution atmosphérique et vieillissement cognitif en population humaine.

De premières études transversales ont estimé l'association entre exposition à la pollution atmosphérique et performances cognitives. Bien que leur nombre soit désormais assez conséquent, une récente méta-analyse pointe des résultats encore hétérogènes (103). Les résultats pour des polluants très étudiés comme les PM_{2.5}, les PM₁₀ (particules en suspension de diamètre inférieur ou égal à 10 µm) et le NO₂ ne permettent pas de conclure en raison de significativité et de directions d'association contradictoires (facteur de risque ou de protection selon les études) (103). Cela peut être en lien avec la variabilité des performances cognitives mesurées par des tests neuropsychologiques souvent différents d'une étude à une autre. Les performances cognitives sont aussi influencées par de nombreux facteurs : niveau d'études, état physique et émotionnel, environnement de réalisation du test, etc. (104). Des performances basses à un test à un instant donné ne reflètent donc pas nécessairement un trouble cognitif ou un processus pathologique. De plus, s'il est possible de prendre en compte des facteurs comme le niveau d'études, le sexe ou l'âge dans les analyses, d'autres sources de confusion influençant les performances peuvent persister. Les études longitudinales, en s'intéressant au changement dans les performances d'un même individu au cours du temps, permettent de limiter l'effet de facteurs externes qui resteraient constants.

Parmi les études longitudinales recensées en juin 2022, 19 s'intéressaient à l'évolution des performances cognitives au cours du temps, et 24 au risque de démence. Leurs résultats selon le polluant atmosphérique étudié sont présentés dans les paragraphes suivants.

1.3.2.1. Exposition aux PM_{2.5}, évolution des performances cognitives et risque de démence

Parmi les études longitudinales, le polluant le plus étudié reste à ce jour les particules en suspension, et notamment les PM_{2.5}. En juin 2022, 34 études sur les PM_{2.5} étaient recensées, 16 s'intéressaient à l'évolution des performances cognitives au cours du temps et 18 au risque de démence.

Parmi les 16 études s'intéressant au déclin cognitif en lien avec l'exposition aux PM_{2.5}, 10 études analysent le déclin de façon continue, et la moitié décrit une association significative entre augmentation des niveaux d'exposition aux PM_{2.5} et accélération du déclin cognitif (Tableau 3) (105–109). A ces études analysant le déclin cognitif en continu s'ajoutent celles (n = 6) ayant choisi d'étudier l'évènement de façon dichotomisée (survenue de déclin cognitif rapide, incidence de troubles cognitifs). Ces dernières mettent pour 4 d'entre elles en évidence un risque accru en lien avec une augmentation de l'exposition (110–113).

Les études où une association significative était observée bénéficient d'un recul d'une dizaine d'années pour les durées de suivi les plus longues. Les résultats sont observés pour la cognition globale la plupart du temps, mais aussi plus rarement pour des fonctions cognitives spécifiques telles que la mémoire (106–108), les fonctions exécutives ou le langage (106).

Six études ne mettent pas en évidence d'associations significatives entre exposition aux PM_{2.5} et déclin cognitif, mais elles étaient toutes limitées par un suivi court (4-5 ans, ou seulement deux points de mesure de la cognition) (114–119). Une étude met en évidence des associations significatives dans le sens d'un effet protecteur de l'exposition aux PM_{2.5}, mais utilisait pour estimer l'exposition des participants les données d'une unique station de mesure, ce qui ne permettait qu'un contraste temporel entre les participants, et non spatial, et limite de ce fait beaucoup la validité des résultats (120).

Au total, malgré quelques résultats divergents, les études sur l'évolution des performances cognitives au cours du temps concluent plutôt à un effet délétère de l'exposition aux PM_{2.5}. L'ordre de grandeur des effets estimés est cependant difficile à comparer entre les études. Les tests neuropsychologiques utilisés varient selon les études, des variables regroupant les scores de plusieurs tests sont parfois utilisées pour évaluer la cognition globale, et l'utilisation de z-scores est fréquente. Cela rend également difficile l'appréciation clinique de la force de l'effet, car les coefficients sont rarement exprimés dans l'échelle originale du test cognitif.

Des études longitudinales s'intéressaient au risque de survenue de démence, et il semble important de les distinguer selon les modalités d'identification des cas de démence dans l'étude. Les 8 études de cohorte prospectives avec identification active des cas de démence pendant le suivi mettent toutes en évidence un risque accru de démence pour une augmentation de l'exposition aux $PM_{2.5}$ (110,121–126), à l'exception d'une étude dans la Women's Health Initiative Memory Study (127), cohorte dans laquelle ont pourtant été mis en évidence des associations avec le déclin cognitif.

Les autres études ($n = 10$) sur la démence se basaient sur des données médico-administratives pour l'identification des cas (registres, données d'hospitalisation, systèmes d'assurance maladie publics ou privés, ...) (128–137). En plus du biais de classement, probablement différentiel (103), qui peut exister avec l'utilisation de ce type de données pour identifier les cas de démence, quasiment toutes ces études estimaient l'exposition aux polluants des individus à une échelle grossière (code postal, ville). Ces limites importantes ont justifié leur exclusion d'une méta-analyse récente (103). Malgré cela, il est utile de noter que ces études restent globalement en faveur d'un risque accru de démence avec une exposition augmentée aux $PM_{2.5}$ (128–131,133,135–137).

Pollution atmosphérique et risque de démence dans la cohorte des Trois Cités

Cet état des connaissances sur le lien entre pollution atmosphérique et vieillissement cognitif inclut les résultats des premiers travaux menés en France par M. Mortamais sur pollution atmosphérique et risque de démence (123), dans la continuité desquels s'inscrivent ces travaux de thèse.

Le risque de démence a été étudié dans la cohorte des Trois Cités (3C). Entre 1999 et 2001, l'étude 3C a inclus 9294 participants âgés d'au moins 65 ans de trois villes françaises, Bordeaux, Dijon et Montpellier. Cette cohorte dispose d'un suivi régulier des performances cognitives sur 12 ans et d'une recherche active des cas de démence. L'exposition à la pollution atmosphérique des participants a pu être estimée à leur adresse à l'inclusion dans l'étude. Les caractéristiques de la cohorte et des modèles d'estimation de l'exposition à la pollution atmosphérique seront présentées en détail dans la partie Matériel et Méthodes de cette thèse.

L'objectif de cette étude était d'estimer l'effet de l'exposition à trois polluants atmosphériques, les $PM_{2.5}$, le NO_2 et le BC, sur le risque de démence. Pour cela, un modèle de survie avec exposition dépendante du temps (exposition moyenne sur les 10 ans précédant la survenue de la démence) a été utilisé.

La population d'analyse avait un âge médian de 73 ans, et 61 % des participants étaient des femmes. Dans cette population, le risque de démence toutes causes était augmenté de 20 % pour une augmentation de $5 \mu g/m^3$ de l'exposition aux $PM_{2.5}$ (Figure 9). Pour une même augmentation des $PM_{2.5}$, les analyses par étiologie ont mis en évidence une augmentation du risque de 20 % pour la maladie d'Alzheimer, et de 33 % pour les démences vasculaires/mixtes. Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée pour le NO_2 et le BC (Figure 9).

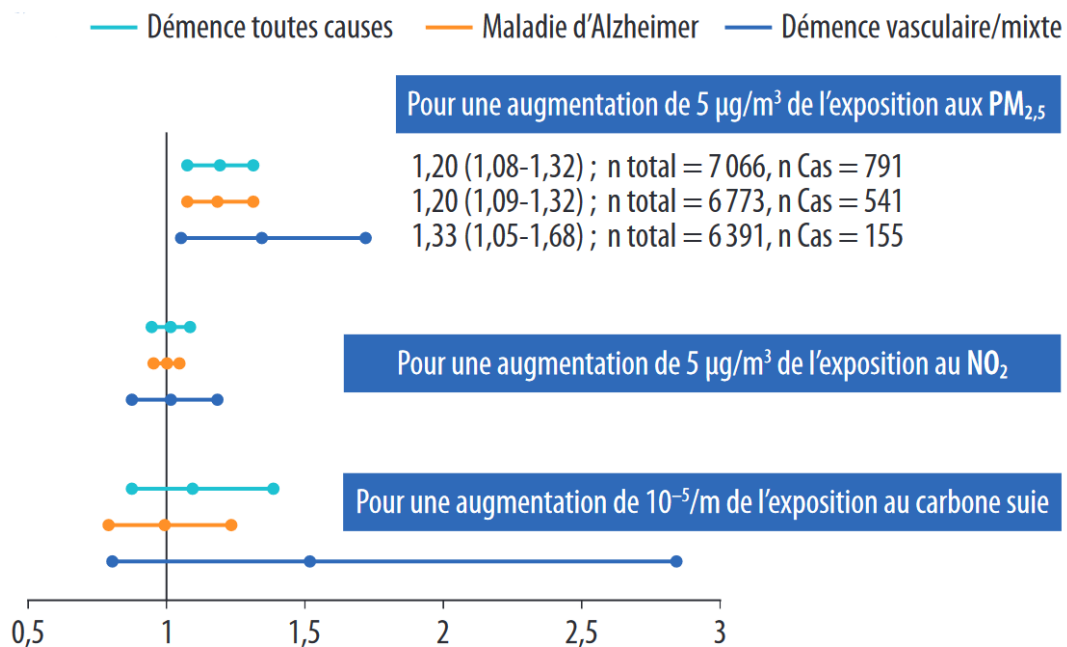


Figure 9. Rapports des risques instantanés (IC 95 %) pour les associations entre polluants atmosphériques et risque de démence au cours des 12 ans de suivi dans 3C

1.3.2.2. Exposition aux oxydes d'azote, évolution des performances cognitives et risque de démence

Les oxydes d'azote, NOx ou NO₂ spécifiquement selon les études, ont fait récemment l'objet d'un nombre croissant de travaux, et constituent la seconde catégorie de polluants la plus étudiée en lien avec le vieillissement cognitif. En juin 2022, 19 études sur les oxydes d'azote étaient recensées, 6 s'intéressaient à l'évolution des performances cognitives au cours du temps et 13 au risque de démence.

Deux études analysant le déclin cognitif mettent en évidence un déclin accéléré en cas d'exposition plus élevée au NO₂ (106,138), mais 4 autres études ne trouvent pas d'association significatives avec les NOx (139,116) ou le NO₂ (116,117,111) (Tableau 3).

Les études s'intéressant à la survenue de démence sont plus nombreuses, mais encore une fois plusieurs d'entre elles présentent des limites importantes en lien avec l'utilisation de données médico-administratives et une évaluation de l'exposition à une échelle grossière. Trois cohortes prospectives trouvent une association significative entre exposition accrue aux NOx ou au NO₂ et risque augmenté de démence (122,140,126). En Suède, dans la cohorte Betula, aucune association n'est retrouvée dans les 3 publications lorsque l'exposition aux NOx est considérée de façon linéaire, et en cas de catégorisation de la variable les coefficients ne sont généralement significatifs que pour les plus gros contrastes d'exposition (141–143).

Pour les 6 études sur bases de données médico-administratives, les résultats sont hétérogènes. Quatre études mettent en évidence un effet néfaste significatif de l'exposition au NO₂ (144,131,145,136), même si la significativité était parfois variable selon le sous-échantillon analysé ou le modèle d'ajustement choisi (136). Une étude en Italie utilisant des données d'hospitalisation trouve des résultats variables selon le polluant considéré (NOx ou NO₂) et selon l'étiologie de la démence, avec parfois des associations significatives dans le sens d'un effet protecteur des NOx ou du NO₂ (132). Une dernière étude ne trouve pas d'association significative (134).

Au total, les résultats sur les oxydes d'azote sont plus hétérogènes que ceux pour les PM_{2.5}, et il est encore actuellement difficile de conclure quant à l'existence d'une association entre les oxydes d'azote et le vieillissement cognitif.

1.3.2.3. Autres polluants atmosphériques

Les études longitudinales sur d'autres polluants que les PM_{2.5} ou les NOx/NO₂ restent encore peu nombreuses. Elles s'intéressent à des polluants tels que d'autres fractions de taille de particules en suspension (PM₁₀ notamment) (105,114,116,111,106,138,132), l'ozone (109,138,128,131,145,132) ou le BC (146,120,132), pour ne citer que les polluants les plus étudiés. D'autres études s'intéressent à des indicateurs tels que la proximité aux axes routiers (130,132,136) ou des indices de la qualité de l'air (111).

La majorité des études sur les PM₁₀ trouvent un déclin cognitif accéléré (105,106,138,111) ou un risque de démence accru (132) avec l'augmentation de l'exposition. Parmi les études sur l'ozone, autant mettent en évidence une association significative néfaste avec le vieillissement cognitif (115,128,132) que d'autres ne trouvent aucune association (111,131,145). Une étude trouve des résultats dans le sens d'un effet protecteur de l'ozone (138). Pour le BC, les résultats sont variables également (146,120,132), et si deux études trouvent des associations significatives, l'une d'elle est limitée par des données d'exposition à la pollution atmosphérique venant d'une unique station de mesure pour tous les participants (132). Le très faible nombre d'études limite le niveau de preuve pour ces polluants.

Tableau 3. Études épidémiologiques longitudinales sur l'association entre pollution atmosphérique et évolution des performances cognitives

Référence Lieu	Description cohorte	Événement	Exposition	Analyses statistiques	Résultats
ÉVOLUTION COGNITIVE AU COURS DU TEMPS					
Weuve, 2012 (105) Etats-Unis	Nurses' Health Study (NHS) Femmes ≥ 70 ans, cognition normale Inclusion : 1995-2001 Deux suivis : 1997-2007 et 2002-2008 (Moy. : 4.3 ans) ; N = 19 409	Entretiens téléphoniques ; 6 tests (cognition globale, mémoire, attention, fluence verbale) Evolution cognitive analysée en continu avec z-scores cognition globale (6 tests) et mémoire verbale (3 tests)	PM₁₀, PM_{2.5-10}, PM_{2.5} GIS-based spatiotemporal smoothing models ; Attribution à adresse postale Moy. de 1988 au mois précédant inclusion (+ périodes plus courtes testées) ; en continu et en quintiles PM ₁₀ : 2.9 à 67.0 µg/m ³ PM _{2.5-10} : 6.7 à 68.2 µg/m ³ PM _{2.5} : 1.9 à 25.5 µg/m ³	Modèle linéaire GEE <u>Ajustement</u> : âge, niveau d'études femme et conjoint, activité physique, alcool	<u>Pour PM₁₀</u> : Différence d'évolution cognitive globale sur 2 ans : - Q5/Q1 : -0.020 [-0.036 ; - 0.004] <u>PM_{2.5-10}</u> : Différence d'évolution cognitive globale sur 2 ans : - Q5/Q1 : -0.024 [-0.040 ; - 0.008] - Par 10 µg/m ³ : -0.020 [-0.032 ; -0.008] <u>Pour PM_{2.5}</u> : Différence d'évolution cognitive globale sur 2 ans : - Q5/Q1 : -0.018 [-0.034 ; - 0.002] - Par 10 µg/m ³ : -0.018 [-0.035 ; -0.002] Mémoire verbale : association significative pour PM _{2.5-10} et PM ₁₀
Colicino, 2014 (146) Etats-Unis	Veterans Affairs (VA) Normative Aging Study (NAS) Hommes 53-97 ans, cognition normale, sans ATCD d'AVC Inclusion : 1995 Suivi : jusque 2007, tous les 3 à 5 ans (Moy. : 1.8 suivis) ; N = 387	Visites ; 1 test (cognition globale, MMSE) Evolution cognitive analysée avec différence de score entre la 2 ^e , 3 ^e et 4 ^e visite et score à l'inclusion	BC Spatio-temporal LUR model ; Adresse postale Moy. sur année avant inclusion ; en continu, log-transformé Moy. (ET) = 0.6 (0.3) µg/m ³	Modèle linéaire GEE <u>Ajustement</u> : âge, délai entre 2 évaluations cognitives, ethnicité, langue maternelle, expérience informatique, tabac, IMC, activité physique, alcool, diabète, hypertension, conso. de poisson, indicateurs (niveau SE contextuel, première passation de test, résidence partielle dans la zone d'étude)	Aucune association significative

Référence Lieu	Description cohorte	Événement	Exposition	Analyses statistiques	Résultats
Tonne, 2014 (114) Royaume-Uni	Whitehall II Age moy. 66 ans (ET 6) Inclusion : 2002-2004 Un suivi : 2007-2009 ; N = 2 867	Visites ; 4 tests (<i>reasoning, memory, semantic fluency et phonemic fluency</i>) Evolution cognitive analysée en continu séparément pour chaque test	PM₁₀, PM_{2.5} / PM₁₀ et PM_{2.5} d'émissions routières Modèle de dispersion (résolution 20*20 m) ; Adresse postale Moy. sur 5 ans avant l'examen de suivi ; Moy. annuelle 4 ans avant l'examen de suivi ; En continu PM ₁₀ : Moy. (ET) = 24.7 (1.9) µg/m ³ PM _{2.5} : 16.2 (1.4) µg/m ³	Modèle linéaire mixte <u>Ajustement</u> : âge, sexe, ethnicité, niveau socio-économique, activité physique, alcool	Sens des associations variables selon polluant et période d'expo, mais toutes non significatives
Oudin, 2017 (139) Suède	Betula study Age ≥ 60 Inclusion : 1988-1990 + 1993-1995 Suivis : 1993-1995, 1998-2000, 2003-2005, 2008-2010 (Moy : 8.6 ans) ; N = 1 469	Visites ; 5 tâches (mémoire épisodique) Evolution mémoire épisodique analysée en continu avec score composite des 5 tâches	NOx LUR model ; Adresse postale ; Historique résidentiel Concentration moy. en NOx entre deux points de mesure consécutifs ; En continu et en quartiles NOx : Moy. (ET) = 20.9 (16.1) µg/m ³	Modèle linéaire GEE ; Y = différence de score entre deux mesures consécutives Exclusion de la visite inclusion en analyse principale <u>Ajustement</u> : âge, sexe, nombre total de passation du test, nombre passation*temps, niveau d'études, IMC, tabac, statut professionnel (actif ou non), cohabitation, activité physique	Aucun résultat significatif pour le modèle ajusté

Référence Lieu	Description cohorte	Événement	Exposition	Analyses statistiques	Résultats
Cleary, 2018 (115) Etats-Unis	34 Alzheimer's Disease Centers Age ≥ 60 ans, cognition de normale à démence, diagnostic de <i>cognitive impairment</i> posé à au moins une visite Inclusion : 2004-2008 Suivi annuel, au moins 3 (Moy : 4.4 ans) ; N = 5 116	Visites ; 2 tests (cognition globale) Evolution cognitive analysées en continu séparément pour chaque test	PM_{2.5} et O₃ US EPA Hierarchical Bayesian Model (données de mesure + modèle de dispersion, résolution 36*36 km/12*12km selon période) ; Code postal Moyenne sur année avant inclusion ; En tertiles PM _{2.5} : Moy (ET) = 9.7 (1.9) µg/m ³ O ₃ : 38.7 (3.3) ppb	Modèle mixte multiniveaux (ZIP-code) ; Population entière puis stratification selon score cognitif à l'inclusion (haut/bas) et selon génotype APOE <u>Ajustement</u> : âge, sexe, niveau d'études, ethnicité, génotype APOE, tabac, densité de population	<u>O₃</u> : T1 et T2 : pour les 2 tests, déclin signif. moins rapide par rapport à T3 <u>PM_{2.5}</u> : Pas d'association signif. pour analyse principale <u>Stratification selon niveau cognitif</u> : Résultats similaires pour le groupe à score cognitif haut à l'inclusion ; Pas d'association signif. pour le groupe score bas. <u>Stratification selon APOE</u> : Si APOE4-, bas niveaux O ₃ et PM _{2.5} associés à déclin moins important.
Cullen, 2018 (116) Royaume-Uni	UK Biobank Age ≥ 40 ans Inclusion : 2010 Un suivi : 2012-2013 (Moy. : 2.8 ans) ; N = 2 913	Visites ; 4 tests sur tablette (<i>reasoning, reaction time, visuospatial memory, prospective memory</i>) Différence de performance aux tests entre l'inclusion et le 1 ^{er} suivi (score S1 - score S0) ; Sauf pour prospective memory (dichotomisé : " <i>worse at follow-up</i> " = 1) ; Analyse séparée des tests	PM_{2.5}, PM_{2.5-10}, PM₁₀, NO₂, NO_x Modèle LUR + données satellites (pour 2005 à 2007, résolution : 100*100 m) ou Modèle LUR seul (pour 2010) ; Adresse postale Moy. annuelles de 2005 pour NO ₂ , 2007 pour PM ₁₀ et 2010 pour PM _{2.5} , PM _{2.5-10} et NO _x ; En continu Méd. (IQR), en µg/m ³ : PM _{2.5} : 9.6 (1.3) PM _{2.5-10} : 6.0 (0.5) PM ₁₀ : 20.8 (3.0) NO ₂ : 25.4 (9.5) NO _x : 36.5 (15.5)	Régression linéaire pour 4 tests et régression logistique pour prospective memory Test de l'interaction polluant*temps passé en extérieur <u>Ajustement</u> : durée de suivi, âge, sexe, ethnicité, index défavorisation, niveau d'études, tabac, activité physique, temps passé en extérieur, proximité axes routiers, intensité du trafic routier, densité de population	Sens des associations variables, aucune association statistiquement signif.

Référence Lieu	Description cohorte	Événement	Exposition	Analyses statistiques	Résultats
<p>Wurth, 2018 (120)</p> <p>Etats-Unis</p>	<p>Boston Puerto Rican Health Study (BPRHS)</p> <p>Age 45-75 ans</p> <p>Inclusion : 2004-2008</p> <p>Un suivi : 2008-2012 (Méd. : 2 ans) ; N = 1 255</p>	<p>Visites ; 5 tests (<i>verbal memory, recognition, mental processing speed, executive function, visuospatial function</i>)</p> <p>Différence de performance entre inclusion et 1^{er} suivi ; z-scores pour chaque domaine cognitif</p>	<p>PM_{2.5} et constituants (BC, nickel, soufre, silicium)</p> <p>Mesures issues d'une unique station</p> <p>Moy. sur 1 et 2 ans avant chaque suivi ; En continu</p> <p>Moy. (ET) : PM_{2.5} : 9.781 (0.896) µg/m³ BC : 0.665 (0.085) µg/m³</p>	<p>Modèle linéaire mixte à intercept aléatoire après imputation des données manquantes</p> <p><u>Ajustement</u> : âge, sexe, saison, activité physique, niveau d'études, income-to-poverty ratio</p>	<p>BC : diminution signif. des performances cognitives pour tous les domaines cognitifs, sauf <i>visuospatial function</i> (non significatif)</p> <p>PM_{2.5} : <u>augmentation</u> signif. performances cognitives au cours du temps, sauf pour <i>mental processing</i> (non significatif)</p> <p>Constituants : sens et significativité variables selon constituant et domaine cognitif</p>
<p>Kulick, 2020 (106)</p> <p>Etats-Unis</p>	<p>2 cohortes</p> <p><u>Washington Heights-Inwood Community Aging Project (WHICAP) :</u></p> <p>Age ≥ 65 ans, cognition normale</p> <p>Inclusion : 1992, 1999 et 2010 (3 vagues)</p> <p>Suivis : tous les 18-24 mois (1 à 6 visites) ; N = 5 330</p> <p><u>Northern Manhattan Study (NOMAS) :</u></p> <p>Age ≥ 50 ans, cognition normale</p> <p>Inclusion : 1993-2001 puis 2003-2008</p> <p>Suivi : un seul suivi 5 ans après ; N = 1 093</p>	<p>Visites ; Batterie de tests pour chaque cohorte (mémoire, fonctions exécutives, langage)</p> <p>Evolution cognitive analysée en continu avec z-score global et z-scores par domaines cognitifs</p>	<p>PM_{2.5}, PM₁₀ et NO₂</p> <p>Regionalized universal kriging models (pour NO₂ : + données satellites) ; Adresse postale</p> <p>Moy. sur année avant inclusion ; En continu</p> <p>Dans WHICAP : PM_{2.5} : Moy. (IQR) = 13.07 (4.81) µg/m³ PM₁₀ : 20.93 (9.90) µg/m³ NO₂ : 31.88 (12.32) ppb</p> <p>Dans NOMAS : PM_{2.5} : 13.88 (1.34) µg/m³ PM₁₀ : 16.21 (5.37) µg/m³ NO₂ : 30.51 (3.16) ppb</p> <p>Distance euclidienne à l'axe routier majeur le plus proche ; En continu, log-transformé</p>	<p>Modèle linéaire mixte ; Pondération IPCW</p> <p><u>Ajustement</u> : âge, sexe, ethnicité, niveau d'études, niveau socio-économique du quartier + indicateur de vague d'inclusion</p>	<p>Associations signif. dans WHICAP uniquement :</p> <p>NO₂ (par 1 IQR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Global : -0.062 [-0.082 ; -0.041] - Mémoire : -0.029 [-0.052 ; -0.005] - Fonctions exécutives : -0.003 [-0.018 ; -0.024] - Langage : -0.030 [-0.052 ; -0.008] <p>PM_{2.5} (par 1 IQR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Global : -0.066 [-0.085 ; -0.048] - Mémoire : -0.038 [-0.137 ; -0.069] - Fonctions exécutives : -0.015 [-0.034 ; -0.004] - Langage : -0.040 [-0.060 ; -0.020] <p>PM₁₀ (par 1 IQR) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Global : -0.030 [-0.046 ; -0.014] <p>Pas d'association avec la distance à l'axe routier majeur le plus proche ; Aucune association signif. dans NOMAS</p>

Référence Lieu	Description cohorte	Événement	Exposition	Analyses statistiques	Résultats
<p>Petkus, 2020 (107)</p> <p>Etats-Unis</p>	<p>Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA)</p> <p>Femmes âge ≥ 66 ans, cognition normale</p> <p>Inclusion : 1999</p> <p>Suivi : annuel, 1999-2010 (Moy : 5.7 suivis) ; N = 2 202</p>	<p>Visite ; California Verbal Learning Test List A (mémoire épisodique)</p> <ul style="list-style-type: none"> - List A - Learning trials (1-3) - List A - Short-delay free recall (SD-FR) - List A - Long-delay free recall (LD-FR) <p>Evolution mémoire épisodique analysée en continu avec z-score</p>	<p>PM_{2.5}</p> <p>Spatiotemporal models using bayesian maximum entropy (US EPA monitoring data + Chemical transport model) ; Adresse postale</p> <p>Moy. sur les 3 ans avant chaque visite, variable dépendante du temps ; En continu</p> <p>Moy. (ET) = 12.63 (2.60) µg/m³</p>	<p>Structural equation models for latent change scores</p> <p><u>Ajustement</u> : âge, ethnicité, région de résidence, niveau d'études, revenu du foyer, tabac, alcool, activité physique, traitement hormonal, cholestérol, hypertension, diabète, ATCD CV</p>	<p>Par 4.04 µg/m³ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trials 1-3 : -1.48 [-2.10 ; -0.85] - SD-FR : -1.43 [-2.12 ; -0.73] - LD-FR : -1.11 [-1.79 ; -0.42]
<p>Younan, 2020 (108)</p> <p>Etats-Unis</p>	<p>Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)</p> <p>Femmes ≥ 65 ans, cognition normale</p> <p>Inclusion : 1996-1999</p> <p>Suivi : annuel, 1999-2010 ; N = 998</p> <p>IRM : 2005-2006</p>	<p>Visites ; California Verbal Learning Test List A & B (mémoire épisodique)</p> <ul style="list-style-type: none"> - List A - Learning trials (1-3) - List A - SD-FR - List A - LD-FR - List B - Learning/recall <p>Evolution mémoire épisodique analysée en continu avec z-scores pour chaque composante + z-score moyen global ; Etude médiation par changements neuroanatomiques (IRM)</p> <p>Chronologie : déclin avant – 1^{ère} IRM – déclin après – 2^e IRM</p>	<p>PM_{2.5}</p> <p>Bayesian maximum entropy-based spatiotemporal model (Données de mesures + Chemical transport model) ; Adresse postale ; Historique résidentiel</p> <p>Moy. sur les 3 ans avant 1^{ère} IRM ; En continu</p> <p>Moy. (ET) = 11.63 (2.41) µg/m³</p>	<p>Multilevel structural equation model with parallel-process mediation</p> <p>Temps : échelle centrée sur la 1^{ère} IRM</p> <p><u>Ajustement</u> : âge à la 1^{ère} IRM, ethnicité, région de résidence, niveau d'études, revenu du foyer, statut emploi, tabac, alcool, activité physique, traitement hormonal, cholestérol, hypertension, diabète, ATCD CV</p>	<p>Effet direct des PM_{2.5}, par 2.81 µg/m³ :</p> <ul style="list-style-type: none"> - List A trials : -0.040 [-0.076 ; -0.004] - List B : -0.057 [-0.096 ; -0.017] <p>Non signif. pour autres composantes et pour score global</p>

Référence Lieu	Description cohorte	Événement	Exposition	Analyses statistiques	Résultats
Petkus, 2021 (117) Etats-Unis	Women's Health Initiative Memory Study of the Epidemiology of Cognitive Health Outcomes (WHIMS- ECHO) Femmes ≥ 80 ans, cognition normale Inclusion : 2008 Suivi : annuel (Moy. : 4.25 suivis) ; N = 1 583	Entretiens téléphoniques ; Rappels immédiats et différés de 2 tests (mémoire épisode) Evolution mémoire épisode analysée en continu avec z-scores et combinaison des 4 mesures via une variable latente	PM_{2.5} et NO₂ Regionalized universal kriging models (US EPA monitoring data) ; Adresse postale Moy. sur 3 ans (<i>Recent exposure</i> : avant inclusion, <i>Remote exposure</i> : 10 ans avant) ; En continu	Structural equation models for latent change scores <u>Ajustement</u> : âge, ethnicité, statut emploi, région de résidence, niveau d'études, revenu foyer, tabac, alcool, activité physique, niveau socioéconomique quartier, traitement hormonal, cholestérol, hypertension, diabète, ATCD CV	Pas d'effet direct signif. des PM _{2.5} et du NO ₂
Ji, 2022 (109) Chine	Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey (CLHLS) Age ≥ 65 ans Inclusion : 2000-2014 Suivi : max. 14 ans ; N = 9 102 ?	Visites ; 1 test (cognition globale, MMSE) Evolution cognitive analysée en continu	PM_{2.5} Satellite + Modèle de chimie- transport + LUR (résolution 1*1km) ; Adresse postale Moy. annuelle à chaque visite ? Dépendante du temps ? ; En continu Moy. (ET) = 51.0 (13.0) µg/m ³ (Min = 7, Max = 108)	Modèle linéaire GEE <u>Ajustement</u> : âge, sexe, statut marital, lieu de résidence, niveau d'études, activité physique, tabac, alcool	<u>Par 10 µg/m³</u> : β = -0.20 [-0.28 ; -0.13]

Référence Lieu	Description cohorte	Événement	Exposition	Analyses statistiques	Résultats
Park, 2022 (138) Corée du Sud	Community centers for dementia de Séoul Age ≥ 60 ans, pas de démence Inclusion : 2007-2018 Suivi : Moy. (ET) = 4.2 (2.4) ans ; N = 398 889	Visites, 1 test (cognition globale, MMSE mais différentes versions) Evolution cognitive analysée en continu	PM₁₀, NO₂, SO₂, CO, O₃ Données de station de mesure de chaque district de Séoul : Attribution selon district ; Historique résidentiel Moy. sur 5 ans avant chaque visite ; En continu et en quartiles Moy. : PM ₁₀ : 52.0 µg/m ³ NO ₂ : 34.0 ppb SO ₂ : 5.3 ppb CO : 0.6 ppm O ₃ : 20 ppb	Modèle linéaire GEE <u>Ajustement</u> : âge, sexe, niveau d'études, score MMSE à l'inclusion, version MMSE	Déclin signif. accéléré pour tous les polluants sauf O ₃ où déclin moindre β par augmentation non précisée : PM ₁₀ : -0.009 [-0.011 ; -0.007] NO ₂ : -0.020 [-0.023 ; -0.018] SO ₂ : -0.081 [-0.093 ; -0.070] CO : -0.021 [-0.033 ; -0.009] O ₃ : 0.023 [0.019 ; 0.026]
AUTRES MODES DE TRAITEMENT DES DONNÉES COGNITIVES RÉPÉTÉES					
Loop, 2013 (118) Etats-Unis	REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke cohort (REGARDS) Age ≥ 45 ans, cognition normale Inclusion : 2003-2007 Suivi annuel, au moins un suivi pour inclusion (Moy. ≈ 4.5 ans) ; N = 20 150	Entretiens téléphoniques ; 1 test (cognition globale) Survenue de « <i>incident cognitive impairment</i> » : si score de 4 ou moins à l'évaluation la plus récente	PM_{2.5} Satellite-derived estimate (US EPA Air Quality System + Mesures satellites, résolution 10*10 km) ; Adresse postale ? Moy. sur l'année avant l'inclusion (sauf 17 % n'ayant pas une année entière de données pollution : moy. sur les données dispos) ; En continu PM _{2.5} : 6.6 à 21.0 µg/m ³	Modèle logistique <u>Ajustements successifs</u> : durée du suivi, température, saison, AVC incident ; + âge, ethnicité, région, niveau d'études, revenu ; + tabac, alcool, activité physique, IMC ; + symptomatologie dépressive, dyslipidémie, diabète, hypertension	Aucune association signif. (peu importe l'ajustement)

Référence Lieu	Description cohorte	Événement	Exposition	Analyses statistiques	Résultats
Cacciottolo, 2017 (110) Etats-Unis	Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) Age ≥ 65 ans, cognition normale Inclusion : 1995-1999 Suivi annuel (Moy. : 8.3 ans) ; N = 3 647	Visites ; 1 test (cognition globale, 3MS) Survenue de déclin cognitif rapide : si perte de 8 points au 3MS lors de 2 évaluations consécutives	PM_{2.5} Bayesian maximum entropy- based spatiotemporal model (Données de mesures + Chemical transport model) ; Adresse postale ; Historique résidentiel Moy. sur 3 ans, variable dépendante du temps ; Dichotomisée (12 µg/m ³) Moy. (ET) = 12.5 (2.7) µg/m ³	Modèle de Cox à risques proportionnels ; Sans et avec stratification génotype APOE <u>Ajustement</u> : âge, région, niveau d'études, revenu, statut emploi, tabac, alcool, activité physique, traitement hormonal, dépression, IMC, cholestérol, hypertension, diabète, ATCD CV	<u>HR population totale (PM_{2.5} élevées vs basses)</u> : 1.81 [1.42-2.32] <u>HR stratification APOE (PM_{2.5} élevées vs basses)</u> : - ε3/ ε3 : 1.65 [1.23-2.23] - ε3/ ε4 : 1.93 [1.29-2.90] - ε4/ ε4 : 3.64 [1.36-9.69]
He, 2020 (111) Chine	Zhejiang Major Public Health Surveillance (ZJMPHS) Age ≥ 60 Inclusion : 2014 Suivi : en 2015 puis 2016 ; N = 7 311	Visite, 1 test (cognition globale, MMSE) Survenue de troubles cognitifs définie selon passage d'un seuil score MMSE (seuils différents selon niveau d'études)	PM_{2.5}, PM₁₀, SO₂, NO₂, CO, O₃, AQI Données de stations de 2013, 2014 et 2015 ; Attribution au comté de résidence Moy. sur 2013-2015 ; En continu et en tertiles Moy. (ET) chez participants avec survenue de TC : PM _{2.5} : 54.6 (6.6) µg/m ³ PM ₁₀ : 80.5 (9.3) SO ₂ : 23.7 (7.8) NO ₂ : 38.5 (7.7) CO : 0.855 (0.058) O ₃ : 94.5 (7.2) (Autres unités non précisées)	Modèle logistique multiniveaux (comté) <u>Ajustement</u> : - Modèle 1 : âge, sexe - Modèle 2 : + niveau d'études, niveau socio-économique - Modèle 3 : + IMC, tabac, alcool, activité physique, conso. Légumes et poisson - Modèle 4 : + hypertension, hyperlipidémie, diabète et Parkinson Analyses de sensibilité : seuils différents définissant survenue de troubles cognitifs sévères	<u>Exposition en continu (par augmentation non précisée)</u> : Non signif. pour NO ₂ , CO, O ₃ et AQI Associations significatives pour PM _{2.5} (OR modèle 3 : 1.04 [1.001 ; 1.08]) et SO ₂ (OR 1.04 [1.01 ; 1,08]). Similaire pour autres ajustements PM ₁₀ : signif. pour modèle 4 uniquement (OR 1.03 [1.001 ; 1.06]) <u>Exposition en tertiles</u> : Non signif. pour NO ₂ et SO ₂ PM _{2.5} , PM ₁₀ et AQI : risque signif. augmenté pour T3 (vs T1) O ₃ : risque signif. <u>diminué</u> pour T3

Référence Lieu	Description cohorte	Événement	Exposition	Analyses statistiques	Résultats
Wang, 2020 (112) Chine	<p>Chinese Longitudinal Healthy Longevity Study (CLHLS)</p> <p>Age ≥ 65 ans, MMSE ≥ 18, pas d'ATCD d'AVC</p> <p>Inclusion : 2002-2014</p> <p>Suivi : 12 ans ; N = 13 324</p>	<p>Visites ; 1 test (cognition globale, MMSE)</p> <p>Survenue de troubles cognitifs : si MMSE < 18 (seuil non standard cause illettrisme)</p>	<p>PM_{2.5}</p> <p>Satellite + LUR model (résolution : 0.01*0.01 degrés) ; Adresse postale</p> <p>Moy. de l'inclusion jusqu'à la fin du suivi/sortie d'étude (exposition cumulée) + Moy. sur 3 ans avant inclusion ; En continu et en quartiles</p> <p>Moy. (IQR) = 50.1 (19.5) µg/m³. Min : 8.5 Max : 110.7</p>	<p>Modèle de Cox à risques proportionnels</p> <p>Imputation multiple</p> <p><u>Ajustement</u> : âge, sexe, lieu de résidence, statut marital, living pattern (seul ou accompagné), niveau d'études, tabac, alcool, activité physique, diabète, maladie CV, maladie respiratoire, hypertension, incapacité vie quotidienne, indicateur SE contextuel</p>	<p><u>Exposition cumulée</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Par 10 µg/m³ : HR = 1.051 [1.023 ; 1.079] - Q2/Q1 : 1.20 [1.09 ; 1.33] - Q3/Q1 : 1.27 [1.15 ; 1.41] - Q4/Q1 : 1.21 [1.09 ; 1.34] <p><u>Exposition 3 ans</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Par 10 µg/m³ : HR = 1.033 [1.007 ; 1.058] - Q2/Q1 : 1.09 [0.99 ; 1.20] - Q3/Q1 : 1.17 [1.06 ; 1.30] - Q4/Q1 : 1.11 [1.01 ; 1.23]
Ailshire, 2021 (119) Etats-Unis	<p>Health and Retirement Study (HRS)</p> <p>Age ≥ 60 ans, cognition normale au suivi précédant l'inclusion (HRS forme nouvelle cohorte tous les 6 ans environ)</p> <p>Inclusion : 2004 ou 2014</p> <p>N = 9 970 pour 2004, 9 185 pour 2014</p>	<p>Visites ou entretiens téléphoniques ; 1 test (cognition globale, TICS)</p> <p>Participants n'ayant pas passé le test : estimation via proches et enquêteur</p> <p>Survenue de troubles cognitifs (démence oui/non) ; Etude de la modification d'effet par niveau d'études</p>	<p>PM_{2.5}</p> <p>US EPA Downscaler Model (résolution 12 km) ; Attribution au <i>census tract</i></p> <p>Moy. 2 ans avant survenue de troubles cognitifs ; En continu</p> <p>Moy. (ET) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avant 2004 : 12.4 (2.8) µg/m³ - Avant 2014 : 9.2 (1.7) µg/m³ 	<p>Modèle logistique mixte (corrélation dans <i>census tract</i>) pour 2004 et 2014 séparément ; Pondération pour représentativité population ; Sans et avec stratification sur niveau d'études</p> <p><u>Ajustement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modèle 1 : brut - Modèle 2 : âge, sexe, ethnicité, région, niveau d'études - Modèle 3 : + interaction PM_{2.5}*niveau d'études - Modèle 4 : + niveau socio-économique (individuel et contextuel), hypertension, pathologies CV, pathologies respiratoires, diabète, AVC, tabac <p>Niveau d'études catégorisé : 0-8 ans (réf) / 9-11 ans / 12 ans / 13-18 ans</p>	<p><u>En 2004</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Population totale : pas d'association signif. - Selon niveau d'études : β signif. pour plus haut niveau uniquement : -0.436 [-0.82, -0.05] (modèle 3, modèle 4 similaire) <p><u>En 2014</u> :</p> <p>Aucune association significative</p>

Référence Lieu	Description cohorte	Événement	Exposition	Analyses statistiques	Résultats
Grande, 2021 (113) Suède	Swedish National study on Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K) Age ≥ 60 ans Inclusion : 2001-2004 Suivi : tous les 6 ans pour les 60-78 ans, tous les 3 ans pour les 78+ ; N = 2 253	Entretien face à face et examen clinique ; 1 test (cognition globale, MMSE) Survenue de déclin cognitif rapide (catégorisation rapide vs lent grâce à modèle mixte avec Y = score MMSE ; Utilisation des quartiles des β de la pente pour séparer en 2 groupes : rapide = Q4 vs le reste)	PM_{2.5} Modèle de dispersion ; Adresse postale ; Historique résidentiel Moy. sur les 10 ans avant l'inclusion ; En continu Moy. (ET) = 8.7 (0.7) µg/m ³	Modèle logistique Analyse stratifiée selon âge (seuil : 80 ans) <u>Ajustement :</u> - Modèle 1 : âge, sexe, niveau d'études, tabac, retraite précoce, activité physique, statut SE - Modèle 2 : IMC et dépression Etude linéarité avec splines, puis régression par morceaux avec coupure à 8.6 µg/m ³ .	<u>Résultats modèle 1, par 0.6 µg/m³ :</u> Pas d'association signif. pour régression logistique ajustée. Mais non linéarité de l'effet suggérée par splines (dans les deux strates d'âge), avec changement de pente autour de 8.6 µg/m ³ Risque déclin rapide augmenté à mesure que la pollution augmente jusqu'à 8.6 µg/m ³ , puis non significatif <u>Régression par morceaux, par 0.6 µg/m³ :</u> Pour population avec PM _{2.5} < 8.6 µg/m ³ : OR = 1.81 [1.02 ; 3.22] Pour population avec PM _{2.5} > 8.6 : OR = 0.89 [0.74 ; 1.06]

Abréviations : 3MS : *Modified Mini Mental State Examination* ; APOE : apolipoprotéine E ; AQI : *air quality index* ; ATCD : antécédents ; AVC : accident vasculaire cérébral ; BC : *black carbon* (carbone suie) ; CO : monoxyde de carbone ; CV : cardiovasculaire ; ET : écart-type ; GEE : *generalized estimating equations* ; GIS : système d'information géographique ; IMC : indice de masse corporelle ; IPCW : *inverse probability of censoring weight* ; LUR : *land-use regression* ; MCI : *mild cognitive impairment* ; Méd. : médian(e) ; MMSE : *Mini Mental State Examination* ; Moy. : moyen(ne) ; NOx : oxydes d'azotes (NO₂ : dioxyde d'azote) ; O₃ : ozone ; PM_x : particules en suspension (x : fraction de taille, diamètre en µm) ; Qx : quartiles/quintiles, selon contexte ; SE : socio-économique ; Signif : (statistiquement) significatif ; SO₂ : dioxyde de soufre ; TICS : *Telephone Interview for Cognitive Status* ; Tx : tertiles

1.3.3. Pollution atmosphérique et biomarqueurs : études épidémiologiques

1.3.3.1. Mieux comprendre le lien entre pollution atmosphérique et vieillissement cognitif

Si des études restent à mener sur la démence ou le déclin cognitif pour clarifier la pertinence et l'interprétation des résultats encore hétérogènes, ou pour étudier des polluants qui l'ont encore peu été, la recherche s'intéresse en parallèle à d'autres types d'évènements, les biomarqueurs d'atteintes cérébrales ou de la démence. L'étude de ces biomarqueurs permet :

- D'étudier d'autres indicateurs liés à la physiopathologie des démences et de la maladie d'Alzheimer pour apporter de nouveaux éléments en faveur de la plausibilité biologique d'une relation entre pollution atmosphérique et vieillissement cognitif ;
- De tester différentes hypothèses pour mieux approcher les mécanismes qui pourraient sous tendre l'effet de la pollution atmosphérique sur le vieillissement cognitif. Nous faisons en effet l'hypothèse d'un effet via deux grandes voies majeures (Figure 10) : (a) une neurotoxicité directe et des mécanismes de neurodégénérescence et (b) une atteinte cérébrovasculaire.

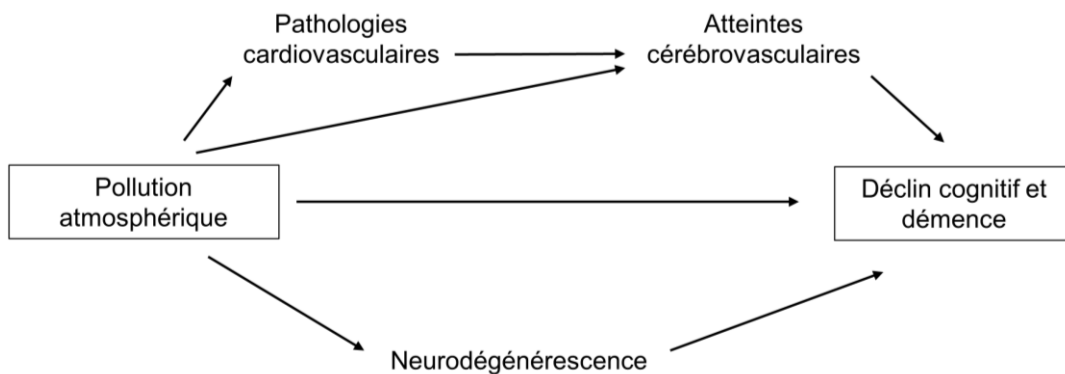


Figure 10. Voies d'effet potentielles de la pollution atmosphérique sur le vieillissement cognitif

Les résultats des études s'intéressant aux marqueurs associés à ces deux grandes voies d'effet sont résumés dans les paragraphes suivants.

1.3.3.2. Études sur les marqueurs de la neurodégénérescence

Les études épidémiologiques s'intéressant à la neurodégénérescence cérébrale portent majoritairement sur les volumes cérébraux, mais quelques-unes s'intéressent également aux biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer, notamment la protéine amyloïde.

Concernant les volumes cérébraux estimés par imagerie (volume cérébral total, substance grise, substance blanche, lobes cérébraux), les études sont transversales et la tendance observée est à la diminution des volumes avec l'augmentation de l'exposition aux PM_{2.5}, aux PM₁₀ et aux NOx (103). Les effets sont cependant faibles, avec de larges intervalles de confiance et majoritairement non significatifs. Une étude longitudinale montre une association significative entre exposition augmentée aux PM_{2.5} et atrophie de la substance grise (147).

Les études sur pollution atmosphérique et amyloïde chez l'humain sont peu nombreuses. Une étude transversale en population âgée chez des sujets avec antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer (n = 156) trouve une association significative entre exposition plus élevée au NO₂ et au BC et déposition amyloïde cérébrale observée par imagerie, mais ne trouve pas d'association pour les PM_{2.5} et pas d'association entre les trois polluants et les niveaux d'Aβ₄₂ dans le LCS (148). Toujours en population âgée, une étude transversale chez des participants avec troubles cognitifs (n = 18178) met en évidence une association significative entre PM_{2.5} et charge amyloïde observée par imagerie mais ne trouve pas d'association avec l'exposition à l'ozone (149).

Une première étude Mexicaine chez des enfants sans troubles cognitifs (n = 73) trouve des niveaux d'Aβ₄₂ dans le LCS plus élevés chez les enfants vivant en zone urbaine très polluée (zone métropolitaine de Mexico) en comparaison des enfants vivant dans des zones moins polluées (villes contrôles où les niveaux de pollution sont inférieurs aux recommandations de la United States Environmental Protection Agency) (150). D'autres études post-mortem comparant la charge amyloïde dans les cerveaux de jeunes adultes dans les zones géographiques mexicaines précédemment citées met en évidence la présence d'amyloïde dans le cerveau des individus vivant en zone très polluée de façon beaucoup plus fréquente que dans le cerveau des témoins moins exposés (151,152). Ces études sont cependant limitées par une évaluation non individuelle de l'exposition à la pollution atmosphérique et le peu d'information disponibles sur les facteurs de confusion potentiels.

1.3.3.3. Études sur les marqueurs d'atteintes cérébrovasculaires

Effets vasculaires de la pollution atmosphérique

Comme détaillé en partie 1.3.1., la pollution atmosphérique semble avoir un effet sur le système cardiovasculaire. Les études épidémiologiques ont également mis en évidence des associations entre exposition à la pollution atmosphérique et certains facteurs de risque vasculaire comme l'hypertension artérielle (153) et le diabète (154,155), qui sont des facteurs de risque de démence rapportés dans la majorité des travaux (voir partie 1.1.3.2.). Un risque accru d'atteintes cérébrovasculaires en lien avec l'exposition à la pollution atmosphérique est donc probable. L'exposition à court et à long terme à la pollution atmosphérique a d'ailleurs été associée au risque de survenue et de mortalité par accident vasculaire cérébral (156–158).

Au-delà des événements cérébrovasculaires aigus, des études épidémiologiques ont également étudié l'association entre la pollution atmosphérique et des marqueurs d'atteintes cérébrovasculaires subaiguës tels que les infarctus cérébraux silencieux, les micro-saignements cérébraux et les hypersignaux de la substance blanche. Les études s'intéressant aux infarctus silencieux et aux micro-saignements cérébraux sont peu nombreuses (une revue de 2021 comptait 4 études) et montrent des associations faibles, de direction et de significativité variables (103). Les hypersignaux de la substance blanche, marqueur disponible pour ces travaux de thèse, font l'objet du paragraphe suivant.

Hypersignaux de la substance blanche

Les hypersignaux de la substance blanche (HSB) sont des zones hyperintenses sur les séquences d'IRM cérébrales pondérées en T2 ou FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*). L'importance des HSB peut être évaluée de façon qualitative avec des échelles visuelles, mais aussi quantifiée à l'aide de logiciels. Dans ce dernier cas, des seuils d'intensité sont définis pour repérer sur les images IRM les zones hyperintenses et le volume d'HSB peut ainsi être calculé. Les HSB ayant une intensité proche de celle du LCS, les séquences FLAIR ont l'avantage de supprimer le signal du LCS.

Les études histopathologiques associent ces zones hyperintenses à l'IRM à une altération et une raréfaction de la myéline, à des pertes axonales, à la présence de gliose, à des espaces périvasculaires élargis et à des œdèmes (159–161). La fréquence des HSB augmente avec l'âge (162), mais leur prévalence est également associée à la présence de facteurs de risque vasculaire, notamment l'hypertension artérielle (163). Aux côtés des lacunes, des espaces

périvasculaires et des microhémorragies cérébrales, les HSB sont considérés comme l'un des marqueurs de la microangiopathie cérébrale à l'imagerie (164). La présence d'HSB a d'ailleurs été associée à un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux, de démence et de déclin cognitif (165,166). En tant que marqueur du risque vasculaire et d'atteintes cérébrovasculaires, les HSB constituent donc un indicateur intéressant dans l'étude de la démence et du vieillissement cognitif.

Ainsi, des études se sont intéressées aux HSB afin d'explorer les potentiels effets vasculaires de la pollution atmosphérique. Trois études sur les quatre recensées, réalisées en population âgée sans troubles cognitifs, ne trouvent pas d'associations significatives entre exposition à la pollution atmosphérique (PM_{2.5}, NOx ou ozone selon l'étude) et volume d'HSB (167–169). La quatrième étude chez des participants âgés avec troubles cognitifs (MCI ou démence) trouve, à l'inverse des hypothèses, un volume d'HSB significativement diminué lorsque l'exposition aux PM_{2.5} augmentait (170). Ces études peu nombreuses ne permettent pas de conclure à un effet de la pollution atmosphérique sur la charge cérébrovasculaire.

1.4. Objectifs de la thèse

1.4.1. Limites des résultats internationaux antérieurs et premiers travaux en population française

Les études s'intéressant à la pollution atmosphérique et au vieillissement cognitif publiées avant ce travail de thèse portaient majoritairement sur les particules fines. Si cette tendance est toujours présente, la littérature s'est depuis enrichie pour les oxydes d'azote, mais avec des résultats qui restent hétérogènes. Les autres polluants atmosphériques sont quant à eux toujours peu étudiés, même en considérant le nombre limité de polluants atmosphériques mesurés en routine dans les stations de surveillance de la qualité de l'air des pays industrialisés.

Une part importante des études sur pollution atmosphérique et risque de démence montrait des limites non négligeables, on l'a vu, principalement en lien avec l'utilisation de données médico-administratives pour identifier les cas de démence, et avec l'estimation de l'exposition à la pollution atmosphérique à une échelle grossière supra-individuelle. A ces limites s'ajoute la difficulté d'extrapoler les résultats observés à d'autres zones géographiques que l'Amérique du Nord et l'Asie où les études sont principalement menées. Le nombre d'études en Europe est encore très faible, avec seulement quelques études au Royaume-Uni, en Suède et en

Italie, alors que les niveaux d'exposition peuvent être variables selon le pays ou la région considérés.

Ces éléments ont motivé de premiers travaux en France sur la relation entre pollution atmosphérique et risque de démence à partir de données de la cohorte des Trois Cités (3C). L'exposition augmentée aux $PM_{2.5}$ était associée dans 3C à un risque accru de démence toutes causes, de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire (voir encadré en partie 1.3.2. pour la présentation de la cohorte et des résultats). Dans une optique de triangulation, examiner l'évolution du fonctionnement cognitif dans la même population permettra de compléter les résultats sur la démence et de renforcer le niveau de preuve sur l'association entre pollution atmosphérique et vieillissement cognitif.

Les études disponibles sur le déclin cognitif n'ont pas toujours tiré parti du caractère longitudinal des données répétées, en n'étudiant pas le déclin cognitif de façon continue mais en créant une variable dichotomisée selon des seuils ou méthodes différentes en fonction des études (Tableau 3). De plus, la majorité porte sur des tests ou des scores composites évaluant la cognition globale, et peu ont développé des analyses explorant des domaines cognitifs spécifiques. Plusieurs tests neuropsychologiques étant disponibles dans 3C, il sera possible d'y étudier différents domaines cognitifs avec deux à six évaluations cognitives répétées, pour mieux comprendre les effets de la pollution de l'air sur le vieillissement cognitif et ses dynamiques.

Il existe encore peu d'études sur l'association entre pollution atmosphérique et biomarqueurs de la démence. La majorité s'est intéressée aux volumes cérébraux, mais les études sur les marqueurs d'atteintes vasculaires sont encore rares, alors que la voie vasculaire est une hypothèse importante derrière l'effet de la pollution atmosphérique sur la cognition. Ces études sont pourtant essentielles pour une meilleure compréhension des mécanismes impliqués et pour argumenter en faveur d'un effet délétère de la pollution atmosphérique sur le cerveau et la cognition.

1.4.2. Objectifs de la thèse

Dans ce contexte, l'objectif général de cette thèse est d'étudier le rôle de la pollution atmosphérique dans le vieillissement cognitif en France, à partir des données épidémiologiques recueillies dans la cohorte des Trois Cités.

Nous faisons l'hypothèse d'un effet délétère de l'exposition à la pollution atmosphérique sur le vieillissement cognitif, et d'un déclin cognitif accéléré en cas d'exposition augmentée à la pollution atmosphérique. Les différents domaines cognitifs pourraient ne pas être impactés de la même façon.

L'objectif de la première partie de cette thèse est donc d'étudier l'association entre l'exposition à long terme à trois polluants atmosphériques (PM_{2.5}, NO₂ et BC) et le déclin cognitif dans la cohorte 3C. L'évolution de la cognition globale mais aussi de différentes fonctions cognitives seront examinées séparément.

Les effets vasculaires de la pollution atmosphérique sont bien documentés. Ainsi, l'effet de la pollution atmosphérique sur le vieillissement cognitif pourrait passer par des atteintes cérébrovasculaires. Les HSB sont un marqueur du risque vasculaire et d'atteintes vasculaires au niveau cérébral, nous faisons donc l'hypothèse d'un volume d'HSB augmenté en lien avec la pollution atmosphérique.

L'objectif de la seconde partie de cette thèse est d'étudier, dans la cohorte 3C-Montpellier, l'association entre l'exposition à long terme aux trois polluants atmosphériques et le volume d'hypersignaux de la substance blanche cérébrale.

2. MATÉRIEL ET MÉTHODES

2.1. L'étude des Trois Cités

2.1.1. Présentation de la cohorte

L'étude des Trois Cités (3C) est une cohorte française prospective et multicentrique dont l'objectif principal était d'identifier les facteurs de risque vasculaire de la démence (171). Initiée en 1999, elle a inclus des participants de 3 villes françaises (Bordeaux, Dijon et Montpellier), leurs proches banlieues et certaines communes de leur agglomération.

Le protocole de l'étude a été approuvé par les Comités de protection des personnes de Kremlin-Bicêtre et Sud Méditerranée III, et le consentement écrit et éclairé des participants a été recueilli. Chaque participant était libre de refuser les examens spécifiques complémentaires proposés dans le cadre de l'étude (prélèvement sanguin, IRM) sans que cela ne constitue un critère d'exclusion.

2.1.2. Population

Les critères d'inclusion dans 3C étaient les suivants :

- Vivre dans l'une des trois villes et être inscrit sur les listes électorales ;
- Être âgé d'au moins 65 ans ;
- Ne pas vivre en institution.

A partir des listes électorales, 34922 personnes âgées d'au moins 65 ans et non institutionnalisées ont été tirées au sort. Parmi elles, 76 % ont pu être contactées. Les conjoints des personnes sélectionnées étaient invités à rejoindre l'étude également lorsqu'ils satisfaisaient les critères d'éligibilité. Parmi les personnes contactées, 37 % ont accepté de participer à l'étude. Après exclusion de 7 personnes âgées de moins de 65 ans et de 392 personnes ayant refusé l'examen médical d'inclusion dans l'étude, la cohorte comptait finalement 9294 participants inclus dans les trois centres. Conformément au protocole d'étude, environ 50 % des participants (4931) ont été recrutés à Dijon et environ 25 % dans chacun des deux autres centres (2104 à Bordeaux et 2259 à Montpellier).

2.1.3. Suivi

Les visites d'inclusion ont eu lieu de 1999 à 2001, et les participants ont ensuite été revus tous les deux ans environ, avec des visites de suivi à 2, 4, 7, 10 et 12 ans dans les trois centres (Figure 11). Si le suivi a été prolongé à Montpellier (14 ans de suivi) et à Bordeaux (suivi toujours en cours), les travaux de cette thèse s'appuient sur les données recueillies pendant les 12 ans de suivi communs aux trois centres.

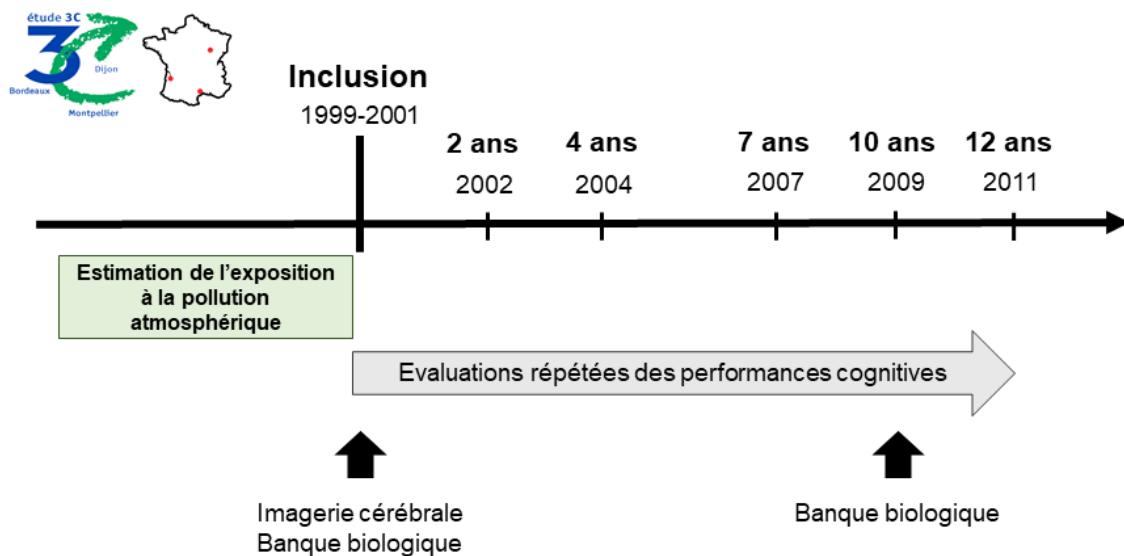


Figure 11. Présentation de la cohorte 3C et des données principales utilisées dans cette thèse

2.1.4. Données collectées

A l'inclusion et à chaque visite de suivi, un entretien avec un enquêteur formé permettait de recueillir des informations sur les participants de façon standardisée entre les trois centres. L'entretien était réalisé dans un centre d'examen dédié au projet ou à domicile. Il permettait de collecter :

- Des données sociodémographiques telles que l'âge, le sexe, le niveau d'études, l'histoire professionnelle, le revenu, ou encore le lieu de résidence.
- Des données relatives au mode de vie : habitudes alimentaires, consommations de tabac et d'alcool, etc.
- Des données médicales : pathologies actuelles, antécédents médicaux, événements cardiovasculaires passés, médicaments utilisés à l'inclusion. La symptomatologie

dépressive était évaluée avec l'échelle CES-D (*Center for Epidemiologic Studies – Depression*) (172).

Un questionnaire auto-administré permettait de recueillir des informations complémentaires sur les activités et loisirs, le sommeil et les antécédents médicaux familiaux.

Un examen clinique était réalisé, et comprenait :

- Des mesures anthropométriques : poids, taille, périmètre crânien, circonférence brachiale et circonférence du mollet ;
- Des mesures répétées de la pression artérielle ;
- Un bilan cognitif, présenté plus en détail en partie 2.1.5. ;

A l'inclusion, un prélèvement sanguin a également été réalisé chez les participants ayant donné leur accord (90 % des participants inclus). Ces prélèvements ont permis la constitution d'une biobanque, et des dosages communs et centralisés pour tous les centres ont été réalisés à l'inclusion : mesure de la glycémie, du cholestérol (total, HDL, LDL), des triglycérides et de la créatininémie, et génotypage de l'APOE. Un second prélèvement sanguin a été réalisé à 10 ans de suivi chez l'ensemble des participants volontaires et est venu compléter la biobanque, avec de nouveaux dosages de routine centralisés.

Les variables utilisées dans les analyses de ce travail de thèse seront présentées plus en détail en partie 2.3.1.

En complément de ces informations collectées de façon standardisée dans les trois centres, d'autres types de données ont pu être recueillis de façon spécifique dans certains centres, et des examens complémentaires ont pu être réalisés sur des sous-échantillons de la cohorte. C'est le cas des données IRM analysées dans ce travail de thèse et présentées en partie 2.1.6.

2.1.5. Bilan cognitif

2.1.5.1. Tests neuropsychologiques

Le bilan cognitif de 3C incluait la passation d'une batterie de tests neuropsychologiques pour évaluer les performances cognitives des participants à chaque visite de suivi (Figure 11). Les travaux de cette thèse portent principalement sur cinq tests cognitifs : le Mini Mental State Examination (MMSE), le Benton Visual Retention Test (BVRT), le set test d'Isaacs (IST) et les

Trail making tests formes A et B (TMTA-B). Ces tests étaient passés à l'inclusion et à chacune des visites de suivi à l'exception des TMTA et TMTB qui n'étaient pas passés lors du premier suivi.

Le MMSE (173) est un outil d'évaluation globale de la cognition, utilisé en pratique clinique et en épidémiologie pour repérer les déficits cognitifs. Il est composé de 30 items évaluant différents domaines de la cognition. Dans la première partie (21 items), le participant doit répondre à des questions évaluant l'orientation temporelle et spatiale, la mémoire et l'attention. La seconde partie (9 items) évalue le langage et les praxies (capacité à nommer un objet, répéter, suivre des instructions orales ou écrites, écrire une phrase, recopier une figure). Le score obtenu varie ainsi entre 0 et 30 points maximum.

Le BVRT (174) est un test évaluant la mémoire visuelle. Le participant doit mémoriser une figure et la reconnaître ensuite parmi quatre figures qui lui sont présentées. L'opération est répétée avec 14 nouvelles figures, donnant un score allant de 0 à 15 points maximum.

L'IST (175) évalue la fluence verbale et la mémoire sémantique. Le participant doit citer un maximum de mots appartenant à une catégorie spécifique (couleurs, animaux, fruits, villes) en un temps donné (30 secondes ici). Le score considéré dans mes travaux est la somme du nombre de mots cités dans les 4 catégories.

Les TMT-A et -B (176) évaluent les fonctions exécutives. La forme A consiste à relier des cercles numérotés dans l'ordre croissant, elle évalue notamment l'attention et la vitesse psychomotrice. La forme B consiste elle à relier alternativement des cercles numérotés et des cercles contenant des lettres en suivant l'ordre croissant et l'ordre alphabétique (ex. de 1 à A, de A à 2, de 2 à B, etc.). Elle évalue l'attention, la vitesse psychomotrice, la planification et la flexibilité mentale. Dans ses deux formes, le participant est chronométré et doit effectuer le test le plus rapidement possible, et une erreur est notée quand le participant touche une mauvaise cible. Le score considéré ici est une vitesse : le nombre de bonnes réponses divisé par le temps nécessaire à la réalisation du test en secondes.

2.1.5.2. Identification des cas de démence

A Montpellier, en complément de l'évaluation neuropsychologique, tous les participants étaient examinés par un spécialiste (neurologue ou gériatre). A Bordeaux, l'examen par un neurologue était systématique à l'inclusion, puis réservé aux participants dont les performances aux tests neuropsychologiques laissaient suspecter un trouble cognitif sévère

lors des visites de suivi. A Dijon, en raison du nombre plus important de participants, seuls les participants avec un trouble cognitif sévère dépisté par les tests neuropsychologiques étaient vus par un neurologue, à l'inclusion comme lors du suivi.

A la suite de cet examen, un diagnostic était proposé par le spécialiste selon les critères du DSM-IV et à partir de l'ensemble des données disponibles, recueillies principalement pendant les visites 3C et éventuellement via des documents médicaux transmis par le participant : compte-rendu de consultation, d'hospitalisation ou d'imagerie. La classification des démences était réalisée selon les critères du NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communication Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) pour la maladie d'Alzheimer (177) et du NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) pour la démence vasculaire (178). Les participants avec une histoire typique de la maladie d'Alzheimer et un accident vasculaire cérébral documenté étaient classés comme ayant une démence mixte.

Le diagnostic de démence et le diagnostic étiologique étaient ensuite validés par un comité de neurologues et de gériatres indépendants de l'étude. Au final, les diagnostics posés dans 3C incluait :

- Maladie d'Alzheimer probable ;
- Maladie d'Alzheimer possible ;
- Démence mixte ;
- Démence vasculaire ;
- Démence associée à une maladie de Parkinson ;
- Démence à corps de Lewy ;
- Autre démence ;
- Inclassable.

2.1.6. Données IRM Montpellier

A l'inclusion dans 3C, 3442 participants âgés de moins de 80 ans ont été sélectionnés aléatoirement et ont accepté de passer une IRM. Les images des trois centres ayant été acquises sur des appareils différents et n'ayant pas fait l'objet d'une lecture commune, mes travaux de thèse ont été réalisés sur les données IRM des 760 participants de Montpellier uniquement.

2.1.6.1. Acquisition des données

L'acquisition des images IRM a été réalisée sur un appareil 1.5T GE Signa Imaging System (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI). Une première acquisition transversale 2D multi-écho a permis d'obtenir une série d'images pondérée en densité de proton et une autre pondérée en T2 (temps de répétition (TR) = 4400 ms, temps d'écho (TE) 1 = 16 ms, TE2 = 98 ms, épaisseur de coupe = 4 mm, écart = 0,4 mm, matrice = 256 x 256, résolution dans le plan = 0,98 x 0,98 mm).

Une seconde acquisition transversale 3D continue en écho de gradient préparée en inversion-récupération a permis l'obtention d'images pondérées en T1 (TR = 12 ms, TE = 2.8 ms, temps d'inversion = 600 ms, épaisseur de coup = 1.0 mm, matrice = 256 x 256, résolution dans le plan = 0.9375 x 0.9375 mm, nombre d'excitation = 1).

2.1.6.2. Estimation du volume des hypersignaux de la substance blanche (HSB)

Une méthode semi-automatique en deux étapes (179) a été utilisée pour la quantification du volume supratentorial d'HSB à partir des images pondérées en T2. La lecture des images a été réalisée par un lecteur expérimenté qui n'avait pas connaissance des caractéristiques des participants, à l'aide du logiciel MRIcro (180). La première étape consistait en la segmentation automatique des zones hyperintenses selon un seuil d'intensité choisi. Lors d'une seconde étape, les zones hyperintenses étaient sélectionnées manuellement sur chacune des images, le lecteur prenant soin d'exclure les zones hyperintenses ne correspondant pas au parenchyme cérébral. L'intersection des zones sélectionnées lors des deux étapes a ensuite été contrôlée visuellement, puis le volume total d'HSB en cm³ a été calculé automatiquement.

Afin d'évaluer la fiabilité des estimations, un neurologue a examiné les images de 80 participants choisis au hasard. Les coefficients de corrélation intra-classe ont montré une concordance allant de bonne pour la corrélation inter-évaluateur (0,79) à excellente pour la corrélation intra-évaluateur (0,95).

L'estimation du volume d'HSB dans les différents lobes du cerveau (frontal, pariétal, temporal, occipital) a été réalisée dans l'équipe du Dr A. Brickman à la Columbia University (N.Y, USA). Les images des participants ont été spatialement normalisées et un atlas lobaire a été appliqué afin de quantifier les volumes d'HSB dans chaque lobe. Lorsque la qualité des images était

insuffisante pour utiliser l'atlas lobaire, les volumes régionaux d'HSB n'ont pas pu être estimés, ce qui a mené à l'exclusion de certains participants des analyses des volumes régionaux.

2.1.6.3. Estimation du volume intracrânien

Les images pondérées en T1 ont été segmentées avec le logiciel SPM 5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology) par l'équipe du Dr J. Maller à l'Alfred & Monash University Central School (Melbourne, Australia) afin d'estimer les volumes de substance grise, substance blanche et LCS. Le volume intracrânien a ensuite été défini comme la somme des trois volumes.

2.1.6.4. Variables considérées dans les analyses

Avec une majorité de participants ayant un volume d'HSB égal à 0, les distributions des différentes variables volumes d'HSB étaient fortement asymétriques. Les transformations classiques (notamment logarithmiques) ne corrigeant pas les distributions, il a été décidé de catégoriser les variables volume d'HSB. La variable volume total d'HSB, ainsi que les variables volumes frontal, temporal et pariétal d'HSB ont été catégorisées en tertiles. La distribution de la variable volume occipital d'HSB ne permettant pas la catégorisation en tertiles, cette dernière a été dichotomisée (volume égal à 0/volume > 0).

2.2. Évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique

Les données de pollution atmosphérique utilisées dans ces travaux de thèse ont été obtenues dans le cadre d'une collaboration avec l'IRSET-INSERM U1085 (B. Jacquemin) et le Swiss Tropical Health Institute (K. de Hoogh), partenaires du projet Podémos financé par l'ANSES, projet qui permettait aussi le financement de ce travail de thèse.

2.2.1. Géocodage des adresses des participants

L'exposition à la pollution atmosphérique des participants de 3C a été estimée à leur adresse de résidence à l'inclusion. Pour cela, des coordonnées de géolocalisation (latitude et longitude) ont été associées aux adresses des participants à l'aide de Batchgéocodeur pour les participants de Dijon et Montpellier et de la Base Adresse Nationale (<https://adresse.data.gouv.fr/>) pour les participants de Bordeaux. Ce géocodage a été réalisé par O. Grimaud pour Dijon et Montpellier et par M. Mortamais pour Bordeaux.

2.2.2. Modèles spatiaux pour 2010

2.2.2.1. Contexte

Le projet européen ELAPSE (*Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe*, <http://www.elapseproject.eu/>) a pour but d'étudier les effets sanitaires d'une exposition long terme à des niveaux bas de pollution atmosphérique. Il regroupe pour cela les données d'un ensemble de cohortes européennes :

- 11 cohortes prospectives contribuant au projet ESCAPE (*European Study of Cohorts for Air Pollution Effects*, <http://www.escapeproject.eu/index.php>), projet qui a également pour but l'étude des effets d'une exposition long terme à la pollution atmosphérique sur la santé humaine.
- 7 cohortes administratives.

Il était nécessaire d'estimer l'exposition à la pollution atmosphérique des participants de ces cohortes, des modèles spatiaux ont donc été développés pour l'Europe de l'Ouest et pour plusieurs polluants : les PM_{2.5}, le NO₂ et le BC (181,182). Nous avons pu bénéficier de ces modèles pour estimer l'exposition des participants de 3C à ces trois polluants.

2.2.2.2. Développement des modèles

Des modèles LUR hybrides (*hybrid land-use regression models*) ont été développés pour l'année 2010. Les modèles LUR sont une méthode statistique d'interpolation visant à l'estimation spatiale des concentrations de polluants atmosphériques à partir de données mesurées en station de surveillance de la qualité de l'air. Ils permettent de cartographier les concentrations en polluants atmosphériques à partir d'informations mesurées ponctuellement dans l'espace. Pour cela, la régression linéaire est utilisée pour modéliser la relation entre les mesures de polluants en station (variable dépendante) et des prédicteurs issus de systèmes d'information géographique (SIG). Les modèles utilisés ici sont qualifiés d'hybrides car ils incorporent également dans les prédicteurs des estimations de la pollution atmosphériques issues de données satellites ou de modèles de chimie-transport.

Les données de mesure de la pollution atmosphérique utilisées dans les modèles LUR d'ELAPSE provenaient de sources différentes selon le polluant considéré :

- Pour les $PM_{2.5}$ et le NO_2 , les données de mesures de l'Agence Européenne pour l'Environnement (AIRBASE v8) ont été utilisées. Ces données incluent des stations de mesures à proximité du trafic routier, des stations en sites industriels et des stations de fond.
- Le BC n'étant pas disponible dans AIRBASE, ce sont les données de mesures réalisées dans le cadre d'ESCAPE qui ont été utilisées : des mesures de la pollution atmosphérique ont été réalisées pendant 2 ans (2009-2010) dans les villes ou régions des cohortes contribuant au projet.

Les modèles ont été développés pour l'année 2010 car il s'agissait de la première année avec une couverture spatiale en mesures des $PM_{2.5}$ suffisamment importante (183). Les mesures ESCAPE du BC étant réalisées sur la période 2009-2010, il était ainsi possible de développer des modèles pour 2010 pour tous les polluants.

Les prédicteurs proposés dans les modèles (avant sélection par une procédure pas à pas supervisée) comprenaient :

- Des variables issues de SIG :
 - L'utilisation des sols : 6 variables, zones industrielles ou commerciales, zones portuaires, espaces verts urbains, total des zones bâties, zones résidentielles et milieux naturels (Corine Land Cover 2006, à l'exception de la Grèce pour laquelle l'année 2020 a été utilisée, résolution 100 x 100 m).
 - Le trafic routier : longueur totale de routes de tous types et longueur totale de routes majeures (EuroStreets digital road network version 3.1, pour l'année 2008).
 - La densité de population (Eurostat 2011, résolution 1 x 1 km).
 - L'altitude (SRTM Digital Elevation Database version 4.1, résolution 90 x 90 m).
- Des estimations satellites de la pollution au $PM_{2.5}$ et au NO_2 pour 2010. Les estimations satellites $PM_{2.5}$ ont été proposées comme prédicteur du modèle LUR $PM_{2.5}$ mais aussi du modèle LUR BC, celui-ci étant un composant des $PM_{2.5}$. Les données satellites NO_2 ont été proposés comme prédicteurs dans le modèle LUR NO_2 .
- Des estimations de la pollution issues de deux modèles chimie-transport : le modèle MACC-II ENSEMBLE (résolution 10 x 10 km) pour les $PM_{2.5}$ et le NO_2 (184) et le modèle Danish Eulerian Hemispheric Model (DEHM, résolution 50 x 50 km) pour les 3

polluants (185). Les estimations issues de ces modèles ont été proposées comme prédicteurs dans les modèles LUR des polluants concernés.

La sélection des variables conservées dans chaque modèle LUR a été réalisée selon une procédure pas à pas supervisée. Les prédicteurs étaient conservés dans le modèle s'ils amélioraient significativement le R^2 et s'ils étaient associés à la variable dépendante dans le sens attendu.

Les variables retenues dans le modèle $PM_{2.5}$ final comprenaient les estimations satellites $PM_{2.5}$, les estimations $PM_{2.5}$ du modèle MACC-II ENSEMBLE, l'altitude, la longueur de routes de tous types et 3 variables d'utilisation des sols (milieux naturels, zones portuaires et zones résidentielles). Les variables retenues dans le modèle NO_2 final comprenaient les estimations NO_2 du modèle MACC-II ENSEMBLE, la longueur de routes de tous types, la longueur des routes majeures et 3 variables d'utilisation des sols (milieux naturels, zones portuaires et zones résidentielles). Enfin, les variables retenues pour le modèle BC final comprenaient les estimations satellites $PM_{2.5}$, les estimations $PM_{2.5}$ du modèle MACC-II ENSEMBLE, la longueur de routes de tous types, la longueur de routes majeures et 2 variables d'utilisation des sols (zones résidentielles et espaces verts urbains).

2.2.2.3. Estimation de l'exposition des participants 3C en 2010

Une fois les modèles constitués, ils ont permis d'estimer, avec une résolution de 100 x 100 m, l'exposition des participants de 3C aux trois polluants en 2010 à leur adresse de résidence à l'inclusion dans l'étude.

2.2.1. Performances et validation des modèles

2.2.1.1. Performance des modèles

Le modèle final retenu pour les $PM_{2.5}$ expliquait 72.2 % de la variabilité spatiale des mesures. Les R^2 des modèles étaient un peu plus bas pour les deux autres polluants : 58.8 % pour le NO_2 et 54.4 % pour le BC.

2.2.1.2. Robustesse des modèles

Deux méthodes de validation des modèles ont été utilisées. Pour les trois polluants atmosphériques, une validation croisée à 5 blocs a pu être réalisée (*5-folds hold out validation*,

HOV). L'ensemble des points de mesure de la pollution atmosphérique a été divisé en 5 échantillons (blocs) de façon aléatoire (stratification sur le type de station de mesure et le pays). Cinq modèles HOV ont été développés, chacun sur un groupe de 4 blocs, le bloc restant servant pour la validation. La performance de chaque modèle principal (c'est-à-dire, le modèle final retenu pour 2010 et développé sur tous les sites de mesure) peut être comparée à celle des 5 modèles HOV : des R^2 similaires suggèrent qu'il n'y a pas de sur-ajustement. Les R^2 pour les modèles HOV étaient de 66,4 % pour les $PM_{2.5}$, 57,5 % pour le NO_2 et 51,4 % pour le BC, ce qui suggère que le sur-ajustement est peu probable.

En complément de la validation croisée, il a été possible pour les $PM_{2.5}$ et le NO_2 d'examiner les performances des modèles principaux sur un échantillon indépendant : les données de mesure d'ESCAPE, qui étaient disponibles pour ces deux polluants mais n'ont pas été utilisées pour le développement des modèles contrairement au BC. Les R^2 obtenus sur cet échantillon indépendant étaient de 64,8 % pour les $PM_{2.5}$, très similaire à celui de la HOV, et de 49,4 % pour le NO_2 , ce qui suggère une moindre robustesse pour le modèle LUR NO_2 .

2.2.1.3. Stabilité temporelle de la structure spatiale des modèles

Afin de déterminer si les estimations réalisées pour 2010 pouvaient être extrapolées à d'autres années, la stabilité de la structure spatiale de l'exposition à la pollution atmosphérique au cours du temps a été évaluée. Pour cela, des modèles ont été développés pour 2000 et 2005 pour le NO_2 , et pour 2013 uniquement pour les $PM_{2.5}$ en raison de l'absence de données antérieures suffisantes pour ce polluant. Les modèles ont été développés selon la méthode décrite précédemment pour 2010 (les données du modèle MACC-II ENSEMBLE n'ont cependant pas pu être fournies comme prédicteur pour 2000 et 2005 car il n'existait pas d'estimations pour ces années).

Les prédictions de ces nouveaux modèles ont ensuite été comparées aux prédictions du modèle développé pour 2010 au niveau de 44000 points choisis aléatoirement dans la zone géographique de développement des modèles. Ces comparaisons ont été faites à différentes échelles : zone de développement du modèle (Europe de l'Ouest), pays, et niveau 1 des NUTS européens (Nomenclature des Unités Territoriales Statistiques). Le NUTS-1 est le niveau le plus grossier de découpage au sein d'un pays et comprend 3 à 7 millions d'habitants.

La concordance entre les prédictions des modèles 2000 et 2010 développés pour le NO_2 était bonne, et ce à différentes échelles spatiales : R^2 pour la zone Europe de l'Ouest entière = 90,9 % ; R^2 pour la France = 82,9 % ; R^2 pour les NUTS-1 français > 60 % ou > 80 % selon le NUTS

(Figure 12). La concordance était plus variable pour les $PM_{2.5}$ (modèle 2013 comparé au modèle 2010) selon l'échelle spatiale considérée, avec globalement une moins bonne concordance à des échelles plus fines : R^2 pour l'Europe de l'Ouest = 88,2 % ; R^2 pour la France = 57,4 % ; R^2 pour les NUTS-1 français compris entre 20 % et 80% selon le NUTS (Figure 12).

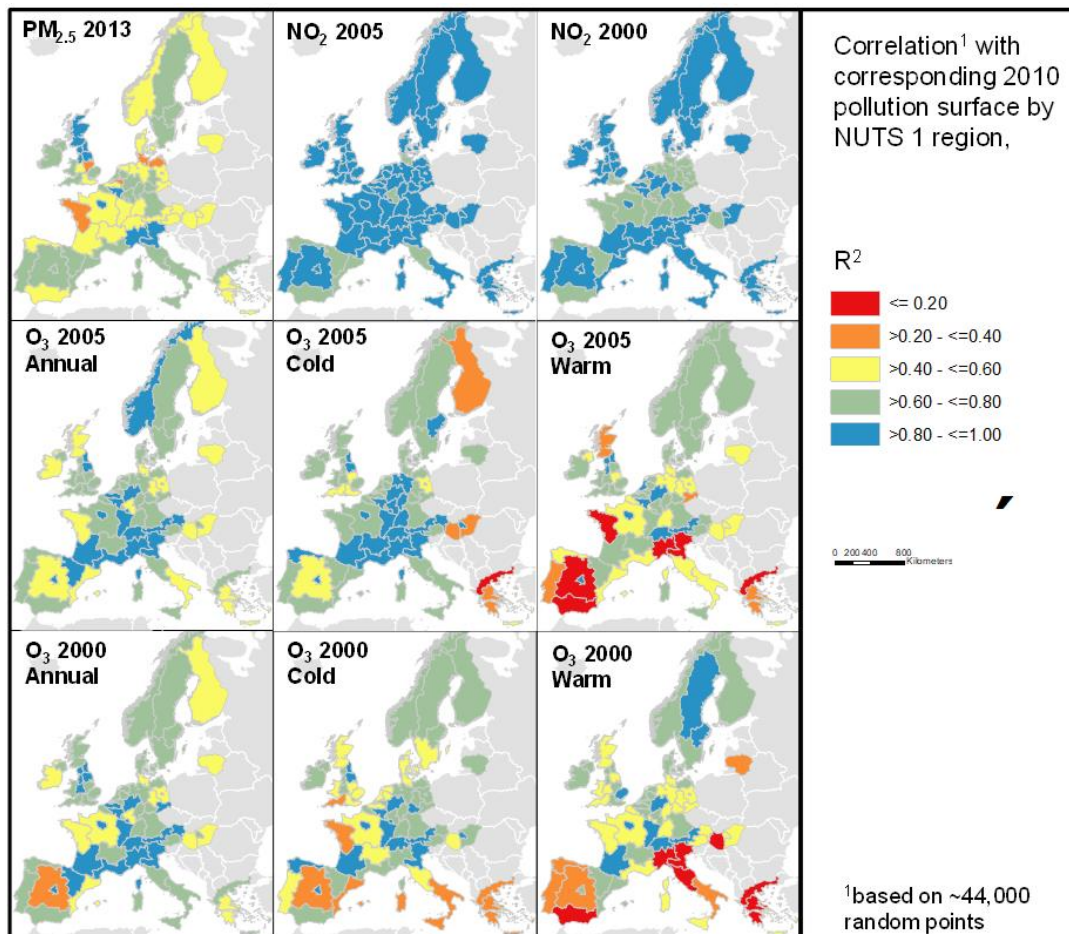


Figure 12. Évaluation de la stabilité temporelle de la structure spatiale des modèles à l'échelle des NUTS-1

2.2.2. Extrapolation pour la période 1990-2015 pour utilisation dans l'étude 3C

Les résultats concernant la stabilité de la structure spatiale des modèles étaient en faveur de l'extrapolation des estimations 2010 à d'autres années. En effet, les modèles ayant été développés pour 2010, une étape d'extrapolation était nécessaire afin d'estimer l'exposition des participants pour différentes années de la période de l'étude, et pour la fenêtre d'exposition que nous choisissons. Ce travail a été réalisé par L.-A. Gutierrez, ingénieure biostatisticienne dans l'équipe Neuropeps de l'Institut de Neurosciences de Montpellier.

Les extrapolations ont été réalisées à l'échelle des NUTS-1. Dans 3C, chacun des centres d'étude appartenait à un NUTS-1 différent. Pour chaque polluant et chaque NUTS-1, des concentrations annuelles moyennes en population ont été calculées par les développeurs des modèles LUR en utilisant les concentrations annuelles moyennes issues du DEHM (échelle initiale de 50 x 50 km réduite à 26 x 26 km) et en les pondérant par la densité de population. Les données du DEHM existant pour la période 1990-2015, ces concentrations en population ont été calculées pour chacune de ces 25 années. Pour chaque polluant, en fonction de l'exposition annuelle attribuée à chaque participant pour 2010, et en fonction de son NUTS-1 d'appartenance, la concentration extrapolée pour une année X a été calculée par L.-A. Gutierrez selon une méthode de ratios :

$$\frac{\text{Concentration en population pour l'année } X_{NUTS-1}}{\text{Concentration en population pour 2010}_{NUTS-1}} \times \text{Exposition individuelle en 2010}$$

2.2.3. Variables considérées dans les analyses de thèse

Les effets des trois polluants atmosphériques ont été étudiés séparément. La variable considérée dans nos analyses était la moyenne d'exposition au polluant sur les 5 années précédant l'inclusion du participant dans l'étude. Cette fenêtre d'exposition a été choisie pour refléter une exposition long terme antérieure aux événements analysés dans cette thèse. Les participants de 3C vivaient en moyenne depuis 27 ans dans leur résidence déclarée à l'inclusion, et nous avons fait l'hypothèse qu'en l'absence de déménagement cette période de 5 ans choisie devrait aussi refléter correctement les contrastes d'exposition entre les participants sur une plus longue période avant l'inclusion.

2.3. Covariables

2.3.1. Présentation et définition des variables d'intérêt dans 3C

Différentes variables de 3C recueillies à l'inclusion ont été utilisées dans ce travail de thèse ; elles sont présentées ici avec leur définition.

Les variables socio-démographiques comprenaient l'âge (en continu), le sexe, le niveau d'études (≤ 5 ans d'études, 5 à 9 ans, plus de 9 ans), le revenu du foyer (< 750 €, 750-1500 €, 1500-2300 €, > 2300 €), le type d'activité professionnelle (femme au foyer, ouvrier, employés, autre) et le statut familial (marié, divorcé/célibataire, veuf).

Concernant le mode de vie, les variables retenues étaient :

- La consommation de tabac : non-fumeur ou ancien fumeur, fumeur actuel ;
- La consommation d'alcool : aucune consommation, consommation modérée si moins de 36 g d'alcool pur par jour, consommation importante si au moins 36 g par jour ;
- Le nombre de repas par jour ;
- L'activité physique : l'information sur l'activité physique n'ayant pas été recueillie de la même façon dans les trois centres, seule une variable binaire très résumée a pu être constituée (pratiquer du sport régulièrement ou pratiquer au moins 3h d'activités de loisir et ménagère par mois, oui / non).

Le génotype APOE des participants a été catégorisé selon la présence ou non d'au moins un allèle $\epsilon 4$.

Les variables cliniques comprenaient :

- La présence d'une symptomatologie dépressive : oui si CES-D > 16 pour les hommes et > 22 pour les femmes, non sinon ;
- Les pathologies respiratoires : oui / non, selon si bronchite chronique ou asthme déclarés ;
- Les antécédents de pathologies cardiovasculaires : oui / non, selon si au moins un événement auto-déclaré parmi accident vasculaire cérébral (AVC), infarctus du myocarde, angor, angioplastie coronarienne, pontage coronarien, chirurgie des artères des membres inférieurs, troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque ;
- Les facteurs de risque vasculaire : hypertension artérielle (oui / non, selon si pression artérielle systolique ≥ 140 ou pression artérielle diastolique ≥ 90 ou prise d'un traitement antihypertenseur), diabète (oui / non, selon si glycémie > 7.0 mmol/L ou prise d'antidiabétiques), dyslipidémie (oui / non, selon si cholestérol plasmatique ≥ 6.20 mmol/L ou prise d'un traitement hypolipémiant), indice de masse corporelle (en continu).

Au niveau contextuel, une variable évaluant la défavorisation du quartier a été créée par N. Letellier pour l'étude 3C (85). Celle-ci a été constituée à l'échelle de l'IRIS (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique), le plus petit niveau d'agrégation d'informations de l'Institut national de la statistique et des études économiques, comprenant environ 2000 habitants par unité. L'analyse en composantes principales ayant permis la création de la variable intégrait plusieurs mesures du statut socio-économique du quartier issues des données IRIS ainsi que

des données du recensement et du « revenu net imposable des ménages » pour 1999 et 2001. Le score de défavorisation finalement obtenu (variable continue, un score plus élevé indique un quartier plus défavorisé) prend en compte :

- Le revenu imposable net médian des ménages ;
- La proportion d'ouvriers ;
- La proportion de résidents sans études secondaires ;
- La proportion d'occupants locataires ;
- La proportion de ménages sans voiture ;
- La proportion de parents seuls ;
- La proportion de personnes âgées de 60 ans ou plus ;
- L'indice de Gini (indicateur des inégalités de revenus) ;
- Le taux de chômage ;
- L'indice de peuplement (rapport entre logements surpeuplés et non surpeuplés).

2.3.2. Identification des facteurs de confusion potentiels et choix des ajustements

Les facteurs de confusion potentiels ont été identifiés a priori à partir de la littérature scientifique et selon la question d'étude. Les médiateurs potentiels dans la relation étudiée ont également été identifiés et nous avons choisi de ne pas ajuster systématiquement sur ces facteurs afin d'estimer l'effet total de l'exposition sur l'évènement. Certains facteurs ont été « forcés » (systématiquement inclus) dans les modèles s'ils étaient des facteurs de risque reconnus de l'évènement d'intérêt ou très associés à celui-ci, qu'ils soient ou non significativement associés avec l'évènement étudié. Cette partie présente le raisonnement suivi pour le choix des facteurs d'ajustement des analyses principales. Les analyses de sensibilité et ajustements supplémentaires explorés seront présentés en partie 2.4.

2.3.2.1. Association entre pollution atmosphérique et déclin cognitif

L'identification des facteurs de confusion a été réalisée à partir des facteurs de risque de vieillissement cognitif détaillés en partie 1.1.3. Parmi eux, peu sont également associés à l'exposition à la pollution atmosphérique et donc facteurs de confusion potentiels. Nous avons identifié la défavorisation du quartier comme facteur de confusion potentiel en raison de son association avec l'exposition à la pollution de l'air et avec la cognition, comme expliqué en partie 1.1.3.3. D'autres facteurs de risque du vieillissement cognitif pourraient également être associés à l'exposition à la pollution atmosphérique, de façon directe ou indirecte : par

exemple en fonction des habitudes de vie (temps passé dehors, activités en extérieur, ...) ou via le quartier de résidence et son niveau de défavorisation. Les facteurs de confusion suivants ont donc été identifiés (Figure 13) : âge à l'inclusion, sexe, niveau d'études, centre 3C et défavorisation du quartier.

L'activité physique a également été identifiée comme facteur de confusion potentiel, mais la qualité des données à notre disposition n'étant pas homogène entre les centres, elle n'a pas été incluse comme variable d'ajustement dans les analyses principales mais seulement dans les analyses de sensibilité.

Certains facteurs associés au vieillissement cognitif ont été forcés dans les modèles, c'est le cas du génotype APOE, et de la consommation de tabac et d'alcool (mesurée à l'inclusion) (Figure 13).

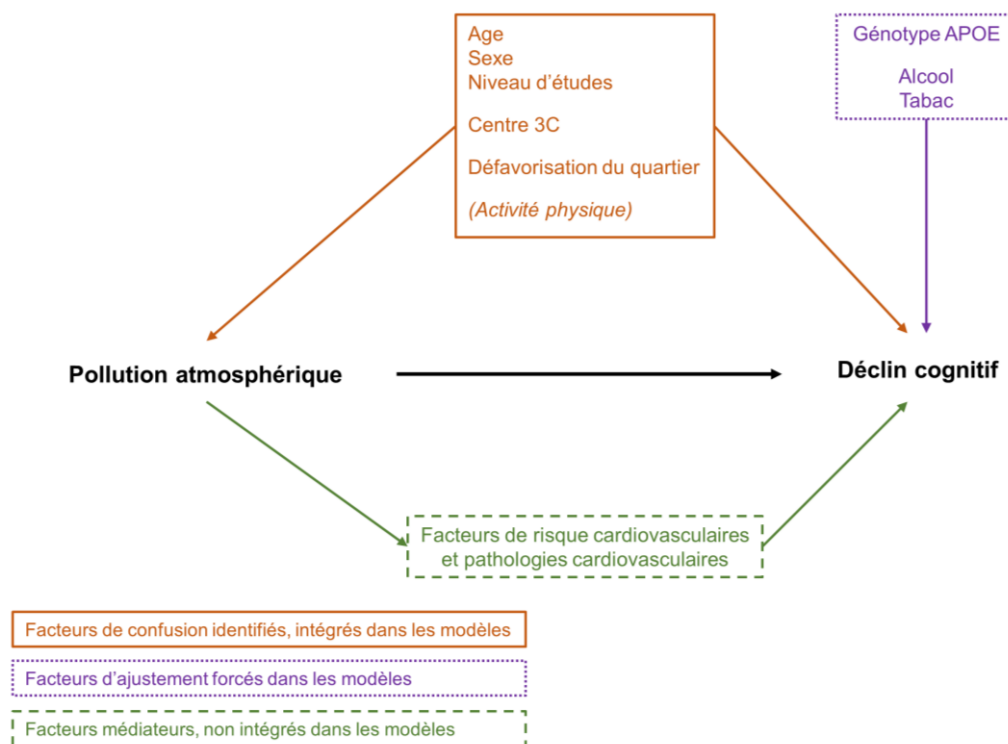


Figure 13. Tiers facteurs identifiés comme importants dans l'étude de l'association entre pollution atmosphérique et déclin cognitif

En outre, comme recommandé pour l'étude du déclin cognitif (186), les interactions temps*covariables ont été considérées pour l'ajustement car les covariables peuvent avoir un effet sur le déclin et pas uniquement les performances cognitives à l'inclusion. Les interactions de l'âge, du sexe, du centre 3C et du niveau d'études avec le temps ont été forcées dans les

modèles, puis les autres interactions temps*covariables significatives ($p < 0.01$) ont été ajoutées aux modèles. Enfin, un indicateur binaire première passation du test cognitif oui/non était intégré aux modèles pour prendre en compte l'effet d'apprentissage (187).

Les facteurs vasculaires ont été identifiés comme potentiels médiateurs dans la relation étudiée et n'ont donc pas été inclus dans les variables d'ajustement.

2.3.2.2. Association entre pollution atmosphérique et HSB

Comme détaillé en partie 1.3.3.3., l'âge est associé à la sévérité des HSB. Certaines études ont observé une association entre génotype APOE et sévérité des HSB (188). D'autres facteurs en lien avec le volume cérébral (sexe, volume intracrânien) ont été considérés comme associés au volume d'HSB. Ces 4 facteurs ont été retenus pour l'ajustement, qu'ils soient ou non associés à l'exposition à la pollution de l'air.

A nouveau, les facteurs vasculaires ont été identifiés comme potentiels médiateurs dans la relation étudiée et n'ont donc pas été inclus dans les variables d'ajustement.

2.4. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS version 9.4 et R versions 4.0.2 et ultérieures.

2.4.1. Étude du déclin cognitif sur 12 ans

2.4.1.1. Analyses principales

Pour étudier l'association entre exposition à la pollution atmosphérique et déclin cognitif, des modèles ont été réalisés pour chacun des polluants et chacun des scores cognitifs afin d'étudier séparément les différents aspects de la cognition évalués par les différents tests. Afin de prendre en compte la corrélation entre les mesures d'un même individu au cours du temps, des modèles linéaires mixtes ont été utilisés.

Modèle linéaire mixte

Pour l'IST, le TMTA et le TMTB, les scores utilisés (tels que décrits en partie 2.1.5.1.) étant distribués normalement, le modèle linéaire mixte classique a été choisi, avec intercept et pente

aléatoires spécifiques aux sujets et corrélés. La formulation générale du modèle mixte était donc ici pour un sujet i et une mesure j :

$$Y_{ij} = \beta_0 + \beta_1 X_{ij1} + \dots + \beta_p X_{ijp} + \gamma_{0i} + \gamma_{1i} t_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

Avec

$$\gamma_i = \begin{pmatrix} \gamma_{0i} \\ \gamma_{1i} \end{pmatrix} \sim N \left(\begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} \sigma_{\gamma_0}^2 & \sigma_{\gamma_0 \gamma_1} \\ \sigma_{\gamma_0 \gamma_1} & \sigma_{\gamma_1}^2 \end{bmatrix} \right)$$

$$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2) \quad iid$$

$$(\gamma_1 \dots \gamma_n) \perp (\varepsilon_1 \dots \varepsilon_n)$$

Où β sont les effets fixes et γ les effets aléatoires.

La variable d'exposition à la pollution de l'air et les covariables n'étaient, dans les modèles réalisés ici, pas dépendante du temps. L'équation du modèle était donc de type :

$$Score_{ij} = \beta_0 + \beta_1 t_{ij} + \beta_2 Polluant_i + \beta_3 Polluant_i * t_{ij} + \beta_4 X_{i1} + \dots + \beta_p X_{ip} + \gamma_{0i} + \gamma_{1i} t_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

Où t est le temps depuis l'inclusion dans l'étude, X les variables d'ajustement du modèle.

Le coefficient d'intérêt était β_3 , il s'interprète comme la différence moyenne d'évolution cognitive par an (pente) pour une augmentation d'une unité du polluant. Dans les résultats, ce coefficient a été exprimé pour une augmentation d'un écart interquartile pour les $PM_{2.5}$ et le NO_2 , et d'une unité pour le BC car la dispersion des valeurs était moins importante pour ce polluant. Un coefficient négatif indique un déclin cognitif accéléré quand l'exposition à la pollution atmosphérique augmente.

Modèles curvilinéaires à processus latent

Pour le MMSE et le BVRT, des modèles mixtes non linéaires à processus latent ont été utilisés et réalisés dans R à l'aide du package lamm (189,190). Les scores MMSE et BVRT sont des variables ordinales bornées, qui peuvent être considérées comme des variables continues en raison de leur nombre de modalités importants mais dont la nature implique des propriétés particulières : une effet plafond et une curvilinéarité (191). La majorité des participants va en

effet atteindre les niveaux les plus hauts de l'échelle de test, éloignant la distribution d'une distribution normale. La curvilinearité signifie qu'une différence d'un point dans les valeurs basses ou hautes de l'échelle du test n'a pas forcément la même signification en termes de cognition. Autrement dit, il existe une relation non linéaire entre la cognition réelle et sa mesure imparfaite par les tests cognitifs.

Le modèle utilisé ici fait intervenir la notion de processus latent, le processus latent étant dans notre cas la cognition réelle dont on souhaite observer l'évolution. Le modèle mixte à processus latent est composé de deux parties estimées simultanément :

- 1) Un modèle structurel qui décrit l'évolution du processus cognitif latent au cours du temps et évalue les effets des covariables sur cette trajectoire à l'aide d'un modèle linéaire mixte
- 2) Un modèle de mesure qui relie le test neuropsychologique (les observations) avec le processus cognitif latent selon une relation non linéaire spécifique au test, relation estimée ici à l'aide d'une fonction de répartition beta dont il a déjà été démontré qu'elle était adaptée pour le MMSE et le BVRT (192). C'est cette partie du modèle qui permet de prendre en compte la curvilinearité.

Le coefficient d'intérêt ici était comme précédemment celui du terme $Polluant_i * t_{ij}$. Ce coefficient, issu du modèle structurel, est exprimé dans l'échelle du processus cognitif latent et ne peut donc pas être directement interprété quantitativement dans l'échelle naturelle du score considéré. Il s'interprète comme la différence d'évolution du processus cognitif latent pour une augmentation d'un écart interquartile pour les $PM_{2.5}$ et le NO_2 , et d'une unité pour le BC. A nouveau, un coefficient négatif indique un déclin cognitif accéléré quand la pollution atmosphérique augmente.

Il est important de noter que les effets estimés sont linéaires dans l'échelle du processus latent, mais non linéaires dans l'échelle naturelle du score cognitif en raison de la transformation.

Pour les 5 scores cognitifs étudiés, la linéarité de l'effet des polluants a été vérifiée en catégorisant la variable d'exposition à la pollution en quartiles, et en considérant cette variable en continu ou en variable catégorielle dans deux modèles emboîtés comparés avec le test du rapport de vraisemblance. Les résultats du test n'indiquaient pas de relation non linéaire. Des vérifications graphiques supplémentaires à l'aide d'un nuage de points (tous temps de suivi confondus) ont également été réalisées, et ne suggéraient pas non plus de relation non linéaire.

Des modèles avec ajustement minimal et ajustement complet ont été réalisés. L'ajustement minimal comprenait l'âge, le sexe, le niveau d'études, le centre et les interactions entre le temps et ces covariables. L'ajustement complet comprenait, comme détaillé en partie 2.3.2.1, l'âge, le sexe, le niveau d'études, le centre, le génotype APOE, la consommation de tabac, la consommation d'alcool, le score de défavorisation contextuel, un indicateur de première passation du test cognitif et les interactions covariable*temps significatives.

2.4.1.2. Analyses complémentaires

Des modèles avec ajustement supplémentaire sur IMC, revenu du foyer et activité physique ont été réalisés.

Pour évaluer le biais de sélection potentiel lié à l'exclusion des participants avec données manquantes sur les covariables, les modèles de l'analyse principale ont été répliqués après imputation multiple des variables suivantes : niveau d'études, génotype APOE, score de défavorisation contextuel, consommation de tabac et consommation d'alcool. Nous faisons l'hypothèse de données *missing at random* (MAR). L'imputation multiple a été réalisée avec la proc MI de SAS et selon la méthode fully conditional specification (193). Les prédicteurs utilisés dans les modèles d'imputation comprenaient :

- Toutes les variables des modèles d'analyse principale, y compris l'exposition et l'événement considéré comme cela est recommandé pour l'imputation multiple (194,195) : performances cognitives aux 5 tests à l'inclusion, exposition aux 3 polluants atmosphériques, âge, sexe, niveau d'études, centre, génotype APOE, score de défavorisation, consommation de tabac, consommation d'alcool.
- D'autres variables disponibles dans 3C, afin de rapprocher le mécanisme de données manquantes de l'hypothèse MAR : revenu du foyer, type d'activité professionnelle, statut familial, symptomatologie dépressive, nombre de repas par jour, antécédents de pathologies respiratoires et cardiovasculaires et facteurs de risque vasculaire (détaillés en partie 2.3.1.)

Un autre biais important à prendre en compte dans cette analyse longitudinale était le biais d'attrition. Des analyses de sensibilité reprenant les modèles principaux mais en les pondérant par l'inverse de la probabilité de présence dans l'étude ont donc été réalisées (*inverse probability of attrition weighting*, IPAW). La méthode utilisée était celle décrite dans Weuve et al., 2012 (196), mais contrairement à cet article nous n'avons pas choisi de distinguer les décès des perdus de vue. Cette méthode consiste d'abord à calculer, pour chaque suivi et

chaque participant, la probabilité que ce participant soit encore présent dans l'étude à ce suivi (c'est-à-dire, non décédé et non perdu de vue), sous condition qu'il ait encore été présent à la visite précédente. Ces probabilités de présence étaient calculées à l'aide de modèles logistiques incluant les variables indépendantes suivantes : scores cognitifs à la visite précédente, exposition à la pollution atmosphérique, âge, sexe, niveau d'études, centre, génotype APOE, score de défavorisation contextuel, consommation de tabac, consommation d'alcool, activité professionnelle, revenu du foyer, statut familial, nombre de repas par jour, présence de symptomatologie dépressive, antécédents de pathologies respiratoires et cardiovasculaires, facteurs de risque vasculaire. Toutes ces variables étaient considérées à l'inclusion à l'exception des scores cognitifs pour lesquels la valeur précédente la plus récente était retenue. Les poids utilisés pour la pondération étaient calculés pour chaque participant et chaque suivi en prenant l'inverse de la probabilité de présence cumulée jusqu'au suivi considéré. Ces poids étaient ensuite stabilisés en les multipliant par une nouvelle probabilité conditionnelle de présence cumulée, calculée cette fois-ci avec un nombre restreint de covariables dans les modèles logistiques (celles utilisées dans les modèles des analyses principales).

2.4.2. Analyse transversale des hypersignaux de la substance blanche

2.4.2.1. Analyses principales

Des modèles séparés ont été réalisés pour chacun des polluants atmosphériques. Les associations entre pollution atmosphérique et volumes d'HSB ont été estimées avec :

- Des modèles logistiques multinomiaux pour les volumes total, frontal, pariétal et temporal d'HSB (volumes catégorisés en tertiles, voir partie 2.1.6.4., catégorie de référence : premier tertile) ;
- Des modèles logistiques binomiaux pour le volume d'HSB dans le lobe occipital (volume dichotomisé, catégorie de référence : volume d'HSB = 0).

La mesure d'association obtenue est un rapport de cotes. Les cotes sont le risque d'être dans le deuxième ou troisième tertile de volume d'HSB sur celui d'être dans le premier tertile pour les modèles multinomiaux, et le risque d'avoir un volume d'HSB > 0 sur celui d'une absence de détection d'HSB pour les modèles binomiaux. Les rapports de cotes ont été exprimés pour une augmentation d'un écart interquartile de l'exposition à chacun des polluants.

La linéarité de l'effet des polluants a été vérifiée à l'aide de polynômes fractionnaires de degré 2. Aucun effet non linéaire n'était suggéré.

Les analyses principales ont été ajustées sur l'âge, le sexe, le volume intracrânien et le génotype APOE, comme expliqué en partie 2.3.2.2.

2.4.2.2. Analyses complémentaires

Un modèle avec ajustement supplémentaire sur le niveau d'études, la consommation de tabac et la consommation d'alcool a été réalisé.

Séparément du premier, un second ajustement supplémentaire sur les facteurs vasculaires a été testé afin de voir comment cela impactait nos résultats, les facteurs vasculaires étant des médiateurs potentiels dans la relation étudiée.

La modification de l'effet de la pollution atmosphérique sur le volume d'HSB par le génotype APOE a été testée en incluant un terme d'interaction entre le polluant et le génotype APOE

3. RÉSULTATS

3.1. Exposition à la pollution atmosphérique des participants de 3C

Les 9294 participants inclus dans l'étude 3C ont été décrits dans le papier princeps de la cohorte (171), et les populations d'analyse des travaux de cette thèse seront décrites dans chaque article. Au préalable de la présentation des articles, cette partie s'attache à décrire l'exposition à la pollution atmosphérique des 9251 participants de 3C dont l'adresse a pu être géocodée, au total et par centre d'étude.

L'exposition médiane des participants de 3C sur les 5 années précédant leur inclusion dans l'étude était de 25,3 (écart interquartile : 1,7) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les $\text{PM}_{2.5}$, 36,2 (8,0) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le NO_2 et 2,65 (0,46) $10^{-5}/\text{m}$ pour le BC (Tableau 4). Les participants de Montpellier étaient plus exposés au NO_2 et légèrement moins exposés aux $\text{PM}_{2.5}$ en comparaison des deux autres centres (Tableau 4). Les participants de Bordeaux étaient légèrement plus exposés aux $\text{PM}_{2.5}$ que ceux des autres centres, tandis que les participants de Dijon étaient plus exposés au BC.

Tableau 4. Niveaux d'exposition moyens sur les 5 ans avant l'inclusion des 9251 participants de le cohorte 3C avec adresse géocodée

	Médiane	EI	Min	Max
Trois centres (n = 9251)				
PM _{2.5}	25,3	1,7	16,9	30,4
NO ₂	36,2	8,0	12,6	88,2
BC	2,65	0,46	1,60	4,56
Bordeaux (n = 2100)				
PM _{2.5}	26,5	1,2	20,3	30,4
NO ₂	32,6	6,7	24,2	69,8
BC	2,34	0,29	1,76	3,73
Dijon (n = 4904)				
PM _{2.5}	25,3	1,1	16,9	28,3
NO ₂	35,3	4,8	12,6	62,5
BC	2,75	0,26	1,60	4,34
Montpellier (n = 2247)				
PM _{2.5}	24,2	1,8	17,3	28,2
NO ₂	47,9	14,4	17,6	88,2
BC	2,63	0,63	1,61	4,56

Abréviations : BC : *black carbon* ; EI : écart interquartile ; NO₂ : dioxyde d'azote ; PM_{2.5} : particules fines

Les expositions aux 3 polluants étaient corrélées de façon variable selon les polluants et le centre considéré (Tableau 5). Globalement, les PM_{2.5} étaient moins corrélées aux deux autres polluants que le NO₂ et le BC entre eux. Cette tendance était plus marquée lorsque les trois centres étaient considérés ensemble, et à Montpellier.

Tableau 5. Corrélations entre les expositions aux 3 polluants (moyennes sur les 5 ans avant l'inclusion), mesurées chez les 9251 participants de 3C avec adresse géocodée

	PM _{2.5}	NO ₂	BC
Trois centres			
PM _{2.5}	1	0.13	0.39
NO ₂		1	0.64
BC			1
Bordeaux			
PM _{2.5}	1	0.57	0.64
NO ₂		1	0.69
BC			1
Dijon			
PM _{2.5}	1	0.71	0.73
NO ₂		1	0.89
BC			1
Montpellier			
PM _{2.5}	1	0.66	0.64
NO ₂		1	0.93
BC			1

Abréviations : BC : *black carbon* ; EI : écart interquartile ; NO₂ : dioxyde d'azote ; PM_{2.5} : particules fines

Les concentrations annuelles moyennes des trois polluants ont globalement diminué entre la période d'inclusion dans 3C et la fin du suivi à 12 ans (Figure 14). La tendance était identique dans les trois centres (données non présentées).

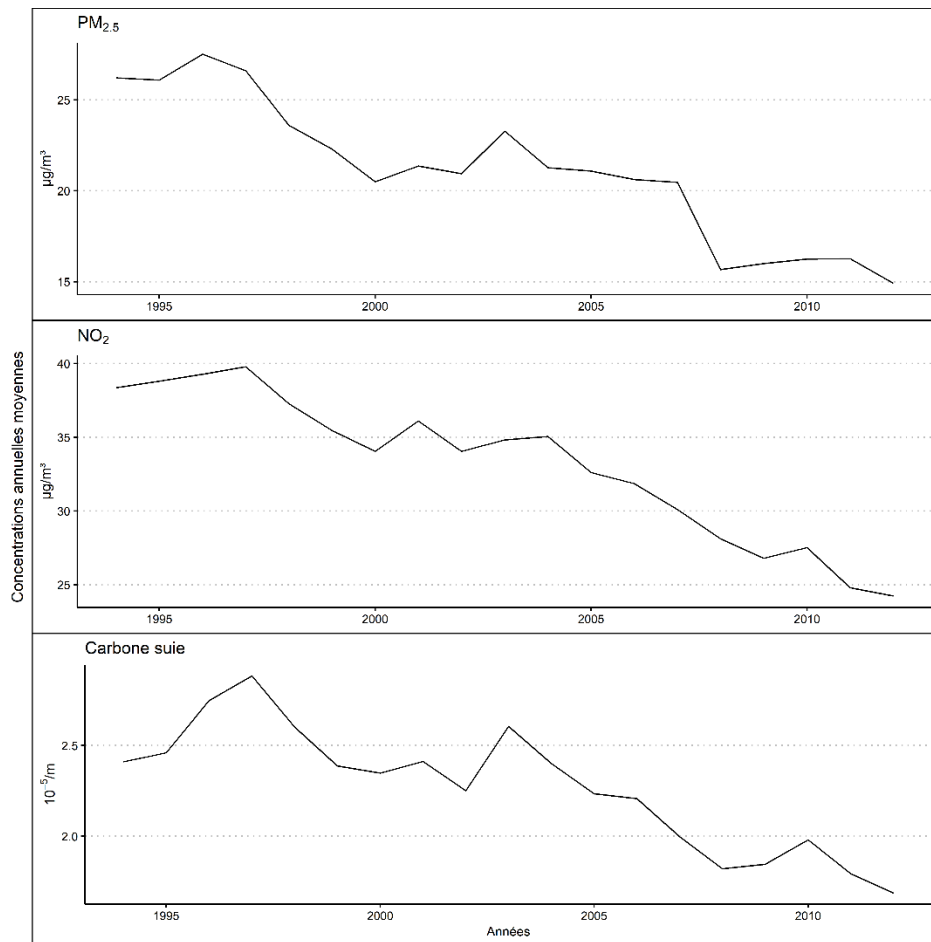


Figure 14. Concentrations annuelles moyennes des 3 polluants aux adresses des participants de la cohorte 3C pendant la période de l'étude

3.2. Pollution atmosphérique et déclin cognitif

3.2.1. Introduction à l'article

Comme nous l'avons vu dans l'état des connaissances, des limites existent dans les résultats des études portant sur exposition à la pollution atmosphérique et déclin cognitif. Les polluants autres que les PM_{2.5} sont peu étudiés, et ce déséquilibre était encore plus marqué en 2020 lors de l'écriture de ce premier article de thèse (par exemple, deux des six études recensées sur les oxydes d'azote n'avaient pas encore été publiées). Tous polluants confondus, peu d'études ont exploré des domaines cognitifs spécifiques en complément de la cognition globale, à l'exception de la mémoire qui fait l'objet d'un nombre plus important d'études (neuf études sur les dix-neuf recensées dans cette thèse). Les résultats hétérogènes selon le polluant atmosphérique et le domaine cognitif considérés appellent à plus d'études sur le sujet, notamment en Europe où elles sont toujours peu nombreuses (quatre études recensées dans cette thèse, trois avant la publication de cet article).

Dans ce contexte, l'objectif de ce premier article était d'étudier l'association entre l'exposition à trois polluants atmosphériques, les PM_{2.5}, le NO₂ et le BC, et le déclin cognitif dans une population âgée française, l'étude 3C. L'étude du déclin cognitif comprenait le déclin de la cognition globale, de la mémoire visuelle, de la fluence verbale sémantique et des fonctions exécutives.

Les résultats de cette étude ont été publiés dans *Environment International* en 2022 (197).

3.2.2. Article : *Exposure to ambient air pollution and cognitive decline: results of the prospective Three-City cohort study*



Full length article



Exposure to ambient air pollution and cognitive decline: Results of the prospective Three-City cohort study

Jeanne Duchesne^a, Laure-Anne Gutierrez^a, Isabelle Carrière^a, Thibault Mura^a, Jie Chen^b, Danielle Vienneau^{c,d}, Kees de Hoogh^{c,d}, Catherine Helmer^e, Bénédicte Jacquemin^f, Claudine Berr^{a,*}, Marion Mortamais^a

^a Institute for Neurosciences of Montpellier INM, Univ Montpellier, Inserm, Montpellier, France

^b Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Utrecht University, 3584 CM Utrecht, the Netherlands

^c Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland

^d University of Basel, Basel, Switzerland

^e INSERM, Univ Bordeaux, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219, Bordeaux, France

^f INSERM, Univ Rennes, EHESP, Irset Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail, UMR-S 1085, Rennes, France

ARTICLE INFO

Handling Editor: Adrian Covaci

Keywords:

Air pollution
Cognition
Cohort
Particulate matter
Nitrogen dioxide
Black carbon

ABSTRACT

Background: Growing epidemiological evidence suggests an adverse relationship between exposure to air pollutants and cognitive decline. However, there is still some heterogeneity in the findings, with inconsistent results depending on the pollutant and the cognitive domain considered. We wanted to determine whether air pollution was associated with global and domain-specific cognitive decline.

Methods: This analysis used data from the French Three-City prospective cohort (participants aged 65 and older at recruitment and followed for up to 12 years). A battery of cognitive tests was administered at baseline and every 2 years, to assess global cognition (Mini Mental State Examination, MMSE), visual memory (Benton Visual Retention Test), semantic fluency (Isaacs Set Test) and executive functions (Trail Making Tests A and B). Exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}), nitrogen dioxide (NO₂) and black carbon (BC) at the participants' residential address during the 5 years before the baseline visit was estimated with land use regression models. Linear mixed models and latent process mixed models were used to assess the association of each pollutant with global and domain-specific cognitive decline.

Results: The participants' (n = 6380) median age was 73.4 years (IQR: 8.0), and 61.5% were women. At baseline, the median MMSE score was 28 (IQR: 3). Global cognition decline, assessed with the MMSE, was slightly accelerated among participants with higher PM_{2.5} exposure: one IQR increment in PM_{2.5} (1.5 µg/m³) was associated with accelerated decline (β: -0.0060 [-0.0112; -0.0007] standard unit per year). Other associations were inconsistent in direction, and of small magnitude.

Conclusion: In this large population-based cohort, higher PM_{2.5} exposure was associated with accelerated global cognition decline. We did not detect any significant association for the specific cognitive domains or the other pollutants. Evidence concerning PM_{2.5} effects on cognition is growing, but more research is needed on other ambient air pollutants.

1. Introduction

Ambient air pollution is a complex mixture of particulate matter (PM), gases, organic volatile compounds and metals produced by combustion of fossil fuels and industrial and agricultural processes. The effects of air pollution on cardiovascular and respiratory health has been largely documented (Brunekreef and Holgate, 2002). More recently,

findings from experimental and post-mortem studies suggest that air pollutants might also affect the central nervous system through different mechanisms (neuroinflammation, oxidative stress and cerebrovascular damage) (Block and Calderón-Garcidueñas, 2009; Block et al., 2012; Genc et al., 2012).

Growing epidemiological data are in agreement with these findings, suggesting an adverse relationship between air pollution and cognitive

* Corresponding author at: Institute for Neurosciences of Montpellier, Hôpital Saint Eloi, 80, rue Augustin Fliche – BP 74103, 34091 Montpellier Cedex 5, France.
E-mail address: claudine.berr@inserm.fr (C. Berr).

<https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107118>

Received 18 October 2021; Received in revised form 13 January 2022; Accepted 26 January 2022

Available online 3 February 2022

0160-4120/© 2022 The Authors.

Published by Elsevier Ltd.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

health in older adults (Peters et al., 2019; Delgado-Saborit et al., 2021). Although most studies found that air pollution exposure is associated with an increased dementia risk (Oudin et al., 2016; Cacciottolo et al., 2017; Oudin et al., 2018; Grande et al., 2020; Mortamais et al., 2021), results are heterogeneous on cognitive decline. Indeed, findings vary in function of the pollutants and cognitive domains considered (Cacciottolo et al., 2017; Weuve et al., 2012; Loop et al., 2013; Tonne et al., 2014; Oudin et al., 2017; Cleary et al., 2018; Cullen et al., 2018; Wurth et al., 2018; Kulick et al., 2020; Wang et al., 2020; Younan et al., 2020). Inconsistent associations could result from methodological differences in cognition and exposure assessments, but also from differences in air pollutant levels across populations and in population characteristics. Therefore, to strengthen the evidence, longitudinal studies combining the investigation of different cognitive domains and different air pollutants are needed, particularly in Europe because previous research was mainly performed in non-European countries (Cacciottolo et al., 2017; Weuve et al., 2012; Loop et al., 2013; Cleary et al., 2018; Wurth et al., 2018; Kulick et al., 2020; Wang et al., 2020; Younan et al., 2020). In a large population-based cohort of older adults in France, we sought to investigate the association between exposure to three different air pollutants [fine particulate matter (PM_{2.5}), nitrogen dioxide (NO₂) and black carbon (BC)] and decline in global cognition, visual memory, semantic fluency, and executive functions during a follow-up period of 12 years.

2. Methods

2.1. Study population

We used data from the Three-City study, a French prospective cohort

(3C Study Group, 2003). Community-dwelling (i.e. not living in an institution) ≥ 65 -year-old adults were recruited randomly from the electoral rolls of three French cities (Bordeaux, Dijon, Montpellier) between 1999 and 2001. Participants were followed for 12 years, with follow-up visits at 2, 4, 7, 10 and 12 years. The baseline assessment and the follow-up visits included standardized questionnaires, clinical examination, and detailed cognitive evaluations.

Among the 9294 participants originally included, 9251 had a baseline residential address that could be geocoded. Among them, we excluded participants who reported changes in residence during the 5 years preceding the baseline visit, who had prevalent dementia, who did not have any follow-up visit, and participants with missing data for covariates. Therefore, the final sample included 6380 individuals. For each cognitive test, we then excluded participants with fewer than two measurement points (Fig. 1).

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital of Kremlin-Bicêtre and Sud-Méditerranée III, and each participant signed an informed consent.

2.2. Cognitive assessment

Five cognitive tests were administered by trained psychologists. The Mini Mental State Examination (MMSE) was used as a global measure of cognitive function (scores ranging from 0 to 30) (Folstein et al., 1975). The recognition form of the Benton Visual Retention Test (BVRT) assessed mainly visual memory (scores ranging from 0 to 15) (Amieva et al., 2006). Semantic fluency was measured using the Isaacs Set Test (IST), and the total number of words generated in four semantic categories (animals, colors, fruits and cities) within 30 s was calculated (Isaacs and Kennie, 1973). The Trail Making Test form A (TMTA), which

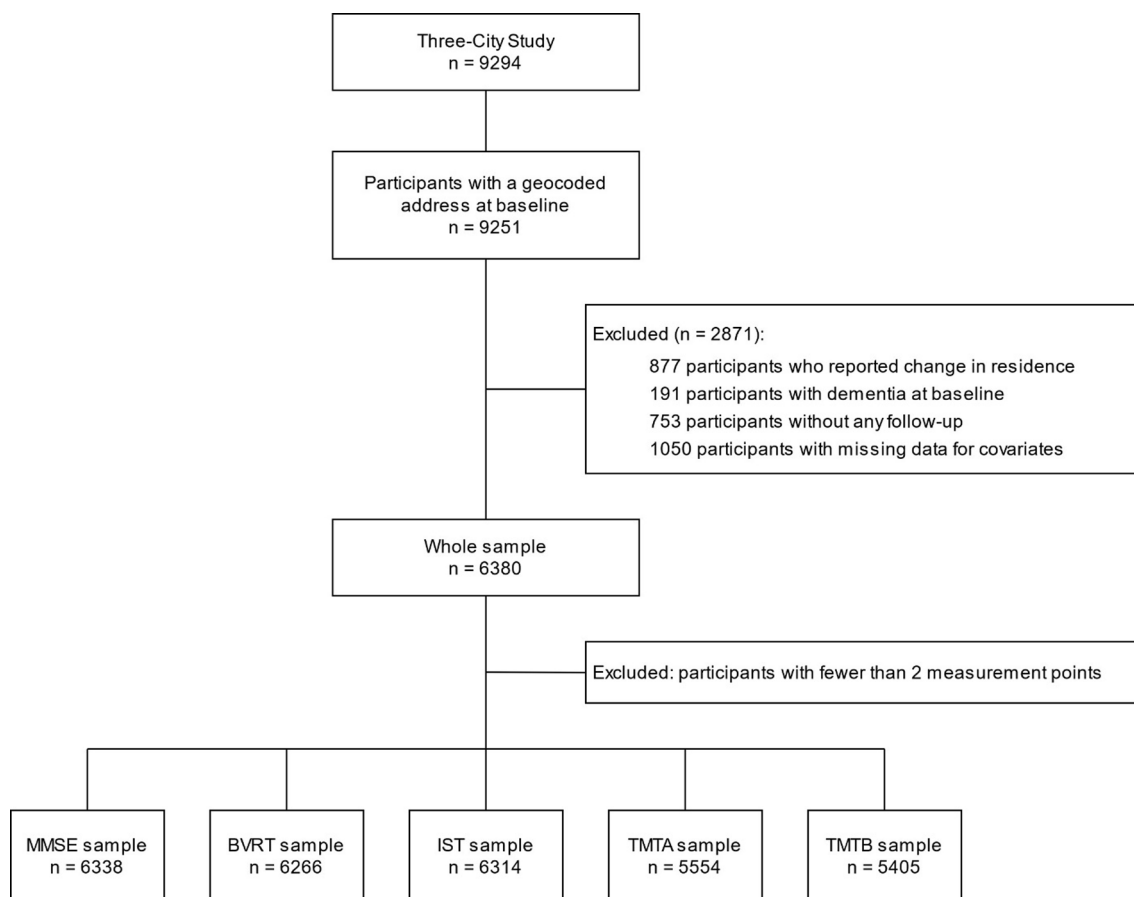


Fig. 1. Flowchart for the selection of the final analytical samples from the Three-City cohort. Abbreviations: BVRT: Benton Visual Retention Test; IST: Isaacs Set Test; MMSE: Mini Mental State Examination; TMTA-B: Trail Making Tests A and B.

requires participants to connect numbered circles in ascending order, was used to assess psychomotor speed. Executive function was evaluated with the Trail Making Test form B (TMTB) in which participants are asked to connect circles in alternating numerical and alphabetical sequences (Bowie and Harvey, 2006). For the TMTA and TMTB, the number of correct moves/time was calculated. Tests were administered at baseline and at each follow-up visit, except for the TMTA and TMTB that were not used at the first follow-up visit.

2.3. Air pollution exposure

Ambient concentrations of PM_{2.5}, NO₂ and BC were estimated using hybrid land use regression (LUR) models developed for Western Europe within the framework of the “Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe” (ELAPSE) study (de Hoogh et al., 2018). Methods of air pollution exposure assessment have been described in previous work (Mortamais et al., 2021). Briefly, PM_{2.5} and NO₂ concentration data for the year 2010 were extracted from the European Environment Agency AirBase database that compiles data recorded at routine monitoring stations (including traffic, industrial and background sites). The annual mean BC concentrations (measured as PM_{2.5} absorbance based on reflectance measurement of the filters) for the 2009–2010 period were extracted from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE) (Eeftens et al., 2012). Potential predictor variables of the LUR models included land use characteristics, population density, roads, altitude, pollutant estimates for 2010 from two long-range chemical transport models (MACC-II ENSEMBLE (Inness et al., 2013) and the Danish Eulerian Hemispheric Model (Brandt et al., 2012)), and satellite-derived PM_{2.5} and NO₂ estimates. The final models, described in detail elsewhere (de Hoogh et al., 2018), explained 72%, 59% and 54% of the spatial variation in the measured concentrations of PM_{2.5}, NO₂ and BC, respectively. Models were derived, validated and mapped at 100x100m across Western Europe, and assigned to the geocoded baseline residential address of each participant.

To derive exposures relevant to the cohort baseline, the 2010 model estimates were extrapolated for the period 1994–2000 according to the method used in ELAPSE. Backward extrapolation was applied on regional level data [i.e. European Classification of Territorial Units for Statistics (level 1: NUTS-1), one level for each study center]. Specifically, the annual mean estimates from the 26x26km Danish Eulerian Hemispheric Model, previously downscaled from the original 50x50km resolution using bilinear interpolation (Brandt et al., 2012) were used. Stability of the spatial pattern in NO₂ after back extrapolation was evaluated at country level in the exposure assessment paper (de Hoogh et al., 2018); for NO₂ in 2000 the R² (RMSE) was 82.9% (1.9 µg/m³) supporting the use of back extrapolation.

Exposure estimates were finally aggregated to obtain the mean PM_{2.5}, NO₂ and BC exposures in the 5 years before the baseline visit. All exposures were analyzed as continuous variables.

2.4. Other variables

Covariates that could be potential confounders were pre-selected based on literature review.

Socio-demographic variables at baseline included age (years), sex, education level (primary education: ≤5 years; lower secondary education: up to 9 years; and higher secondary education: >9 years), and study center. Health behavior variables at baseline included smoking habits (never/former or current smoker) and alcohol intake (none, moderate if < 36 g per day, or heavy if ≥ 36 g). APOEε4 carrier was defined as the presence of at least one ε4 allele. For each participant, the contextual neighborhood socioeconomic status was defined using a deprivation index based on the percentage of households without car, the percentage of tenants and single parents, unemployment rate, settlement index, and taxable household income (Letellier et al., 2018) at the IRIS level (Ilots Regroupés pour l'Information Statistique), the finest

spatial census unit in France (2000 residents per unit). High deprivation index values indicate more deprived neighborhood areas.

2.5. Statistical analyses

To analyze the relationship between exposure to ambient air pollution and cognitive decline over time, linear mixed models for repeated measures were used, with a subject-specific random intercept and random slope for time. Separate analyses were performed for each cognitive test and for each pollutant. Because the MMSE and the BVRT have specific psychometric properties (curvilinearity and ceiling effect), latent process mixed models were used to study the association between pollutants and these two outcomes (Commenges and Jacqmin-Gadda, 2015). These models assume that there is a latent cognitive process (representing the cognition level) imperfectly assessed by the neuropsychological tests. The model is composed of two parts that are simultaneously estimated: (a) a standard linear mixed model that describes the change over time of the latent cognitive process and evaluates the effects of covariates on this change; and (b) a test-specific measurement model that links the neuropsychological test to the latent cognitive process using a beta cumulative function (flexible transformations) (Proust-Lima et al., 2017; Proust-Lima et al., 2011). The coefficients reported in this study are expressed in the latent process scale that is constrained to follow a Gaussian distribution N(0,1) at baseline.

For each cognitive test, minimally adjusted and fully adjusted models were estimated. Minimally adjusted models included terms for time (i.e. years since the baseline visit), air pollution, time-by-air pollution interaction, age, sex, education level, study center, and the interaction terms with time for these four covariates. Fully adjusted models also included terms for all the other pre-selected covariates, indicator of first completion of the cognitive test, and additional significant time-by-covariate interactions (covariates selected for each cognitive test when $p < 0.01$). The indicator of first completion of the cognitive test was used to handle the retest effect (i.e. getting used to the test, remembering the test content, or developing strategies) that may lead to practice-related improvement, and thus misdetection of cognitive decline (Weuve et al., 2015). Details on incremental adjustments are provided in Table S1. The linearity of pollutants' effects was also assessed. Associations are reported as the mean difference in cognitive score change per year and per interquartile range (IQR) increase in PM_{2.5} (1.5 µg/m³) and NO₂ (8.1 µg/m³), and per unit increase in BC (10⁻⁵/m). For all tests, negative coefficients indicate that high air pollution exposure is associated with accelerated cognitive decline.

In sensitivity analyses, we further adjusted our models for body mass index, family income and physical activity. As we excluded many participants due to missing data for covariates (especially the deprivation index, Table S3), we also performed additional analyses after imputing missing data using the fully conditional specification multiple imputation method (Liu and De, 2015). Finally, to evaluate the impact of non-response and drop-out on our results, we performed analyses where we included participants with fewer than 2 measurement points and where we added inverse probability of attrition (IPA) weights (Weuve et al., 2012) to the models. The procedures and results of these analyses are presented in Supplemental Material.

Analyses were performed using SAS version 9.4 and R version 4.0.2. Latent process mixed models were estimated using the R package lcmdm (Proust-Lima et al., 2017).

3. Results

3.1. Participants' characteristics

Among the 6380 participants, the median age (IQR) at enrollment was 73.4 (8.0) years, 62% were women, and 37% had more than 9 years of education (Table 1). Participants were followed for a median duration

Table 1
Characteristics of the whole population at enrollment (n = 6380).

Characteristics	n (%) or median (IQR)
Age (years)	73.4 (8.0)
Women	3922 (61.5)
Study center	
Bordeaux	1469 (23.0)
Dijon	3636 (57.0)
Montpellier	1275 (20.0)
Education	
Primary (<5 years)	2096 (32.9)
Lower secondary (5 – 9 years)	1908 (29.9)
Higher secondary (>9 years)	2376 (37.2)
Smoking habits	
Never	3947 (61.9)
Former or current smoker	2433 (38.1)
Alcohol intake	
None	1291 (20.2)
Moderate	4584 (71.8)
Heavy	505 (7.9)
APOE ε4 carriers	1261 (19.8)
Deprivation index ^a	-0.29 (2.02)
Cognitive performance at baseline	
MMSE (n = 6338)	28 (3)
BVRT (n = 6266)	12 (3)
IST (n. words generated in 30 s, n = 6314)	48 (14)
TMTA (n. correct items/second, n = 5554)	0.5 (0.2)
TMTB (n. correct items/second, n = 5405)	0.2 (0.2)
Follow-up duration (years)	9.1 (7.2)
Air pollution exposure	
PM _{2.5} (µg/m ³)	25.4 (1.5)
NO ₂ (µg/m ³)	36.1 (8.1)
BC (10 ⁻⁵ /m)	2.7 (0.4)

Abbreviations: APOE: apolipoprotein E; BC: black carbon; BVRT: Benton Visual Retention Test; IQR: interquartile range; IST: Isaacs Set Test; MMSE: Mini Mental State Examination; n.: number; PM: particulate matter; TMTA-B: Trail Making Tests A and B

^a Higher score indicates more deprived neighborhood area (scores ranged from -4.19 to 10.75 in our study)

of 9.1 (IQR: 7.2) years. At the baseline visit, the median MMSE score was 28 (IQR: 3) and the median BVRT score was 12 (3). The median IST score was 48 (14) words in 30 s, and the median TMTA and TMTB scores were 0.5 (0.2) and 0.2 (0.2) correct moves/second, respectively. In the 5 years before enrollment, the median (IQR) exposure to pollution was 25.4 (1.5) µg/m³ for PM_{2.5}, 36.1 (8.1) µg/m³ for NO₂, and 2.7 (0.4) × 10⁻⁵/m for BC (Table 1). Excluded participants (n = 2914) were slightly older

Table 2
Differences (95% CI) in cognitive decline associated with air pollution exposure.

	n	PM _{2.5}		NO ₂		BC				
		β ^d	95% CI	β ^d	95% CI	β ^d	95% CI			
Minimally adjusted models^a										
MMSE (standard unit) ^f	6338	-0.0064	-0.0115 ;	-0.0012	-0.0036	-0.0091 ;	0.0019	-0.0027	-0.0170 ;	0.0115
BVRT (standard unit) ^g	6266	-0.0004	-0.0052 ;	0.0046	0.0021	-0.0029 ;	0.0072	0.0009	-0.0111 ;	0.0130
IST (n. words generated in 30 s)	6314	0.0263	-0.0044 ;	0.0570	-0.0033	-0.0362 ;	0.0296	0.0222	-0.0613 ;	0.1056
TMTA (n. correct moves/second)	5554	-0.0004	-0.0010 ;	0.0003	-0.0002	-0.0008 ;	0.0005	0.0008	-0.0009 ;	0.0025
TMTB (n. correct moves/second)	5405	0.0002	-0.0002 ;	0.0006	0.0002	-0.0003 ;	0.0006	0.0007	-0.0004 ;	0.0017
Fully adjusted models^b										
MMSE (standard unit) ^f	6338	-0.0060	-0.0112 ;	-0.0007	-0.0037	-0.0092 ;	0.0019	-0.0028	-0.0175 ;	0.0119
BVRT (standard unit) ^g	6266	-0.0003	-0.0046 ;	0.0041	0.0022	-0.0028 ;	0.0072	0.0010	-0.0082 ;	0.0102
IST (n. words generated in 30 s)	6314	0.0307	-0.0004 ;	0.0618	-0.0022	-0.0355 ;	0.0311	0.0249	-0.0596 ;	0.1093
TMTA (n. correct moves/second)	5554	-0.0004	-0.0010 ;	0.0002	-0.0002	-0.0009 ;	0.0005	0.0008	-0.0009 ;	0.0025
TMTB (n. correct moves/second)	5405	0.0002	-0.0002 ;	0.0006	0.0002	-0.0002 ;	0.0006	0.0007	-0.0004 ;	0.0017

Abbreviations: BC: black carbon; BVRT: Benton Visual Retention Test; IST: Isaacs Set Test; MMSE: Mini Mental State Examination; n.: number; PM: particulate matter; TMTA-B: Trail Making Tests A and B

^a Adjusted for age, sex, education level and study center, and their interactions with time

^b Adjusted also for smoking habits, alcohol intake, apolipoprotein E genotype, contextual deprivation index, indicator of first completion of the test and additional significant time*covariate interactions (MMSE and IST: apolipoprotein E genotype)

^c Coefficients are expressed in the latent process scale that is constrained to follow a Gaussian distribution N(0,1) at baseline

^d β (time*air pollution coefficient) indicates the mean difference in cognitive decline per year and per interquartile range increase in PM_{2.5} (1.5 µg/m³) and NO₂ (8.1 µg/m³), and per one unit increase in BC (10⁻⁵/m)

than the study sample (median age: 74.0, p < 0.0001), and those who underwent baseline cognitive testing (n = 2878) had worse performance in the five cognitive tests (p < 0.0001).

3.2. Air pollution exposure and cognitive decline over time

Exposure to air pollution was not consistently associated with accelerated cognitive decline (Table 2). In the fully adjusted analyses, MMSE performance decline over time was accelerated in participants with higher air pollution exposure (Table 2). However, the association was statistically significant only for PM_{2.5}, with a slightly accelerated decline in the latent process scale: -0.0060 (95% CI: -0.0112; -0.0007) standard units per year for a 1.5 µg/m³ increment in PM_{2.5} exposure. This effect was equivalent to the difference in cognitive decline between individuals 1 year apart in age in our study. For the other cognitive tests, associations were inconsistent in direction, depending on the pollutant considered.

3.3. Sensitivity analyses

Additional adjustment on body mass index, household income and physical activity at baseline did not change the results of our primary analyses (Table S2). After imputation of missing data for covariates, coefficients for the associations were similar for PM_{2.5} and NO₂, but the association between PM_{2.5} and MMSE performance decline was attenuated and no longer significant (Table S4). There were variations in associations' direction for BC, but all remained non-significant (Table S4). Attrition varied slightly depending on the cognitive test considered (Table S5). However, there was no significant change in the results after IPA weighting (Table S6): all association coefficients were very similar and the association between PM_{2.5} and MMSE performance decline remained significant. The only notable change was for PM_{2.5} effect on IST performance decline, where the association became significant

4. Discussion

By using cognitive function data from a large prospective cohort of older adults in France, we found that higher exposure to PM_{2.5} was associated with a slightly accelerated decline in global cognition, but not in the specific cognitive domains under study, during the 12-year follow-up. This accelerated decline was equivalent to 1 year of aging in our

study population. Conversely, for exposure to NO₂ and BC, two pollutants for which emissions are mainly traffic-related, we did not observe any significant association with cognitive decline.

Our results are consistent with those reported in previous epidemiological studies, suggesting an adverse association between exposure to PM_{2.5} and decline in global cognition in middle-aged and older adults (Cacciottolo et al., 2017; Weuve et al., 2012; Kulick et al., 2020; Wang et al., 2020). In the Nurses' Health Study (Weuve et al., 2012), a 10 µg/m³ increase in PM_{2.5} was associated with a cognitive decline equivalent to aging by approximately 2 years. Similarly, in the Washington Heights/Inwood Community Aging Project (WHICAP) study (Kulick et al., 2020), one IQR increment in PM_{2.5} (4.84 µg/m³) was associated with accelerated decline in global cognition. In the Women's Health Initiative Memory Study, in which a binary definition of cognitive decline was used, the risk of decline was increased by 81% in people exposed to PM_{2.5} levels that exceeded the US Environmental Protection Agency standards (>12 µg/m³) (Cacciottolo et al., 2017). Finally, in China (Wang et al., 2020), where PM_{2.5} exposure is higher (median exposure: 50.1 (IQR: 19.5) µg/m³), the risk of poor cognitive function (defined with a non-standardized MMSE score cut-off of 18) increased by 5.1% for each 10 µg/m³ increase. Three studies did not find any significant effect of PM_{2.5}, but their short follow-up duration (4–5 years) may have precluded the detection of cognitive decline (Loop et al., 2013; Tonne et al., 2014; Cleary et al., 2018). The effect size we observed in our study reflects a rather minor clinical change in cognitive performance over time, despite slightly higher air pollution levels in our study compared with the literature, except for the study in China. However, comparison with the effects observed in other studies on cognitive decline remains difficult due to differences in the cognitive tests employed and in the definition of cognitive decline. Moreover, PM_{2.5} exposure was less heterogeneous in our population, which might be related to the homogeneity in the residence place environment (urban/suburban). Other studies in European cities also reported small variability in PM_{2.5} exposure (Raaschou-Nielsen et al., 2013).

The small heterogeneity in PM_{2.5} exposure levels observed in our cohort did not prevent the detection of an effect of PM_{2.5} on global cognition, but may explain the absence of any significant association with specific cognitive domains. Yet, some cognitive functions are affected earlier during aging. For instance, decline in episodic memory has been observed in patients with mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease, while other cognitive functions remain stable (Collie and Maruff, 2000). The PAQUID study found that other cognitive functions, such as visuo-spatial memory and semantic memory, also decline before the onset of dementia (Amieva et al., 2005; Amieva et al., 2008). Therefore, several studies identified associations between PM_{2.5} exposure and decline in different cognitive functions. In the WHICAP study, PM_{2.5} exposure was associated with accelerated cognitive decline in memory, language and executive functions (Kulick et al., 2020). Accelerated decline in memory related to PM_{2.5} exposure was also found in the Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging and in the Women's Health Initiative Memory Study (Younan et al., 2020; Petkus et al., 2020). In these studies with significant associations, PM_{2.5} exposure was more variable in the populations (Weuve et al., 2012; Kulick et al., 2020; Wang et al., 2020; Younan et al., 2020), which could explain the discrepancy with our findings. Moreover, attrition bias could be particularly marked for tests assessing specific cognitive domains because participants experiencing cognitive difficulties may refuse to undergo an extensive cognitive assessment, besides the MMSE. Indeed, the median MMSE score at the last follow-up was lower in participants who did not do the BVRT than in those who did it during the same visit (25 vs 28). However, this hypothesis was not confirmed by our sensitivity analyses to account for attrition bias.

Literature data on the effect of PM_{2.5} exposure on dementia risk are more consistent. Most studies reported an increased dementia risk for people exposed to higher PM_{2.5} levels (Peters et al., 2019), whatever the study design (active or passive dementia diagnosis using health

administrative databases). Experimental studies support the hypothesis that PM could be particularly harmful in the central nervous system. Overall, air pollutants can affect the central nervous system remotely, through systemic inflammation (Block and Calderón-Garcidueñas, 2009; Block et al., 2012; Genc et al., 2012). Because of their size and the related physical properties, small and ultrafine particles can reach the brain through the systemic circulation or through olfactory or sensory neuronal pathways, adding direct neurotoxicity to their systemic effects (Block and Calderón-Garcidueñas, 2009; Block et al., 2012; Heusinkveld et al., 2016). In addition, they can act as carrier of toxic compounds adsorbed on their surface, and deliver them to the brain (Block and Calderón-Garcidueñas, 2009; Genc et al., 2012).

Evidence regarding the effect of NO₂ and BC on cognitive decline is lacking. A limited number of studies evaluated the association between NO₂ or nitrogen oxides (NO_x) and cognitive decline in older adults. The analysis of the UK Biobank cohort did not find any evidence of an effect of NO_x or NO₂ exposure on decline in several cognitive domains (reasoning, memory, and reaction time) between two time points of cognitive evaluation (Cullen et al., 2018). A study in Sweden, where NO_x levels are rather low and lower than what estimated for our population, did not show any significant association between NO_x exposure and episodic memory decline (Oudin et al., 2017). Conversely, in the WHICAP study, where NO₂ exposure was higher than in our study (mean: 31.88 ppb), worse decline in both global cognition and specific functions was observed in participants living in areas with higher NO₂ levels (Kulick et al., 2020). Evidence on BC and cognitive decline is even scarcer, but one study on Puerto Rican older adults in Greater Boston found consistent associations between BC exposure and accelerated decline in several cognitive domains, such as memory, visuo-spatial memory and executive functions/verbal fluency (Wurth et al., 2018).

The heterogeneity observed in the literature can also be related to the diversity of air pollution exposures. For instance, PM chemical composition can vary in function of the emission source, and consequently also its toxicity. Therefore, PM effects on the central nervous system can be of different magnitude even for similar levels of exposure, if only PM mass and not composition is evaluated, as done in most studies. Another reason for the result heterogeneity could be that co-exposure to multiple pollutants is usually not considered, although people are generally exposed to a mixture of different pollutants.

The present study has many strengths. Data were from a large cohort (the Three-City study) with a substantial follow-up duration (12 years). The regular assessment of cognitive performance by trained psychologists, using different and complementary cognitive tests, ensured a qualitative evaluation of both global cognition and specific cognitive functions over time. The participants' exposure could be estimated at their residential address using fine-scale LUR models with good performance. When modeling cognitive decline, time-by-covariate interactions were taken into account. As highlighted previously (Power et al., 2016), it is important to add these terms when covariates can influence cognitive decline.

Some limitations of our study should also be considered. Selection bias cannot be ruled out because people excluded from the analysis had worse cognitive test performance at baseline. Moreover, sensitivity analyses after multiple imputation did not corroborate the statistical significance of our main result. Therefore, we cannot exclude that our main result might be biased because of selection at inclusion in the study. How selection could have influenced that result is difficult to determine: we probably excluded mainly individuals from deprived neighborhoods but we cannot predict if deprived neighborhoods were more or less exposed to air pollution. However, despite attenuation of the effect after imputation, the direction of the association remained the same. On the contrary, sensitivity analyses accounting for attrition bias did not invalidate the significant association found in the main analyses between PM_{2.5} and MMSE performance decline.

As no information on anterior address(es) was available, the 5 years before the baseline visit was defined as the exposure window.

Participants who had moved during the 5 years before the baseline visit were excluded, and the others had a stable residence because they had lived at their baseline address for 27 years, on average. Therefore, older exposures should be correlated with our exposure window. However, we cannot be sure that exposure to the three pollutants did not change during the follow-up, as we had not enough data on residence change after the baseline visit. This could have led to information bias via differential exposure misclassification, especially if participants moved to care homes because of worsened cognitive health. As NO₂ and BC are related to traffic, their levels could be more variable in an urban environment; if someone move away from a traffic area for instance. Thus, differential exposure misclassification related to change in residence could have been more pronounced for NO₂ and BC, but it remains difficult for us to predict in what direction it could have influenced our results. Combined with the lower performance of the NO₂ and BC LUR models, which could have resulted in non-differential misclassification and therefore associations tending towards the null, this could partly explain our weaker results for these two pollutants.

Finally, the back extrapolation could have led to exposure misclassification for our exposure period, because extrapolation coefficients were available at the regional level but not at the individual level. However, it is likely that misclassification would be non-differential, leading estimations toward the null.

5. Conclusions

This study in a French cohort of older adults showed that exposure to PM_{2.5}, but not to NO₂ and BC, may be associated with accelerated decline in global cognition, but not in specific cognitive domains. This study adds to a growing literature on PM_{2.5} potential effects on cognition, but more research is needed on other ambient air pollutants.

CRedit authorship contribution statement

Jeanne Duchesne: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Writing – original draft. **Laure-Anne Gutierrez:** Methodology, Writing – review & editing. **Isabelle Carrière:** Methodology, Writing – review & editing. **Thibault Mura:** Methodology, Writing – review & editing. **Jie Chen:** Methodology, Writing – review & editing. **Danielle Vienneau:** Methodology, Writing – review & editing. **Kees de Hoogh:** Methodology, Writing – review & editing. **Catherine Helmer:** Investigation, Writing – review & editing. **Bénédicte Jacquemin:** Funding acquisition, Investigation, Methodology, Writing – review & editing. **Claudine Berr:** Conceptualization, Funding acquisition, Investigation, Writing – review & editing, Supervision. **Marion Mortamais:** Conceptualization, Funding acquisition, Writing – review & editing, Supervision.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgement

We thank Elisabetta Andermarcher for English editing.

Study funding

Jeanne Duchesne is supported by a grant from the Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (The French National Research Program for Environmental and Occupational Health of ANSES [2019/1/116]).

The 3C Study is carried out under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM),

Victor-Segalen Bordeaux-2 University, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale supported the preparation and initiation of the study. The study was also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés; the Direction Générale de la Santé; MGEN; the Institut de la Longévité; the Agence Nationale de la Recherche ANR PNRA 2006 (0601-01) and Longvie 2007 (LVIE-003-01); the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé; the Regional Governments of Aquitaine, Bourgogne, and Languedoc-Roussillon; the Ministry of Research-INSERM Programme Cohorts and collection of biological material; the Fondation Plan Alzheimer (FCS 2009–2012); the Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA); Novartis; and the Fondation de France (Allocation Postdoctorale n°engagement 00089836).

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107118>.

References

- 3C Study Group, 2003. Vascular Factors and Risk of Dementia: Design of the Three-City Study and Baseline Characteristics of the Study Population. *Neuroepidemiology*. 22 (6), 316–325. doi: 10.1159/000072920.
- Amieva, H., Jacqmin-Gadda, H., Orgogozo, J.M., et al., 2005. The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study. *Brain*. 128 (5), 1093–1101. <https://doi.org/10.1093/brain/awh451>.
- Amieva, H., Gaestel, Y., Dartigues, J.F., 2006. The multiple-choice formats (forms F and G) of the Benton Visual Retention Test as a tool to detect age-related memory changes in population-based studies and clinical settings. *Nat. Protoc.* 1 (4), 1936–1938. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.302>.
- Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., et al., 2008. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann. Neurol.* 64 (5), 492–498. <https://doi.org/10.1002/ana.21509>.
- Block, M.L., Calderón-Garcidueñas, L., 2009. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci.* 32 (9), 506–516. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.05.009>.
- Block, M.L., Elder, A., Auten, R.L., et al., 2012. The outdoor air pollution and brain health workshop. *Neurotoxicology*. 33 (5), 972–984. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2012.08.014>.
- Bowie, C.R., Harvey, P.D., 2006. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat. Protoc.* 1 (5), 2277–2281. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.390>.
- Brandt, J., Silver, J.D., Frohn, L.M., et al., 2012. An integrated model study for Europe and North America using the Danish Eulerian Hemispheric Model with focus on intercontinental transport of air pollution. *Atmos. Environ.* 53, 156–176. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2012.01.011>.
- Brunekreef, B., Holgate, S.T., 2002. Air pollution and health. *Lancet* 360 (9341), 1233–1242. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11274-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11274-8).
- Cacciottolo, M., Wang, X., Driscoll, I., et al., 2017. Particulate Air Pollutants, APOE Alleles and Their Contributions to Cognitive Impairment in Older Women and to Amyloidogenesis in Experimental Models. *Transl. Psychiatry* 7 (1), e1022. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.280>.
- Cleary, E.G., Cifuentes, M., Grinstein, G., Brugge, D., Shea, T.B., 2018. Association of Low-Level Ozone with Cognitive Decline in Older Adults. *J. Alzheimers Dis.* 61 (1), 67–78. <https://doi.org/10.3233/JAD-170658>.
- Collie, A., Maruff, P., 2000. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 24 (3), 365–374. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00012-9](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00012-9).
- Commenges, D., Jacqmin-Gadda, H., 2015. *Modèles biostatistiques pour l'épidémiologie*. De Boeck Supérieur.
- Cullen, B., Newby, D., Lee, D., et al., 2018. Cross-sectional and longitudinal analyses of outdoor air pollution exposure and cognitive function in UK Biobank. *Sci. Rep.* 8 (1), 12089. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30568-6>.
- de Hoogh, K., Chen, J., Gulliver, J., et al., 2018. Spatial PM_{2.5}, NO₂, O₃ and BC Models for Western Europe – Evaluation of Spatiotemporal Stability. *Environ. Int.* 120, 81–92. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.07.036>.
- Delgado-Saborit, J.M., Guercio, V., Gowers, A.M., Shaddick, G., Fox, N.C., Love, S., 2021. A critical review of the epidemiological evidence of effects of air pollution on dementia, cognitive function and cognitive decline in adult population. *Sci. Total Environ.* 757, 143734. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143734>.
- Eeftens, M., Tsai, M.Y., Ampe, C., et al., 2012. Spatial variation of PM_{2.5}, PM₁₀, PM_{2.5} absorbance and PM coarse concentrations between and within 20 European study areas and the relationship with NO₂ – Results of the ESCAPE project. *Atmos. Environ.* 62, 303–317. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2012.08.038>.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini Mental State". A practical approach for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12 (3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
- Genc, S., Zadeoglulari, Z., Fuss, S.H., Genc, K., 2012. The Adverse Effects of Air Pollution on the Nervous System. *J. Toxicol.* 2012, 1–23. <https://doi.org/10.1155/2012/782462>.

- Grande, G., Ljungman, P.L.S., Eneroth, K., Bellander, T., Rizzuto, D., 2020. Association Between Cardiovascular Disease and Long-term Exposure to Air Pollution With the Risk of Dementia. *JAMA Neurol.* <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4914>.
- Heusinkveld, H.J., Wahle, T., Campbell, A., et al., 2016. Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles. *NeuroToxicology*. 56, 94–106. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.07.007>.
- Inness, A., Baier, F., Benedetti, A., et al., 2013. The MACC reanalysis: an 8 yr data set of atmospheric composition. *Atmospheric Chem. Phys.* 13 (8), 4073–4109. <https://doi.org/10.5194/acp-13-4073-2013>.
- Isaacs, B., Kenne, A.T., 1973. The set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br. J. Psychiatry* 123 (575), 467–470. <https://doi.org/10.1192/bjp.123.4.467>.
- Kulick, E.R., Wellenius, G.A., Boehme, A.K., et al., 2020. Long-Term Exposure to Air Pollution and Trajectories of Cognitive Decline Among Older Adults. *Neurology*. 94 (17), e1782–e1792. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009314>.
- Letellier, N., Gutierrez, L.A., Carrière, I., et al., 2018. Sex-specific association between neighborhood characteristics and dementia: The Three-City cohort. *Alzheimers Dement.* 14 (4), 473–482. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.015>.
- Liu, Y., De, A., 2015. Multiple Imputation by Fully Conditional Specification for Dealing with Missing Data in a Large Epidemiologic Study. *Int. J. Stat. Med. Res.* 4 (3), 287–295. <https://doi.org/10.6000/1929-6029.2015.04.03.7>.
- Loop, M.S., Kent, S.T., Al-Hamdan, M.Z., et al., 2013. Fine Particulate Matter and Incident Cognitive Impairment in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Cohort. *Oreja-Guevara C, ed. PLOS One* 8 (9), e75001. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075001>.
- Mortamais, M., Gutierrez, L.A., de Hoogh, K., et al., 2021. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of dementia: Results of the prospective Three-City Study. *Environ Int.* 148, 106376. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106376>.
- Oudin, A., Forsberg, B., Adolfsson, A.N., et al., 2016. Traffic-Related Air Pollution and Dementia Incidence in Northern Sweden: A Longitudinal Study. *Environ. Health Perspect.* 124 (3), 306–312. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408322>.
- Oudin, A., Forsberg, B., Lind, N., et al., 2017. Is Long-term Exposure to Air Pollution Associated with Episodic Memory? A Longitudinal Study from Northern Sweden. *Sci. Rep.* 7 (1), 12789. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13048-1>.
- Oudin, A., Segersson, D., Adolfsson, R., Forsberg, B., 2018. Association Between Air Pollution from Residential Wood Burning and Dementia Incidence in a Longitudinal Study in Northern Sweden. *Larcombe A, ed. PLOS One* 13 (6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198283>.
- Peters R, Ee N, Peters J, Booth A, Mudway I, Anstey KJ. Air Pollution and Dementia: A Systematic Review. *Anstey K, Peters R, eds. J. Alzheimers Dis.* 2019;70(s1):S145-S163. doi: 10.3233/JAD-180631.
- Petkus, A.J., Younan, D., Widaman, K., et al., 2020. Exposure to Fine Particulate Matter and Temporal Dynamics of Episodic Memory and Depressive Symptoms in Older Women. *Environ. Int.* 135, 105196. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105196>.
- Power, M.C., Adar, S.D., Yanosky, J.D., Weuve, J., 2016. Exposure to Air Pollution as a Potential Contributor to Cognitive Function, Cognitive Decline, Brain Imaging, and Dementia: A Systematic Review of Epidemiologic Research. *NeuroToxicology*. 56, 235–253. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.06.004>.
- Proust-Lima, C., Dartigues, J.F., Jacqmin-Gadda, H., 2011. Misuse of the Linear Mixed Model When Evaluating Risk Factors of Cognitive Decline. *Am. J. Epidemiol.* 174 (9), 1077–1088. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr243>.
- Proust-Lima, C., Philipps, V., Liqueur, B., 2017. Estimation of Extended Mixed Models Using Latent Classes and Latent Processes: The R Package lcmdm. *J. Stat. Softw.* 78 (2) <https://doi.org/10.18637/jss.v078.i02>.
- Raaschou-Nielsen, O., Andersen, Z.J., Beelen, R., et al., 2013. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol.* 14 (9), 813–822. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70279-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70279-1).
- Tonne, C., Elbaz, A., Beevers, S., Singh-Manoux, A., 2014. Traffic-Related Air Pollution in Relation to Cognitive Function in Older Adults. *Epidemiology*. 25 (5), 674–681. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000144>.
- Wang, J., Li, T., Lv, Y., et al., 2020. Fine Particulate Matter and Poor Cognitive Function among Chinese Older Adults: Evidence from a Community-Based, 12-Year Prospective Cohort Study. *Environ. Health Perspect.* 128 (6), 067013. <https://doi.org/10.1289/EHP5304>.
- Weuve, J., Tchetgen Tchetgen, E.J., Glymour, M.M., et al., 2012. Accounting for Bias Due to Selective Attrition: The Example of Smoking and Cognitive Decline. *Epidemiology*. 23 (1), 119–128. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318230e861>.
- Weuve, J., Puett, R.C., Schwartz, J., Yanosky, J.D., Laden, F., Grodstein, F., 2012. Exposure to Particulate Air Pollution and Cognitive Decline in Older Women. *Arch Intern. Med.* 172 (3), 9.
- Weuve, J., Proust-Lima, C., Power, M.C., et al., 2015. Guidelines for reporting methodological challenges and evaluating potential bias in dementia research. *Alzheimers Dement.* 11 (9), 1098–1109. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.06.1885>.
- Wurth, R., Kioumourtzoglou, M.A., Tucker, K.L., Griffith, J., Manjourides, J., Suh, H., 2018. Fine particle sources and cognitive function in an older Puerto Rican cohort in Greater Boston. *Environ. Epidemiol.* 2 (3), e022. <https://doi.org/10.1097/EE9.0000000000000022>.
- Younan, D., Petkus, A.J., Widaman, K.F., et al., 2020. Particulate matter and episodic memory decline mediated by early neuroanatomic biomarkers of Alzheimer's disease. *Brain*. 143 (1), 289–302. <https://doi.org/10.1093/brain/awz348>.

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Exposure to ambient air pollution and cognitive decline: results of the prospective Three-City cohort study

Jeanne Duchesne^a, Laure-Anne Gutierrez^a, Isabelle Carrière^a, Thibault Mura^a, Jie Chen^b, Danielle Vienneau^{c,d}, Kees de Hoogh^{c,d}, Catherine Helmer^e, Bénédicte Jacquemin^f, Claudine Berr^a, Marion Mortamais^a

^aInstitute for Neurosciences of Montpellier INM, Univ Montpellier, Inserm, Montpellier, France

^bInstitute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Utrecht University, 3584 CM Utrecht, the Netherlands

^cSwiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland

^dUniversity of Basel, Basel, Switzerland

^eINSERM, Univ Bordeaux, Bordeaux Population Health Research Center, UMR 1219, Bordeaux, France

^fINSERM, Univ Rennes, EHESP, Irset Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail, UMR-S 1085, Rennes, France

Contents

Incremental adjustment.....	2
Additional adjustment for body mass index, household income and physical activity.....	4
Multiple imputation analyses.....	5
Inverse probability of attrition weighting analyses	7

Incremental adjustment

We conducted the following successive adjustments:

- Model 1: age, sex, time-by-covariate interactions
- Model 2: + study centers, time-by-covariate interactions
- Model 3: + education level, time-by-covariate interactions
- Model 4: + APOE genotype, smoking habits, alcohol intake, time-by-covariate interactions
- Model 5: + contextual deprivation index, time-by-covariate interactions

The results are presented in Table S1.

Table S1. Differences (95% CI) in cognitive decline associated with air pollution exposure: models with incremental adjustment

	n	PM _{2.5}			NO ₂			BC		
		β ^b	95% CI		β ^b	95% CI		β ^b	95% CI	
MMSE (standard unit)^a	6338									
Model 1		-0.0213	-0.0261 ;	-0.0164 *	0.0308	0.0268 ;	0.0349 *	0.0080	-0.0052 ;	0.0213
Model 2		-0.0053	-0.0105 ;	-0.00002	-0.0037	-0.0094 ;	0.0020	0.0001	-0.0157 ;	0.0159
Model 3		-0.0060	-0.0113 ;	-0.0008 *	-0.0035	-0.0087 ;	0.0018	-0.0022	-0.0148 ;	0.0103
Model 4		-0.0060	-0.0112 ;	-0.0007 *	-0.0036	-0.0089 ;	0.0016	-0.0028	-0.0153 ;	0.0097
Model 5		-0.0060	-0.0112 ;	-0.0007 *	-0.0037	-0.0092 ;	0.0019	-0.0028	-0.0175 ;	0.0119
BVRT (standard unit)^a	6266									
Model 1		0.0051	0.0010 ;	0.0092 *	-0.0107	-0.0141 ;	-0.0072 *	0.0009	-0.0100 ;	0.0118
Model 2		-0.0004	-0.0049 ;	0.0042	0.0021	-0.0029 ;	0.0072	0.0008	-0.0086 ;	0.0102
Model 3		-0.0003	-0.0055 ;	0.0049	0.0022	-0.0029 ;	0.0072	0.0010	0.0091 ;	0.0110 *
Model 4		-0.0003	-0.0051 ;	0.0045	0.0022	-0.0031 ;	0.0074	0.0010	-0.0195 ;	0.0214
Model 5		-0.0003	-0.0046 ;	0.0041	0.0022	-0.0028 ;	0.0072	0.0010	-0.0082 ;	0.0102
IST (n. words generated in 30 seconds)	6314									
Model 1		-0.0889	-0.1167 ;	-0.0610 *	0.1224	0.0988 ;	0.1461 *	0.2600	0.1848 ;	0.3351 *
Model 2		0.0280	-0.0031 ;	0.0591	-0.0016	-0.0350 ;	0.0318	0.0219	-0.0625 ;	0.1062
Model 3		0.0307	-0.0005 ;	0.0618	-0.0009	-0.0343 ;	0.0325	0.0298	-0.0549 ;	0.1144
Model 4		0.0307	-0.0004 ;	0.0618	-0.0022	-0.0355 ;	0.0311	0.0249	-0.0596 ;	0.1093
Model 5		0.0307	-0.0004 ;	0.0618	-0.0022	-0.0355 ;	0.0311	0.0249	-0.0596 ;	0.1093
TMTA (n. correct moves/second)	5554									
Model 1		-0.0004	-0.0010 ;	0.0001	-0.0013	-0.0017 ;	-0.0008	0.0041	0.0026 ;	0.0056
Model 2		-0.0003	-0.0010 ;	0.0003	-0.0002	-0.0009 ;	0.0005	0.0010	-0.0007 ;	0.0027
Model 3		-0.0004	-0.0010 ;	0.0002	-0.0002	-0.0008 ;	0.0005	0.0008	-0.0009 ;	0.0025
Model 4		-0.0004	-0.0010 ;	0.0002	-0.0002	-0.0008 ;	0.0005	0.0008	-0.0009 ;	0.0025
Model 5		-0.0004	-0.0010 ;	0.0002	-0.0002	-0.0009 ;	0.0005	0.0008	-0.0009 ;	0.0025
TMTB (n. correct moves/second)	5405									
Model 1		0.00003	-0.0003 ;	0.0004	0.0005	0.0002 ;	0.0008	-0.0002	-0.0011 ;	0.0008
Model 2		0.0001	-0.0002 ;	0.0005	0.0002	-0.0003 ;	0.0006	0.0005	-0.0005 ;	0.0016
Model 3		0.0002	-0.0002 ;	0.0006	0.0002	-0.0002 ;	0.0006	0.0007	-0.0004 ;	0.0017
Model 4		0.0002	-0.0002 ;	0.0006	0.0002	-0.0003 ;	0.0006	0.0007	-0.0004 ;	0.0017
Model 5		0.0002	-0.0002 ;	0.0006	0.0002	-0.0002 ;	0.0006	0.0007	-0.0004 ;	0.0017

Abbreviations: BC: black carbon; BVRT: Benton Visual Retention Test; IST: Isaacs Set Test; MMSE: Mini Mental State Examination; n.: number; PM: particulate matter; TMTA-B: Trail Making Tests A and B

^a Coefficients are expressed in the latent process scale that is constrained to follow a Gaussian distribution N(0,1) at baseline

^b β (time*air pollution coefficient) indicates the mean difference in cognitive decline per year and per interquartile range increase in PM_{2.5} (1.5 μg/m³) and NO₂ (8.1 μg/m³), and per one unit increase in BC (10⁻⁵/m)

*p < 0.05

Additional adjustment for body mass index, household income and physical activity

The models from the primary analyses were further adjusted for body mass index at baseline (continuous variable), monthly household income at baseline (<750, 750-1500, 1500-2300 and >2300 euros), physical activity at baseline (performing some sport regularly or having at least three hours of leisure or household activity per month, yes/no), and the corresponding time-by-covariate interactions. The results are presented in Table S2.

Table S2. Differences (95% CI) in cognitive decline associated with air pollution exposure with additional adjustment for body mass index, household income and physical activity

	n	PM _{2.5}		NO ₂		BC	
		β ^b	95% CI	β ^b	95% CI	β ^b	95% CI
MMSE (standard unit) ^a	5562	-0.0063	-0.0119 ; -0.0007 *	-0.0032	-0.0090 ; 0.0025	-0.0007	-0.0188 ; 0.0174
BVRT (standard unit) ^a	5516	-0.0010	-0.0061 ; 0.0041	0.0001	-0.0052 ; 0.0054	-0.0050	-0.0188 ; 0.0088
IST (n. words generated in 30 seconds)	5542	0.0323	-0.0007 ; 0.0653	-0.0030	-0.0384 ; 0.0323	0.0332	-0.0567 ; 0.1232
TMTA (n. correct moves/second)	4920	-0.0004	-0.0011 ; 0.0003	-0.0001	-0.0008 ; 0.0006	0.0008	-0.0010 ; 0.0027
TMTB (n. correct moves/second)	4802	0.0002	-0.0002 ; 0.0006	0.0001	-0.0003 ; 0.0006	0.0008	-0.0004 ; 0.0020

Abbreviations: BC: black carbon; BVRT: Benton Visual Retention Test; IST: Isaacs Set Test; MMSE: Mini Mental State Examination; n.: number; PM: particulate matter; TMTA-B: Trail Making Tests A and B.

Models adjusted for age, sex, education level and study center, smoking habits, alcohol intake, apolipoprotein E genotype, contextual deprivation index, indicator of first completion of the test, body mass index, household income, physical activity and time-by-covariate interactions.

^a Coefficients are expressed in the latent process scale that is constrained to follow a Gaussian distribution N(0,1) at baseline.

^b β (time*air pollution coefficient) indicates the mean difference in cognitive decline per year and per interquartile range increase in PM_{2.5} (1.5 µg/m³) and NO₂ (8.1 µg/m³), and per one unit increase in BC (10⁻⁵/m).

*p < 0.05

Multiple imputation analyses

The covariates that presented missing data in our sample are shown in Table S3. The dataset had an arbitrary missing pattern.

Table S3. Missing data for covariates

	n missing
Education level	3
APOE genotype	362
Deprivation index	582
Alcohol intake	122
Smoking habits	3

We assumed that data were missing at random. To impute missing values for education level, APOE genotype, deprivation index, alcohol intake, and smoking habits, we used the fully conditional specification (FCS) method with the proc MI in SAS (Liu & De, 2015).

For the multiple imputation process, we selected several predictive covariates:

- All the variables included in our primary analyses, including the exposure and the outcome, as recommended for multiple imputation (White et al., 2011): cognitive performance at baseline for the 5 cognitive tests, air pollution exposure at baseline for the 3 pollutants, age, sex, study center, education level, APOE genotype, alcohol intake, smoking habits and deprivation index;
- Other covariates: occupation (housewife, blue collar, white collar, other), monthly household income (<750, 750-1500, 1500-2300 and >2300 euros), family status (married, divorced/celibate, widow/widower), history of cardiovascular pathology, respiratory pathology, diabetes, systolic and diastolic blood pressure, hypercholesterolemia, body mass index, depressive symptoms and number of food intakes.

Table S4 presents the results from the fully adjusted latent process mixed models and linear mixed models with imputed missing data.

References:

Liu, Yang, and Anindya De. 2015. "Multiple Imputation by Fully Conditional Specification for Dealing with Missing Data in a Large Epidemiologic Study." *International Journal of Statistics in Medical Research* 4 (3): 287–95. <https://doi.org/10.6000/1929-6029.2015.04.03.7>

White, Ian R., Patrick Royston, and Angela M. Wood. 2011. "Multiple Imputation Using Chained Equations: Issues and Guidance for Practice." *Statistics in Medicine* 30 (4): 377–99. <https://doi.org/10.1002/sim.4067>.

Table S4. Fully adjusted^a differences (95% CI) in cognitive decline associated with air pollution exposure after multiple imputation of missing data for covariates

	n	PM _{2.5}		NO ₂		BC	
		β^c	95% CI	β^c	95% CI	β^c	95% CI
MMSE (standard unit) ^b	7378	-0.0033	-0.0081 ; 0.0015	-0.0023	-0.0071 ; 0.0025	0.0008	-0.0123 ; 0.0139
BVRT (standard unit) ^b	7285	-0.0008	-0.0053 ; 0.0037	0.0011	-0.0032 ; 0.0054	-0.0019	-0.0127 ; 0.0088
IST (n. words generated in 30 seconds)	7347	0.0260	-0.0022 ; 0.0542	-0.0053	-0.0337 ; 0.0231	0.0172	-0.0551 ; 0.0894
TMTA (n. correct moves/second)	6431	-0.0005	-0.0011 ; 0.0000	-0.0004	-0.0010 ; 0.0002	-0.0001	-0.0015 ; 0.0014
TMTB (n. correct moves/second)	6244	0.0002	-0.0002 ; 0.0005	0.0003	-0.0001 ; 0.0006	0.0009	-0.0001 ; 0.0018

Abbreviations: BC: black carbon; BVRT: Benton Visual Retention Test; IST: Isaacs Set Test; MMSE: Mini Mental State Examination; n.: number; PM: particulate matter; TMTA-B: Trail Making Tests A and B

^a Adjusted for age, sex, education level, study center, contextual deprivation index, apolipoprotein E genotype, indicator of first completion of the test and time*covariate interactions (for all cognitive tests: age, sex, education level, study center; additional significant interaction for MMSE and IST: apolipoprotein E genotype)

^b Coefficients are expressed in the latent process scale that is constrained to follow a Gaussian distribution N(0,1) at baseline

^c β (time*air pollution coefficient) indicates the mean difference in cognitive decline per year and per interquartile range increase in PM_{2.5} (1.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) and NO₂ (8.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), and per one unit increase in BC (10⁻⁵/m)

Inverse probability of attrition weighting analyses

We performed sensitivity analyses to account for attrition bias. In these analyses, participants with fewer than 2 measurement points were also included (Figure S1), and we used the same models to evaluate air pollution's effects on cognitive decline as in our primary analyses but weighted with inverse probability of attrition (IPA) weights.

We used the methods described in *Weuve et al., 2012* to calculate the IPA weights, but without distinction between death and loss to follow-up for other causes as we were not able to distinguish between the two with our data.

Briefly, we first calculated for each follow-up visit and each participant the probability of being uncensored at that visit (i.e., still alive and present in the study at that visit), conditional on being uncensored at the previous visit. To calculate these probabilities, we used logistic regression models including the following covariates: cognitive test performance at the previous visit, air pollution exposure, age, sex, study center, education level, APOE genotype, alcohol intake, smoking habits, deprivation index, occupation (housewife, blue collar, white collar, other), monthly household income (<750, 750-1500, 1500-2300 and >2300 euros), family status (married, divorced/celebrate, widow/widower), history of cardiovascular pathology, respiratory pathology, diabetes, systolic and diastolic blood pressure, hypercholesterolemia, body mass index, depressive symptoms and number of food intakes (all the covariates measured at baseline, except for cognitive performance for which we used the most recent prior value). We used the inverse of the cumulative probability of being uncensored up to a given follow-up visit to calculate nonstabilized weight for each follow-up visit and participant.

Secondly, we stabilized these weights by multiplying them by the cumulative conditional probability of being uncensored up to a follow-up visit, given a subset of baseline covariates (air pollution exposure, age, sex, study center, education level, APOE genotype, alcohol intake, smoking habits, deprivation index).

Results of these analyses are presented in Table S5.

Reference:

Weuve, Jennifer, Eric J. Tchetgen Tchetgen, M. Maria Glymour, Todd L. Beck, Neelum T. Aggarwal, Robert S. Wilson, Denis A. Evans, and Carlos F. Mendes de Leon. 2012. "Accounting for Bias Due to Selective Attrition: The Example of Smoking and Cognitive Decline." *Epidemiology* 23 (1): 119–28. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318230e861>

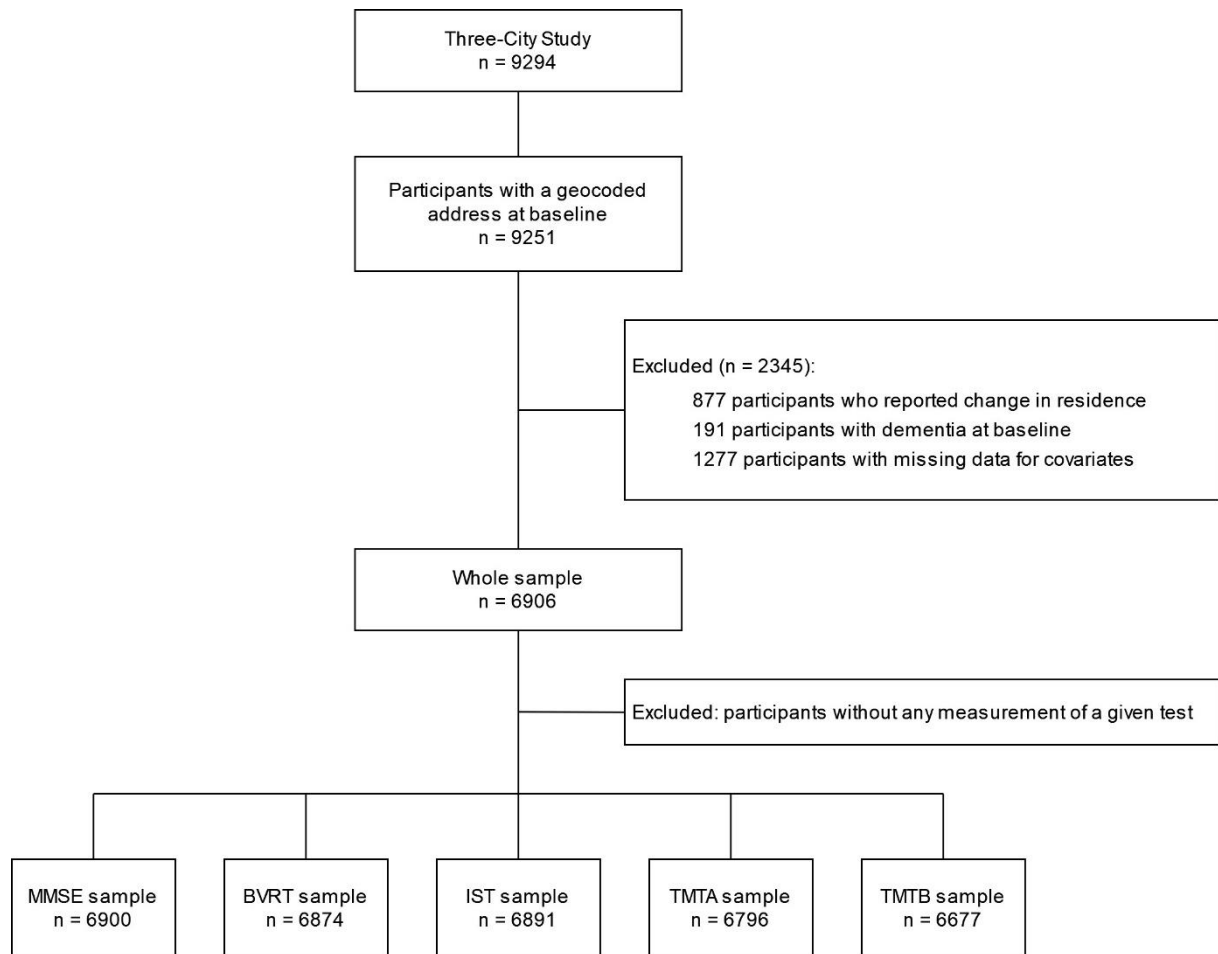


Figure S1. Flowchart for the selection of the final analytical samples for the inverse probability of attrition weighting analyses

Table S5. Description of attrition in the study population

Status at a given follow-up visit	Baseline visit	FU1	FU2	FU3	FU4	FU5	Attrition at the last follow-up ^a
MMSE							
Still in the study	6900	6348	5752	4630	3742	2698	
Loss-to-follow-up	-	552	596	1122	888	1044	60.90%
BVRT							
Still in the study	6874	6299	5680	4518	3573	2558	
Loss-to-follow-up	-	575	619	1162	945	1015	62.79%
IST							
Still in the study	6891	6333	5727	4578	3672	2665	
Loss-to-follow-up	-	558	606	1149	906	1007	61.33%
TMTA							
Still in the study	6796		5586	4419	3488	2203	
Loss-to-follow-up	-		1210	1167	931	1285	67.58%
TMTB							
Still in the study	6677		5490	4337	3404	2347	
Loss-to-follow-up	-		1187	1153	933	1057	64.85%

Abbreviations: BVRT: Benton Visual Retention Test; FU1-5: follow-up visits 1 to 5 (at 2, 4, 7, 10 and 12 years after the baseline visit respectively); IST: Isaacs Set Test; MMSE: Mini Mental State Examination; TMTA-B: Trail Making Tests A and B

^a Cumulative number of loss-to-follow-up at the last follow-up visit/number of individuals included at the baseline visit

Table S6. Fully adjusted^a differences (95% CI) in cognitive decline associated with air pollution exposure: models with inverse probability of attrition weighting

	n	PM _{2.5}		NO ₂		BC	
		β ^c	95% CI	β ^c	95% CI	β ^c	95% CI
MMSE (standard unit) ^b	6900	-0.0061	-0.0114 ; -0.0007 *	-0.0042	-0.0099 ; 0.0015	-0.0039	-0.0184 ; 0.0105
BVRT (standard unit) ^b	6874	-0.0007	-0.0054 ; 0.0039	0.0020	-0.0030 ; 0.0070	0.0006	-0.0120 ; 0.0132
IST (n. words generated in 30 seconds)	6891	0.0322	0.0008 ; 0.0635 *	-0.0050	-0.0385 ; 0.0284	0.0193	-0.0656 ; 0.1042
TMTA (n. correct moves/second)	6796	-0.0003	-0.0009 ; 0.0003	-0.0001	-0.0008 ; 0.0005	0.0009	-0.0008 ; 0.0025
TMTB (n. correct moves/second)	6677	0.0002	-0.0001 ; 0.0006	0.0002	-0.0002 ; 0.0006	0.0007	-0.0003 ; 0.0017

Abbreviations: BC: black carbon; BVRT: Benton Visual Retention Test; IST: Isaacs Set Test; MMSE: Mini Mental State Examination; n.: number; PM: particulate matter; TMTA-B: Trail Making Tests A and B

^a Adjusted for age, sex, education level, study center, contextual deprivation index, apolipoprotein E genotype, indicator of first completion of the test and time*covariate interactions (for all cognitive tests: age, sex, education level, study center; additional significant interaction for MMSE and IST: apolipoprotein E genotype)

^b Coefficients are expressed in the latent process scale that is constrained to follow a Gaussian distribution N(0,1) at baseline

^c β (time*air pollution coefficient) indicates the mean difference in cognitive decline per year and per interquartile range increase in PM_{2.5} (1.5 µg/m³) and NO₂ (8.1 µg/m³), and per one unit increase in BC (10⁻⁵/m)

3.2.3. Discussion

Cette étude a mis en évidence un déclin accéléré de la cognition globale en cas d'exposition augmentée aux PM_{2.5} dans une population âgée française. Bien que l'effet observé soit assez faible (voir Figure 15 pour une représentation graphique du résultat), l'effet sur le déclin cognitif global d'une différence d'exposition d'un écart interquartile (1,5 µg/m³) était équivalent à celui d'un an de vieillissement dans notre population. Ces résultats viennent s'ajouter à un nombre d'études désormais important identifiant les particules fines comme facteur de risque de déclin cognitif (voir partie 1.3.2.1.), et sont les premiers sur cette question en France. Ils sont cohérents avec les résultats de la cohorte 3C sur la démence incidente : l'exposition aux PM_{2.5} était associée à un risque augmenté de démence toutes causes, de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire (voir encadré en partie 1.3.2. pour le détail).

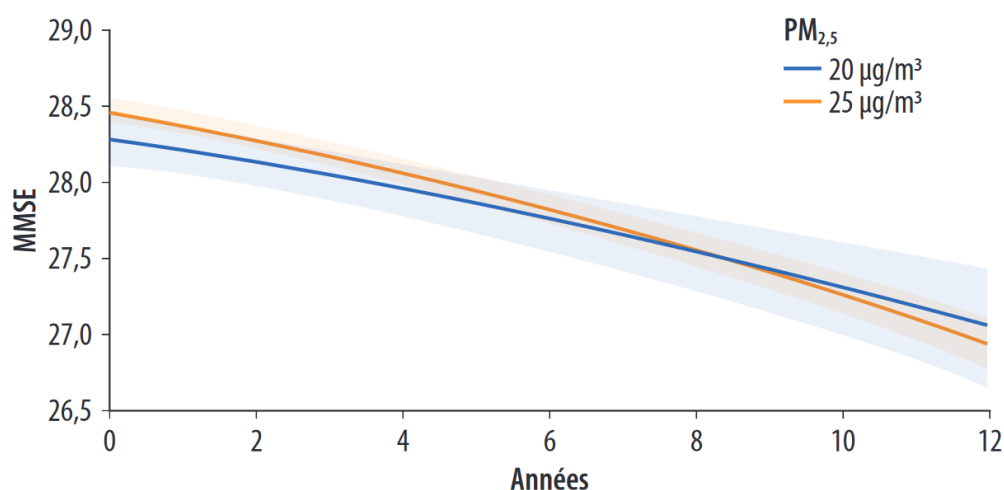


Figure 15. Déclin cognitif global moyen (évalué par le MMSE) au cours des 12 ans de suivi pour deux niveaux d'exposition aux PM_{2.5}

Nous avons observé des résultats significatifs pour la cognition globale, mais pas pour les domaines cognitifs spécifiques étudiés. Notre hypothèse d'un biais d'attrition plus marqué pour les tests autres que le MMSE, discutée dans l'article, n'a pas été confirmée par les analyses de sensibilité. Il n'existe peut-être pas de domaine cognitif prioritairement impacté par l'exposition à la pollution atmosphérique, mais plutôt une atteinte cognitive globale que nous avons été capable de détecter avec le MMSE malgré ses limites psychométriques détaillées plus tôt. Cependant, des associations positives significatives entre exposition à la pollution atmosphérique et déclin de la mémoire ont été retrouvées dans différentes cohortes américaines (105–108). Nous disposons dans 3C d'un test évaluant la mémoire épisodique verbale, le test du rappel libre et du rappel indicé à 16 items (RLRI16). Ce test a été inclus

dans l'évaluation cognitive de 3C à Bordeaux et Montpellier uniquement, et à des suivis différents entre les deux centres. Il ne concernait donc pas la même population d'étude que celle de cet article, n'avait pas la même temporalité et portait sur un nombre moins important de participants (n = 1799 avec un suivi médian de 8 ans). Le score au RLRI16 a fait l'objet d'analyses séparées (Annexe 1). Aucune association significative n'a été trouvée entre l'exposition aux trois polluants et le déclin de la mémoire épisodique dans ce sous-échantillon de 3C.

Nous n'avons pas observé d'effet de l'exposition au NO₂ et au BC sur le déclin cognitif dans 3C. Parmi les deux études sur le NO₂ publiées après la publication de cet article, l'une a retrouvé une association significative entre exposition augmentée au NO₂ et déclin cognitif global accéléré (138) tandis que l'autre n'a pas mis en évidence d'association avec la mémoire (117). On l'a vu dans l'état des connaissances, il y a toujours à ce jour peu d'études sur le NO₂ et le BC (six études recensées pour les oxydes d'azotes, deux pour le BC), et le niveau de preuve est insuffisant pour conclure à un effet de ces deux polluants atmosphériques sur le déclin des fonctions cognitives.

3.3. Pollution atmosphérique et hypersignaux de la substance blanche (HSB)

3.3.1. Introduction à l'article

Dans la lignée des travaux sur la démence et le déclin cognitif dans 3C, l'étude de biomarqueurs constitue une seconde étape importante. Etudier des indicateurs d'atteintes cérébrales permet de compléter les résultats sur la démence et le déclin cognitif et ainsi de renforcer la plausibilité biologique. Selon le biomarqueur choisi, il est possible d'explorer différentes hypothèses mécanistiques pour l'effet de la pollution atmosphérique. Les HSB représentent un marqueur intéressant : reflets du risque vasculaire et de ses conséquences au niveau cérébrovasculaire, les HSB sont associés au risque de démence et de déclin cognitif. Les effets vasculaires de la pollution atmosphérique sont de plus en plus documentés, et l'association entre pollution atmosphérique et vieillissement cognitif pourrait passer par des atteintes cérébrovasculaires.

L'objectif de ce second article était donc d'étudier, de façon transversale, l'association entre l'exposition à la pollution atmosphérique (PM_{2.5}, NO₂ et BC), et le volume d'HSB dans la cohorte 3C-Montpellier. Nous nous sommes intéressées au volume total d'HSB et aux volumes d'HSB dans les lobes frontal, pariétal, temporal et occipital.

Les résultats de cette étude sont actuellement soumis pour publication.

3.3.2. Article : *Ambient air pollution exposure and cerebral white matter hyperintensities: a cross-sectional analysis in the Three-City Montpellier study*

Ambient air pollution exposure and cerebral white matter hyperintensities in older adults: a cross-sectional analysis in the Three-City Montpellier study

Jeanne Duchesne¹, Isabelle Carrière¹, Sylvaine Artero², Adam M. Brickman³, Jerome Maller^{4,5}, Chantal Meslin⁶, Jie Chen^{7,8}, Danielle Vienneau^{9,10}, Kees de Hoogh^{9,10}, Bénédicte Jacquemin¹¹, Claudine Berr¹, Marion Mortamais¹

¹ Institute for Neurosciences of Montpellier (INM), Univ Montpellier, Inserm, Montpellier, France

² Institute of Functional Genomics (IGF), University of Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France

³ Taub Institute for Research in Alzheimer's Disease and the Aging Brain, The Gertrude H. Sergievsky Center, Department of Neurology, Columbia University, New York, NY, USA

⁴ Monash Alfred Psychiatry Research Centre, Melbourne, Victoria, Australia

⁵ General Electric Healthcare, Richmond, Melbourne, Australia

⁶ Centre for Mental Health Research, Australian National University, Canberra, Australia

⁷ Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

⁸ Department of Environmental Health, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, MA, USA

⁹ Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland

¹⁰ University of Basel, Basel, Switzerland

¹¹ INSERM, Univ Rennes, EHESP, Irset Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail, UMR-S 1085, Rennes, France

Abstract

Background: Growing epidemiological evidence suggests an adverse relationship between exposure to air pollutants and cognitive health, and this could be related to the effect of air pollution on vascular health.

Objective: To evaluate the association between air pollution exposure and a magnetic resonance imaging (MRI) marker of cerebral vascular burden, white matter hyperintensities (WMH).

Methods: This cross-sectional analysis used data from the French Three-City Montpellier study. Randomly selected participants aged 65-80 underwent an MRI examination to estimate their total and regional cerebral WMH volumes. Exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}), nitrogen dioxide (NO₂) and black carbon (BC) at the participants' residential address during the 5 years before the MRI examination was estimated with land use regression models. Multinomial and binomial logistic regression assessed the associations between exposure to each of the three pollutants and categories of total and lobar WMH volumes.

Results: Participants' (n = 582) median age at MRI was 70.7 years (IQR: 6.1), and 52% were women. Median exposure to air pollution over the 5 years before MRI acquisition was 24.3 (IQR: 1.7) µg/m³ for PM_{2.5}, 48.9 (14.6) µg/m³ for NO₂ and 2.66 (0.60) 10⁻⁵/m for BC. We found that PM_{2.5} exposure was significantly associated with higher risk of temporal lobe WMH burden (OR for an IQR increase: 1.82, 95% CI [1.41;2.36] for the second volume tercile, 2.04 [1.59;2.61] for the third volume tercile, reference: first volume tercile). Associations for total WMH volume and other regional WMH volumes were inconsistent.

Conclusion: In this population-based study in older adults, PM_{2.5} exposure was associated with increased risk of high WMH volume in the temporal lobe, strengthening the evidence on PM_{2.5} adverse effect on brain. Further studies looking at different markers of cerebrovascular damage are still needed to document the potential vascular effects of air pollution.

Introduction

Evidence on the detrimental effect of ambient air pollution on cognitive health in older adults is accumulating. Exposure to air pollution, and particularly to particulate matter, is associated with increased risk of dementia and accelerated cognitive decline.^{1,2}

The effects of air pollution on cognitive health might, in part, be related to its detrimental effect on cardiovascular health. Short- and long-term air pollution exposure is associated with vascular risk factors such as increased blood pressure, atrial fibrillation and diabetes.^{3–6} Vascular risk factors are major determinants of cognitive health. Hypertension and diabetes are now well-recognized risk factors for dementia,⁷ and have also been associated with cognitive impairment.^{8,9} Associations between atrial fibrillation and cognitive health have also been reported.¹⁰ Recent mediation studies suggest that the relationship of air pollution with dementia risk could be mediated by incident cardiovascular events or type 2 diabetes.^{11,12}

White matter hyperintensities (WMH) on T2-weighted MRI are markers of white matter deterioration, frequently observed in older individuals.¹³ In addition to age, WMH severity is associated with hypertension and other vascular risk factors,¹⁴ and WMH are generally considered as a marker of cerebral small vessel disease.¹⁵ Accordingly, WMH are associated with increased risk of incident stroke, dementia and cognitive decline.^{16,17} As a marker of long-term vascular burden and cumulative subclinical cerebrovascular damage, WMH constitute an interesting factor when evaluating the evidence for the effect of air pollution on cognition and improve our understanding of the mechanisms involved.

To date, few epidemiological studies have examined the association between air pollution exposure and WMH. Three studies did not find any significant associations,^{18–21} and one study reported unexpected protective associations with lower WMH volume with increasing air pollution.²¹ Moreover, no study has investigated whether the relationship may vary depending on localization of WMH in the brain. Using data from a French study in older adults, we evaluated the association between exposure to three air pollutants (PM_{2.5}, NO₂ and BC) and both total and regional WMH volumes.

Methods

Study population

We used baseline data from the Three-City Montpellier study, a French prospective cohort.²² Briefly, community-dwelling ≥65-year-old adults were recruited randomly from the electoral rolls of the Montpellier district between 1999 and 2001. The baseline assessment and the follow-up visits included standardized questionnaires, clinical examination, and detailed cognitive evaluations allowing active dementia screening. Among the 2259 participants included in the study in Montpellier, 760 participants under the age of 80 who had no contraindication for MRI were randomly selected and agreed to have an MRI brain scan at the baseline visit. We excluded participants with prevalent dementia, with history of stroke, with addresses that could not be geocoded, who had lived at their declared address at baseline for less than 5 years, with T2-weighted MRI images of insufficiently good quality to quantify the WMH volume and with missing data for covariates of the main model (Figure 1, Whole sample). We further

excluded participants with T1-weighted images of insufficiently good quality to use the lobar atlas (Figure 1, Subsample).

The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital of Kremlin-Bicêtre, and each participant signed an informed consent.

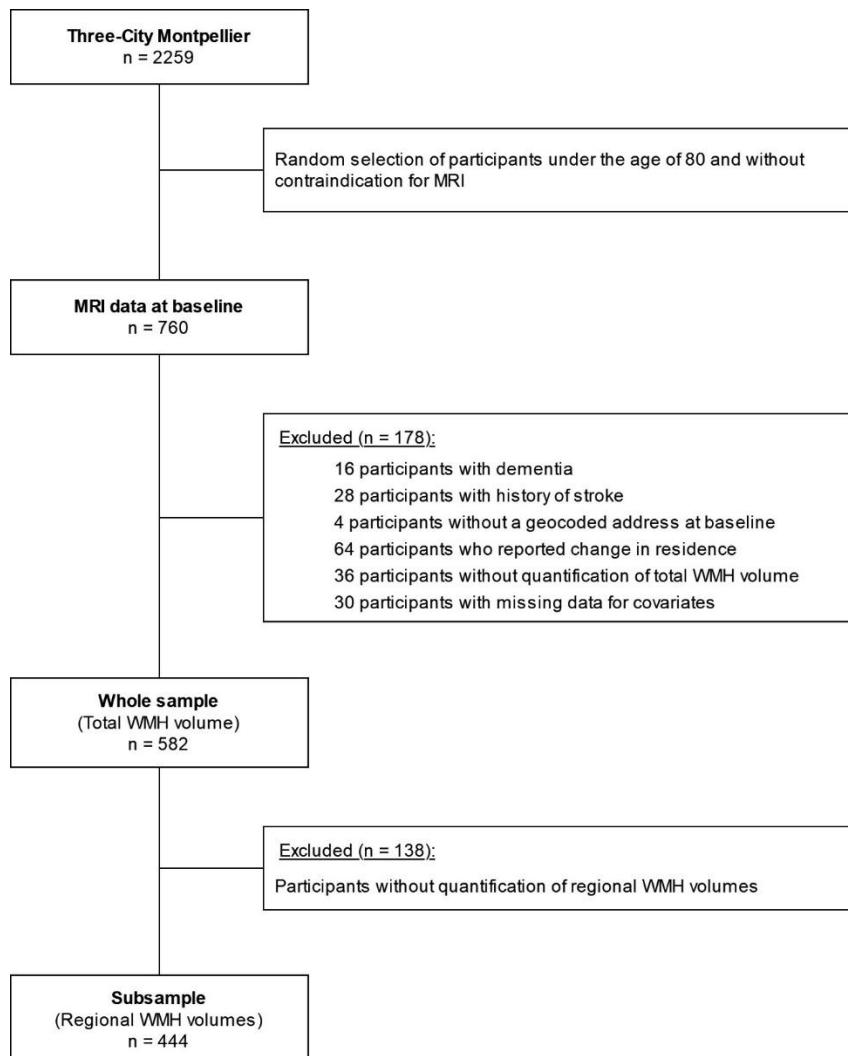


Figure 1. Flow chart for the selection of the final analytical samples from the Three-City Montpellier Study

MRI data

MRI scan acquisition. A 1.5 T GE Signa Imaging System (GE Healthcare, Milwaukee, WI) was used to acquire a contiguous AC-PC aligned axial IR-prepared SPGR T1-weighted sequence (repetition time (TR) = 12, echo time (TE) = 2.8, inversion time = 600, matrix size = 256 × 256, in-plane resolution = 0.9375 × 0.9375 mm, number of excitations = 1, slice thickness = 1.0 mm). Slices were then converted to be isotropic (0.9375 mm³) and re-sliced to 1.0 mm³. T2-weighted data were acquired axially with a 2-

dimensional axial double-echo sequence (TR = 4400 ms, TE1/TE2 = 16 ms/98 ms, slice thickness = 4 mm with 0.4 mm gap, 256 x 256 matrix size, and a 0.98 x 0.98 mm in-plane resolution).

WMH volume estimation. Total WMH volume was determined with a semi-automatic method that has been described previously.²³ Supratentorial areas that appeared hyperintense on the T2-weighted sequences were segmented with a manual intensity threshold using MRIcro software.²⁴ In a second step, areas identified as containing hyperintense signal were manually outlined on each slide, making sure to include hyperintense voxels in the parenchyma but to exclude areas that appear as hyperintense outside of the brain. The intersection between the first and second steps defined the WMH areas and volume was determined by multiplying labeled areas by the voxel dimensions. A neurologist examined 80 randomly chosen scans to assess the inter-rater reliability, and intra-class correlation coefficients showed good to excellent agreement (inter-rater: 0.79; intra-rater: 0.95).

To estimate regional WMH volumes in the frontal, temporal, parietal and occipital lobes, a lobar atlas was spatially normalized to each subject's T2-weighted image. Regional volumes were defined by the intersection of each atlas lobe with the labeled WMH voxels in that region; labeled voxel values were multiplied by voxel dimensions and summed. All volumes were expressed in cm³.

Intracranial volume estimation. T1-weighted sequences were segmented with SPM5 (Wellcome Department of Cognitive Neurology) to derive gray matter, white matter and cerebrospinal fluid (CSF) volumes. The intracranial volume was calculated as the sum of gray matter, white matter, and CSF volumes.

Air pollution exposure

Ambient concentrations of PM_{2.5}, NO₂ and BC were estimated using hybrid land use regression (LUR) models developed for Western Europe within the framework of the "Effects of Low-Level Air Pollution: A Study in Europe" (ELAPSE) study.²⁵ PM_{2.5} and NO₂ concentration data for the year 2010 were extracted from the European Environment Agency AirBase database that compiles data recorded at routine monitoring stations (including traffic, industrial and background sites). The annual mean BC concentrations (measured as PM_{2.5} absorbance based on reflectance measurement of the filters) for the 2009–2010 period were extracted from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE).²⁶ Potential predictor variables of the LUR models included land use characteristics, population density, roads, altitude, pollutant estimates for 2010 from chemical transport models (MACC-II ENSEMBLE²⁷), and satellite-derived PM_{2.5} and NO₂ estimates. The final models, described in detail elsewhere,²⁵ explained 72% (66% in hold out validation), 59% (58%) and 54% (51%) of the spatial variation in the measured concentrations of PM_{2.5}, NO₂ and BC, respectively. Models were derived, validated and mapped at 100 x 100 m across Western Europe, and assigned to the geocoded baseline residential address of each participant. To derive exposures relevant to the MRI acquisition period, the 2010 model estimates were back-extrapolated to the period 1994–2000 according to the method used in ELAPSE. Backward extrapolation was applied on regional level data [i.e. European Classification of Territorial Units for Statistics (level 1: NUTS-1), the study center is located within one region]. Specifically, exposures for an earlier year were estimated by multiplying the 2010 exposures by a

coefficient, which was the ratio of annual mean estimates of that year and year 2010, derived from the 26 x 26 km Danish Eulerian Hemispheric Model.²⁸

The annual exposure estimates were finally aggregated to obtain the mean PM_{2.5}, NO₂ and BC exposures in the 5 years before the MRI acquisition. All exposures were analyzed as continuous variables.

Other variables

Socio-demographic variables at MRI examination included age (years), sex and education level (primary education: ≤5 years; lower secondary education: up to 9 years; and higher secondary education: >9 years). Health behavior variables at MRI included smoking habits (never/former or current smoker) and alcohol intake (none, moderate if < 36 g per day, or heavy if ≥ 36 g). Apolipoprotein E (APOE) ε4 carrier was defined as the presence of at least one ε4 allele. Vascular factors included history of cardiovascular disease (self-reported history of stroke, angina pectoris, myocardial infarction, coronary surgery, coronary angioplasty, arterial surgery of lower limbs), diabetes (glycemia ≥ 7.0 mmol/l, or taking anti-diabetic treatment), hypertension (systolic/diastolic blood pressure ≥ 140/≥ 90 mmHg, or taking antihypertensive drugs), dyslipidemia (plasma cholesterol > 6.20 mmol/L, or using lipid-lowering drugs), body mass index (kg/m²). Performance at the Mini Mental State Examination (MMSE, global cognitive score ranging from 0 to 30) was also available at the time of the MRI.

Statistical analyses

WMH volume distributions were highly skewed, with most participants having null or low WMH volumes. As log-transformation did not correct the distribution, we categorized total, frontal, temporal and parietal WMH volume into terciles. Categorization of occipital volume into terciles was not possible, we therefore dichotomized the variable into occipital volume = 0 / occipital volume > 0.

We performed separate analyses for each pollutant, and studied their association with WMH volume using multinomial logistic regression for total, frontal, temporal and parietal volumes, and binomial logistic regression for occipital volume. Analysis of total WMH volume was replicated in the subsample in addition to the whole sample to evaluate the potential impact of selection bias.

The linearity of associations with pollutants was assessed using second-degree fractional polynomials in separate logistics models for the second and third WMH terciles. There was no indication of a non-linear effect of PM_{2.5}, NO₂ and BC on WMH volumes.

Main analyses were adjusted for variables identified in the literature as associated with WMH: age, sex, intracranial volume and APOE genotype. We did not adjust for vascular factors in the main analyses as we considered them as potential mediators in the studied relationship.

In sensitivity analyses, we further adjusted the main models for education level, alcohol intake and smoking habits. We also tested additional adjustment of the main models with vascular factors to examine how it affected our results. We explored modification of air pollution exposure's effect by APOE genotype by including an interaction term between air pollution and APOE genotype.

Analyses were performed using R version 4.0.2.²⁹ Multinomial logistic regression models were estimated using the R nnet package, and fractional polynomials were tested with the mfp package.

Results

Among the 582 participants included in the study, median age (IQR) was 70.7 (6.1), 52 % were women and 47 % had more than 9 years of education (Table 1). Median exposure to air pollution over the 5 years before MRI acquisition was 24.3 (IQR: 1.7) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for $\text{PM}_{2.5}$, 48.9 (14.6) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for NO_2 and 2.66 (0.60) $10^{-5}/\text{m}$ for BC. Terciles for total WMH volume and regional WMH volumes are presented in Table 2. When comparing total WMH volume terciles, participants in the third tercile were older, slightly more exposed to $\text{PM}_{2.5}$ and had reported more frequently a history of cardiovascular disease compared to participants in the first tercile (Table 1). Participants in the second tercile were older compared to those in the first tercile. Comparison of participants' characteristics according to regional volume terciles are presented in Tables S1-4. Partitioned into terciles of frontal WMH volume, participants differed by age, $\text{PM}_{2.5}$ and NO_2 exposure, history of cardiovascular disease and hypertension status (Table S1). Regarding parietal WMH volume, participants differed by age, APOE genotype, and hypertension status according to tercile distribution (Table S2). Regarding temporal WMH volume, participants differed by age, APOE genotype and exposure to the three pollutants according to tercile distribution (Table S3). Finally, participants partitioned into two categories of occipital WMH volume differed by age, sex, APOE genotype and $\text{PM}_{2.5}$ exposure (Table S4). The 138 participants excluded from the whole sample were less educated, had a higher total WMH volume and were less exposed to the three air pollutants (Table 3).

In adjusted analyses in the whole sample (Table 4), we found a tendency for a higher risk of being in the third total WMH volume tercile with increased $\text{PM}_{2.5}$ exposure, but the association was not significant. Associations for NO_2 and BC were also not significant.

In the subsample focusing on specific regions (described in Table 3), $\text{PM}_{2.5}$ exposure was significantly associated with increased risk of being in the third total WMH volume tercile (OR [95 % CI] for a 1.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase: 1.44 [1.09;1.89], reference: first tercile) (Table 4). $\text{PM}_{2.5}$ exposure was also significantly associated with increased risk of higher temporal lobe WMH volume (OR: 1.82 [1.41;2.36] for the second tercile, 2.04 [1.59;2.61] for the third tercile, reference: first tercile). Regarding NO_2 , higher exposure was significantly associated with increased risk of being in the third total WMH volume tercile compared to the second (OR: 1.64 [1.10;2.44]). Exposure to NO_2 was also significantly associated with lower risk of being in the second frontal WMH volume tercile compared to the first one (OR for a 14.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase: 0.63 [0.43;0.93]). We found no significant associations between the three pollutants and parietal or occipital WMH volumes and, on the whole, no significant associations with BC exposure.

These results were not modified by additional adjustment for education level, alcohol intake and smoking habits (Table S5), or by additional adjustment for vascular factors (Table S6). There was no modification the effect of air pollution according to APOE genotype.

Table 1. Characteristics of the participants included in the whole sample (n = 582) and comparison between total WMH volume tertiles

Characteristics – n (%)	Whole sample	1 st WMH tertile ^b	2 nd WMH tertile ^b	3 rd WMH tertile ^b	p-value ^c
	n = 582	(≤0.3 cm ³) n = 196	(0.3-1.5 cm ³) n = 196	(>1.5 cm ³) n = 190	
Age at MRI - years; median (IQR)	70.7 (6.1)	69.8 (5.4)	70.6 (5.8)	71.6 (6.8)	<0.001
Women	300 (51.5)	103 (52.6)	99 (50.5)	98 (51.6)	0.922
Education (n = 581) ^d					0.479
≤ 5 years	149 (25.7)	44 (22.5)	58 (29.7)	47 (24.7)	
5 - 9 years	161 (27.7)	53 (27.0)	54 (27.7)	54 (28.4)	
> 9 years	271 (46.6)	99 (50.5)	83 (42.6)	89 (46.9)	
APOE ε4 carriers	120 (20.6)	34 (17.3)	39 (19.9)	47 (24.7)	0.193
MMSE score < 24	26 (4.5)	7 (3.6)	6 (3.1)	13 (6.8)	0.163
Air pollution exposure^a - median (IQR)					
PM _{2.5} (µg/m ³)	24.3 (1.7)	24.2 (1.5)	24.2 (1.9)	24.7 (2.0)	0.030
NO ₂ (µg/m ³)	48.9 (14.6)	48.6 (13.7)	48.4 (14.3)	50.1 (15.6)	0.327
BC (10 ⁻⁵ /m)	2.66 (0.60)	2.63 (0.56)	2.64 (0.59)	2.70 (0.72)	0.771
Smoking habits					0.352
Never	322 (55.3)	112 (57.1)	113 (57.7)	97 (51.1)	
Former or current smoker	260 (44.7)	84 (42.9)	83 (42.3)	93 (48.9)	
Alcohol intake (n = 567) ^d					0.770
None	92 (16.2)	36 (18.9)	29 (15.0)	27 (14.8)	
Moderate	411 (72.5)	132 (69.1)	144 (74.2)	135 (74.2)	
Heavy	64 (11.3)	23 (12.0)	21 (10.8)	20 (11.0)	
History of cardiovascular disease	100 (17.2)	26 (13.3)	31 (15.8)	43 (22.6)	0.044
Diabetes (n = 581) ^d	57 (9.8)	21 (10.7)	19 (9.7)	17 (9.0)	0.850
Hypertension	402 (69.1)	128 (65.3)	131 (66.8)	143 (75.3)	0.077
Dyslipidemia (n = 581) ^d	306 (52.7)	110 (56.4)	96 (49.0)	100 (52.6)	0.339
Body mass index (n = 578) ^d - kg/m ² ; median (IQR)	24.6 (4.3)	24.3 (4.4)	24.8 (4.5)	24.9 (4.2)	0.289

Abbreviations: APOE: apolipoprotein E; BC: black carbon, IQR: interquartile range; MMSE: Mini Mental State Examination; PM: particulate matter; WMH: white matter hyperintensities

^a Air pollution exposure over the 5 years preceding the MRI examination

^b Tertiles for total WMH volume

^c Unadjusted multinomial logistic regression

^d Variables with missing data, not included in the main model but used in sensitivity analyses

Table 2. Description of WMH volume terciles

WMH volume (cm ³)	Median	Min	T1-T2	T2-T3	Max
Total volume, n = 582	0.617	0	0.30	1.50	126.6
Regional volume, n = 444					
Frontal lobe	0.358	0	0.18	0.73	22.88
Parietal lobe	0.089	0	0.04	0.22	16.75
Temporal lobe	0.003	0	0	0.02	2.32
Occipital lobe	0	0	0	0	1.84

Abbreviations: s.d.: standard deviation; T1-T2, T2-T3: tercile cut-offs; WMH: white matter hyperintensities

Table 3. Characteristics of the participants in the analysis of regional WMH volumes, comparing those included in the subsample (n = 444) with those excluded from the whole sample (n = 138)

Characteristics - n (%)	Subsample n = 444	Excluded participants n = 138	p-value ^b
Age at MRI - years; median (IQR)	70.8 (6.7)	70.2 (4.6)	0.305
Women	233 (52.5)	67 (48.6)	0.420
Education (n = 443)^c			0.009
≤ 5 years	101 (22.8)	48 (34.8)	
5 - 9 years	122 (27.5)	39 (28.3)	
> 9 years	220 (49.7)	51 (36.9)	
APOE ε4 carriers	94 (21.2)	26 (18.8)	0.555
MMSE score < 24	17 (3.8)	9 (6.5)	0.186
Total WMH volume (cm³)	0.6 (1.5)	1.1 (6.1)	<0.001
Air pollution exposure^a - median (IQR)			
PM _{2.5} (µg/m ³)	24.5 (1.6)	24.1 (2.1)	0.002
NO ₂ (µg/m ³)	50.1 (12.5)	43.3 (16.1)	<0.001
BC (10 ⁻⁵ /m)	2.67 (0.54)	2.37 (0.82)	<0.001
Smoking habits			0.295
Never	251 (56.5)	71 (51.4)	
Former or current smoker	193 (43.5)	67 (48.6)	
Alcohol intake (n = 431)^c			0.466
None	67 (15.5)	25 (18.4)	
Moderate	318 (73.8)	93 (68.4)	
Heavy	46 (10.7)	18 (13.2)	
History of cardiovascular disease	81 (18.2)	19 (13.8)	0.225
Diabetes	48 (10.8)	9 (6.6)	0.149
Hypertension	310 (69.8)	92 (66.7)	0.484
Dyslipidemia (n = 443)^c	225 (50.8)	81 (58.7)	0.105
Body mass index (n = 442)^c - kg/m²; median (IQR)	24.6 (4.2)	25.0 (4.7)	0.063

Abbreviations: APOE: apolipoprotein E; BC: black carbon, IQR: interquartile range; MMSE: Mini Mental State Examination; PM: particulate matter; WMH: white matter hyperintensities

^a Air pollution exposure over the 5 years preceding the MRI examination

^b Unadjusted binomial logistic regression

^c Variables with missing data, not included in the main model but used in sensitivity analyses

Table 4. Adjusted associations between air pollution exposure and WMH volumes

	OR (95% CI) ^a		Global p-value	OR (95% CI) ^b	
	2 nd volume tercile	3 rd volume tercile		WMH volume > 0	Global p-value
Whole sample, n = 582					
Total WMH volume					
PM _{2.5}	0.90 (0.72,1.11)	1.20 (0.96,1.50)	0.10		
NO ₂	0.84 (0.61,1.16)	1.01 (0.72,1.41)	0.45		
BC	0.85 (0.64,1.12)	0.85 (0.64,1.15)	0.44		
Subsample, n = 444					
Total WMH volume					
PM _{2.5}	0.89 (0.70,1.14)	1.44 (1.09,1.89)	0.01		
NO ₂	0.74 (0.51,1.07)	1.21 (0.79,1.84)	0.04 ^c		
BC	0.80 (0.57,1.13)	1.12 (0.76,1.65)	0.18		
Frontal lobe					
PM _{2.5}	0.87 (0.67,1.12)	1.20 (0.92,1.55)	0.14		
NO ₂	0.63 (0.43,0.93)	1.00 (0.67,1.49)	0.03		
BC	0.79 (0.55,1.12)	1.05 (0.73,1.51)	0.24		
Parietal lobe					
PM _{2.5}	0.86 (0.66,1.11)	1.10 (0.84,1.44)	0.27		
NO ₂	1.18 (0.80,1.73)	1.19 (0.80,1.77)	0.63		
BC	1.05 (0.74,1.50)	1.02 (0.71,1.48)	0.96		
Temporal lobe					
PM _{2.5}	1.82 (1.41,2.36)	2.04 (1.59,2.61)	<0.001		
NO ₂	1.60 (1.09,2.37)	1.36 (0.94,1.99)	0.05		
BC	1.45 (1.02,2.07)	1.24 (0.88,1.76)	0.12		
Occipital lobe					
PM _{2.5}				1.35 (1.01,1.82)	0.05
NO ₂				1.21 (0.84,1.74)	0.30
BC				1.09 (0.78,1.52)	0.62

Abbreviations: BC: black carbon; PM: particulate matter; WMH: white matter hyperintensities

Models adjusted for age, sex, intracranial volume and APOE genotype. OR expressed for an IQR increment in PM_{2.5}, NO₂ and BC exposure (1.7 µg/m³, 14.6 µg/m³ and 0.6x10⁻⁵/m respectively)

^a Reference: 1st volume tercile

^b Reference: No WMH detected

^c Global p-value reflects a significant difference between third and second terciles (OR: 1.64, 95% CI [1.10;2.44])

Discussion

In this population-based study in French older adults, we observed that PM_{2.5} exposure was associated with increased WMH volume in the temporal lobe. There were no consistent associations between total WMH or WMH in other cerebral regions and PM_{2.5}, NO₂ and BC exposures.

Regarding the relationship between air pollution exposure and total WMH volume, our results are consistent with existing studies. Previous work on total WMH volume in cognitively normal older adults did not evidence any significant association,^{20,18,19} even in the Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS) that benefitted from a large sample size and where various exposure windows up to 20 years before the MRI were available.¹⁹ Despite non-significance, the associations found in the Framingham Offspring Study and in the Northern Manhattan Study (NOMAS) indicated lower WMH volumes as PM_{2.5}^{20,18} or NO₂¹⁸ exposure increased. The same direction of association was observed among cognitively impaired participants of the Massachusetts Alzheimer's Disease Research Center (MADRC) study, where higher exposure to PM_{2.5} was significantly associated with lower WMH volume.²¹ As suggested by the authors, such unexpected negative associations could be related to decreased white matter volume with PM_{2.5} exposure, as observed for example in the Women's Health Initiative Memory Study.^{30,31} In our population, results also suggested negative associations for the second total WMH tercile, despite not reaching significance. This could be due to a lack of contrast between WMH levels in the first two terciles as our population was somewhat younger than in previous studies and most participants had low WMH volumes. Odds of being in the third total volume tercile compared to the first one, however, were increased with higher PM_{2.5} exposure, and it is noteworthy that we had higher PM_{2.5} exposure levels in our population compared to previous studies. However, comparison between studies remains difficult. As opposed to other studies^{20,21,18}, we were not able to study WMH continuously. In the absence of a clinically relevant cut-off, we chose to categorize WMH volume into terciles, while in the ARIC-NCS study WMH was dichotomized.¹⁹

Increased air pollution exposure was consistently associated with higher risk of high WMH volume in the temporal lobe. The association was significant for PM_{2.5} only, which is consistent with previous longitudinal analyses in the whole population of the 3C study where PM_{2.5} exposure was associated with accelerated cognitive decline and increased risk of dementia.^{32,33} Of the pollutants considered, the LUR models for NO₂ and BC had lower performance compared to PM_{2.5}. This may have contributed to greater non-differential misclassification and thus to associations tending toward the null. This does not explain, however, the isolated but significant negative association observed between NO₂ exposure and frontal WMH volume.

Regional WMH volumes have not previously been studied in relation to air pollution exposure, and we had no a priori hypothesis regarding the distribution of WMH between the cerebral lobes. Most studies on WMH usually distinguish between periventricular and subcortical WMH, as histopathology studies have highlighted different tissue changes, thus suggesting different possible etiologies.^{34,35} There is,

however, less indication of different etiologies depending on cerebral lobe distribution. In Alzheimer's disease, WMH could be related to Wallerian degeneration, especially for WMH observed in temporo-parietal regions.^{36,37} Whether the temporal WMH observed in our population are associated with vascular damage or with other types of lesions is debatable, as additional adjustment for vascular factors did not change the results. In previous work, the impact of additional adjustment for vascular factors was inconsistent, with attenuated associations toward the null in NOMAS¹⁸ while for other studies there was little change observed.^{20,21} The temporal region is affected early in Alzheimer's disease,³⁸ thus the association of air pollution and WMH observed here may be independent of the vascular burden and reflect neurodegenerative processes. We used T2-weighted images without fluid attenuation, thus hyperintense signal could be confounded by atrophy (the CSF in atrophied areas would be bright on T2-weighted images). Evidence on grey matter atrophy in relation to air pollution exposure is still sparse^{39,1,2}, but a recent meta-analysis suggests that PM_{2.5} exposure could be associated with lower hippocampal volumes.⁴⁰

This study has several strengths. We were able to estimate air pollution exposure at the participants' residential address using fine-scale LUR models. The exclusion of participants who moved during the 5 years preceding the MRI visit reduced the risk of exposure classification bias. Data on regional WMH volumes provided additional insight into the potential mechanisms by which air pollution could affect the brain. However, our analyses of regional volumes may be limited by selection bias. Participants excluded for missing data on regional volumes were less exposed to the three air pollutants and had higher total WMH volume, thus explaining the stronger associations observed for total WMH volume in the subsample. However, given the confidence intervals obtained for the association between PM_{2.5} and temporal WMH volume, the main result of the present study appears to be robust. Another limitation is related to the exposure window. The LUR models were developed for 2010, and back-extrapolation was performed to reflect air pollution levels at the time of the MRI. The back-extrapolation was solely a temporal correction, and was assumed appropriate given the relatively small size of the study area. Further, the stability of the spatial pattern over time was shown to be good between 2000 and 2010 at the county and NUTS-1 levels for NO₂.²⁵ Still we cannot entirely rule out misclassification of exposure at a finer scale. If such misclassification occurred, it was probably non-differential, leading estimations toward the null.

In conclusion, we found that PM_{2.5} exposure was associated with increased risk of high WMH volume in the temporal lobe. This result on an MRI marker that has been linked to cognitive decline and dementia strengthens our knowledge of an adverse effect of air pollution exposure on cognitive health. However, we cannot conclude that air pollution has a detrimental cerebrovascular effect, as the associations observed here could be related to other underlying mechanisms. Further studies looking at different markers of cerebrovascular diseases are still needed.

Acknowledgments

Jeanne Duchesne is supported by a grant from the Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (The French National Research Program for Environmental and Occupational Health of ANSES [2019/1/116]).

The 3C Study is carried out under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Victor-Segalen Bordeaux-2 University, and Sanofi-Aventis. The Fondation pour la Recherche Médicale supported the preparation and initiation of the study. The study was also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés; the Direction Générale de la Santé; MGEN; the Institut de la Longévité; the Agence Nationale de la Recherche ANR PNRA 2006 (0601-01) and Longvie 2007 (LVIE-003- 01); the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé; the Regional Governments of Aquitaine, Bourgogne, and Languedoc-Roussillon; the Ministry of Research-INSERM Programme Cohorts and collection of biological material; the Fondation Plan Alzheimer (FCS 2009–2012); the Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA); Novartis; and the Fondation de France (Allocation Postdoctorale n°engagement 00089836). This study is also supported by Union France Alzheimer.

References

1. Delgado-Saborit JM, Guercio V, Gowers AM, Shaddick G, Fox NC, Love S. A critical review of the epidemiological evidence of effects of air pollution on dementia, cognitive function and cognitive decline in adult population. *Sci Total Environ.* 2021;757:143734. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.143734
2. Weuve J, Bennett EE, Ranker L, et al. Exposure to Air Pollution in Relation to Risk of Dementia and Related Outcomes: An Updated Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Environ Health Perspect.* 2021;129(9):096001. doi:10.1289/EHP8716
3. Wang B, Xu D, Jing Z, Liu D, Yan S, Wang Y. Effect of long-term exposure to air pollution on type 2 diabetes mellitus risk: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(5):R173-R182. doi:10.1530/EJE-14-0365
4. Eze IC, Hemkens LG, Bucher HC, et al. Association between Ambient Air Pollution and Diabetes Mellitus in Europe and North America: Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect.* 2015;123(5):381-389. doi:10.1289/ehp.1307823
5. Yang BY, Qian Z, Howard SW, et al. Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut.* 2018;235:576-588. doi:10.1016/j.envpol.2018.01.001
6. Shao Q, Liu T, Korantzopoulos P, Zhang Z, Zhao J, Li G. Association between air pollution and development of atrial fibrillation: A meta-analysis of observational studies. *Heart Lung.* 2016;45(6):557-562. doi:10.1016/j.hrting.2016.08.001
7. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet.* 2020;396(10248):413-446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6
8. Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev.* 2019;55:100944. doi:10.1016/j.arr.2019.100944
9. Ou YN, Tan CC, Shen XN, et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension.* 2020;76(1):217-225. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993
10. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive Impairment Associated With Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;158(5_Part_1):338. doi:10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007
11. Ilango SD, Chen H, Hystad P, et al. The role of cardiovascular disease in the relationship between air pollution and incident dementia: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol.* 2020;49(1):36-44. doi:10.1093/ije/dyz154
12. Paul KC, Haan M, Yu Y, et al. Traffic-Related Air Pollution and Incident Dementia: Direct and Indirect Pathways Through Metabolic Dysfunction. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(4):1477-1491. doi:10.3233/JAD-200320
13. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(3):157-165. doi:10.1038/nrneurol.2015.10
14. Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are White Matter Hyperintensities Made of?: Relevance to Vascular Cognitive Impairment. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):e001140. doi:10.1161/JAHA.114.001140

15. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822-838. doi:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
16. Debette S, Schilling S, Duperron MG, Larsson SC, Markus HS. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019;76(1):81. doi:10.1001/jamaneurol.2018.3122
17. Roseborough AD, Saad L, Goodman M, Cipriano LE, Hachinski VC, Whitehead SN. White matter hyperintensities and longitudinal cognitive decline in cognitively normal populations and across diagnostic categories: A meta-analysis, systematic review, and recommendations for future study harmonization. *Alzheimers Dement.* Published online 2022:1-14. doi:10.1002/alz.12642
18. Kulick ER, Wellenius GA, Kaufman JD, et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Subclinical Cerebrovascular Disease in NOMAS (the Northern Manhattan Study). *Stroke.* 2017;48(7):1966-1968. doi:10.1161/STROKEAHA.117.016672
19. Power MC, Lamichhane AP, Liao D, et al. The Association of Long-Term Exposure to Particulate Matter Air Pollution with Brain MRI Findings: The ARIC Study. *Environ Health Perspect.* 2018;126(2):027009. doi:10.1289/EHP2152
20. Wilker EH, Preis SR, Beiser AS, et al. Long-Term Exposure to Fine Particulate Matter, Residential Proximity to Major Roads and Measures of Brain Structure. *Stroke.* 2015;46(5):1161-1166. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008348
21. Wilker EH, Martinez-Ramirez S, Kloog I, et al. Fine Particulate Matter, Residential Proximity to Major Roads, and Markers of Small Vessel Disease in a Memory Study Population. Calderón-Garcidueñas L, ed. *J Alzheimers Dis.* 2016;53(4):1315-1323. doi:10.3233/JAD-151143
22. 3C Study Group. Vascular Factors and Risk of Dementia: Design of the Three-City Study and Baseline Characteristics of the Study Population. *Neuroepidemiology.* 2003;22(6):316-325. doi:10.1159/000072920
23. Brickman AM, Sneed JR, Provenzano FA, et al. Quantitative approaches for assessment of white matter hyperintensities in elderly populations. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2011;193(2):101-106. doi:10.1016/j.pscychresns.2011.03.007
24. Rorden C, Brett M. Stereotaxic Display of Brain Lesions. *Behav Neurol.* 2000;12(4):191-200. doi:10.1155/2000/421719
25. de Hoogh K, Chen J, Gulliver J, et al. Spatial PM_{2.5}, NO₂, O₃ and BC Models for Western Europe – Evaluation of Spatiotemporal Stability. *Environ Int.* 2018;120:81-92. doi:10.1016/j.envint.2018.07.036
26. Eeftens M, Beelen R, de Hoogh K, et al. Development of Land Use Regression Models for PM_{2.5}, PM_{2.5} Absorbance, PM₁₀ and PM_{coarse} in 20 European Study Areas; Results of the ESCAPE Project. *Environ Sci Technol.* 2012;46(20):11195-11205. doi:10.1021/es301948k
27. Inness A, Baier F, Benedetti A, et al. The MACC reanalysis: an 8 yr data set of atmospheric composition. *Atmospheric Chem Phys.* 2013;13(8):4073-4109. doi:10.5194/acp-13-4073-2013
28. Brandt J, Silver JD, Frohn LM, et al. An integrated model study for Europe and North America using the Danish Eulerian Hemispheric Model with focus on intercontinental transport of air pollution. *Atmos Environ.* 2012;53:156-176. doi:10.1016/j.atmosenv.2012.01.011
29. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Published online 2020. <https://www.R-project.org/>

30. Chen JC, Wang X, Wellenius GA, et al. Ambient Air Pollution and Neurotoxicity on Brain Structure: Evidence from Women's Health Initiative Memory Study: Neurotoxic Air Pollution and WMV. *Ann Neurol*. 2015;78(3):466-476. doi:10.1002/ana.24460
31. Casanova R, Wang X, Reyes J, et al. A Voxel-Based Morphometry Study Reveals Local Brain Structural Alterations Associated with Ambient Fine Particles in Older Women. *Front Hum Neurosci*. 2016;10.
32. Mortamais M, Gutierrez LA, de Hoogh K, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of dementia: Results of the prospective Three-City Study. *Environ Int*. 2021;148:106376. doi:10.1016/j.envint.2020.106376
33. Duchesne J, Gutierrez LA, Carrière I, et al. Exposure to ambient air pollution and cognitive decline: Results of the prospective Three-City cohort study. *Environ Int*. 2022;161:107118. doi:10.1016/j.envint.2022.107118
34. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(2):126-135. doi:10.1136/jnnp.2009.204685
35. Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2011;122(2):171-185. doi:10.1007/s00401-011-0851-x
36. Englund E. Neuropathology of White Matter Changes in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9(Suppl. 1):6-12. doi:10.1159/000051183
37. McAleese KE, Walker L, Graham S, et al. Parietal white matter lesions in Alzheimer's disease are associated with cortical neurodegenerative pathology, but not with small vessel disease. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2017;134(3):459-473. doi:10.1007/s00401-017-1738-2
38. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1991;82(4):239-259. doi:10.1007/BF00308809
39. de Prado Bert P, Mercader EMH, Pujol J, Sunyer J, Mortamais M. The Effects of Air Pollution on the Brain: a Review of Studies Interfacing Environmental Epidemiology and Neuroimaging. *Curr Environ Health Rep*. 2018;5(3):351-364. doi:10.1007/s40572-018-0209-9
40. Balboni E, Filippini T, Crous-Bou M, Guxens M, Erickson LD, Vinceti M. The association between air pollutants and hippocampal volume from magnetic resonance imaging: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2022;204:111976. doi:10.1016/j.envres.2021.111976

SUPPLEMENTAL MATERIAL

Ambient air pollution exposure and cerebral white matter hyperintensities in older adults: a cross-sectional analysis in the Three-City Montpellier study

Jeanne Duchesne¹, Isabelle Carrière¹, Sylvaine Artero², Adam M. Brickman³, Jerome Maller^{4,5}, Chantal Meslin⁶, Jie Chen⁷, Danielle Vienneau^{8,9}, Kees de Hoogh^{8,9}, Bénédicte Jacquemin¹⁰, Claudine Berr¹, Marion Mortamais¹

¹ Institute for Neurosciences of Montpellier (INM), Univ Montpellier, Inserm, Montpellier, France

² Institute of Functional Genomics (IGF), University of Montpellier, CNRS, INSERM, Montpellier, France

³ Taub Institute for Research in Alzheimer's Disease and the Aging Brain, The Gertrude H. Sergievsky Center, Department of Neurology, Columbia University, New York, NY, USA

⁴ Monash Alfred Psychiatry Research Centre, Melbourne, Victoria, Australia

⁵ General Electric Healthcare, Richmond, Melbourne, Australia

⁶ Centre for Mental Health Research, Australian National University, Canberra, Australia

⁷ Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Utrecht University, Utrecht, the Netherlands

⁸ Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel, Switzerland

⁹ University of Basel, Basel, Switzerland

¹⁰ INSERM, Univ Rennes, EHESP, Irset Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail, UMR-S 1085, Rennes, France

Contents

Table S1. Comparison of participants' (n = 444) characteristics between frontal WMH volume terciles.....	2
Table S2. Comparison of participants' (n = 444) characteristics between parietal WMH volume terciles.....	3
Table S3. Comparison of participants' (n = 444) characteristics between temporal WMH volume terciles.....	4
Table S4. Comparison of participants' (n = 444) characteristics between occipital WMH volume categories	5
Table S5. Additional adjustment for education level, smoking habits and alcohol intake	6
Table S6. Additional adjustment for vascular factors.....	7

TABLE S1. COMPARISON OF PARTICIPANTS' (N = 444) CHARACTERISTICS BETWEEN FRONTAL WMH VOLUME TERCILES

Characteristics – n (%)	1 st WMH tercile ^b	2 nd WMH tercile ^b	3 rd WMH tercile ^b	p-value ^c
	(≤0.18 cm ³) n = 149	(0.18-0.73 cm ³) n = 149	(>0.73 cm ³) n = 146	
Age at MRI - years; median (IQR)	69.6 (5.7)	70.6 (7.0)	72.4 (7.1)	<0.001
Women	81 (54.4)	75 (50.3)	77 (52.7)	0.783
Education (n = 443)	27 (18.2)	40 (26.9)	34 (23.3)	0.397
≤ 5 years	41 (27.7)	37 (24.8)	44 (30.1)	
5 - 9 years	80 (54.1)	72 (48.3)	68 (46.6)	
> 9 years				
APOE ε4 carriers	26 (17.4)	28 (18.8)	40 (27.4)	0.079
MMSE score < 24	6 (4.0)	4 (2.7)	7 (4.8)	0.639
Air pollution exposure^a - median (IQR)				
PM _{2.5} (µg/m ³)	24.3 (1.7)	24.3 (1.6)	24.8 (1.4)	0.035
NO ₂ (µg/m ³)	50.8 (10.8)	48.5 (14.4)	50.5 (12.2)	0.015
BC (10 ⁻⁵ /m)	2.64 (0.47)	2.66 (0.58)	2.73 (0.53)	0.114
Smoking habits				0.692
Never	84 (56.4)	88 (59.1)	79 (54.1)	
Former or current smoker	65 (43.6)	61 (40.9)	67 (45.9)	
Alcohol intake (n = 431)				0.661
None	25 (17.3)	24 (16.3)	18 (13.0)	
Moderate	104 (71.7)	105 (71.4)	109 (78.4)	
Heavy	16 (11.0)	18 (12.3)	12 (8.6)	
History of cardiovascular disease	20 (13.4)	22 (14.8)	39 (26.7)	0.006
Diabetes	15 (10.1)	17 (11.4)	16 (11.0)	0.931
Hypertension	92 (61.7)	97 (65.1)	121 (82.9)	<0.001
Dyslipidemia (n = 443)	82 (55.0)	70 (47.3)	73 (50.0)	0.401
Body mass index (n = 442) - kg/m ² ; median (IQR)	24.7 (4.4)	24.4 (4.3)	24.8 (4.1)	0.168

Abbreviations: APOE: apolipoprotein E; BC: black carbon, IQR: interquartile range; MMSE: Mini Mental State Examination; PM: particulate matter; WMH: white matter hyperintensities

^a Air pollution exposure over the 5 years preceding the MRI examination

^b Terciles for frontal WMH volume

^c Unadjusted multinomial logistic regression

TABLE S2. COMPARISON OF PARTICIPANTS' (N = 444) CHARACTERISTICS BETWEEN PARIETAL WMH VOLUME TERCILES

Characteristics – n (%)	1 st WMH tercile ^b	2 nd WMH tercile ^b	3 rd WMH tercile ^b	p-value ^c
	(≤0.04 cm ³) n = 150	(0.04-0.22 cm ³) n = 147	(>0.22 cm ³) n = 147	
Age at MRI - years; median (IQR)	69.0 (6.3)	70.9 (5.6)	72.3 (7.2)	<0.001
Women	82 (54.7)	75 (51.0)	76 (51.7)	0.799
Education (n = 443)				0.977
≤ 5 years	35 (23.3)	32 (21.9)	34 (23.1)	
5 - 9 years	39 (26.0)	43 (29.5)	40 (27.2)	
> 9 years	76 (50.7)	71 (48.6)	73 (49.7)	
APOE ε4 carriers	23 (15.3)	30 (20.4)	41 (27.9)	0.031
MMSE score < 24	7 (4.7)	3 (2.0)	7 (4.8)	0.406
Air pollution exposure^a - median (IQR)				
PM _{2.5} (µg/m ³)	24.3 (1.6)	24.3 (1.9)	24.8 (1.4)	0.096
NO ₂ (µg/m ³)	48.8 (15.0)	50.6 (11.6)	50.1 (10.8)	0.265
BC (10 ⁻⁵ /m)	2.66 (0.63)	2.69 (0.49)	2.69 (0.51)	0.495
Smoking habits				0.206
Never	86 (57.3)	90 (61.2)	75 (51.0)	
Former or current smoker	64 (42.7)	57 (38.8)	72 (49.0)	
Alcohol intake (n = 431)				0.405
None	29 (19.7)	21 (14.5)	17 (12.2)	
Moderate	102 (69.4)	111 (76.5)	105 (75.6)	
Heavy	16 (10.9)	13 (9.0)	17 (12.2)	
History of cardiovascular disease	25 (16.7)	22 (15.0)	34 (23.1)	0.164
Diabetes	19 (12.7)	13 (8.8)	16 (10.9)	0.572
Hypertension	93 (62.0)	98 (66.7)	119 (81.0)	0.001
Dyslipidemia (n = 443)	79 (53.0)	71 (48.3)	75 (51.0)	0.718
Body mass index (n = 442) - kg/m ² ; median (IQR)	24.5 (4.0)	24.5 (4.5)	24.8 (4.5)	0.247

Abbreviations: APOE: apolipoprotein E; BC: black carbon, IQR: interquartile range; MMSE: Mini Mental State Examination; PM: particulate matter; WMH: white matter hyperintensities

^a Air pollution exposure over the 5 years preceding the MRI examination

^b Terciles for parietal WMH volume

^c Unadjusted multinomial logistic regression

TABLE S3. COMPARISON OF PARTICIPANTS' (N = 444) CHARACTERISTICS BETWEEN TEMPORAL WMH VOLUME TERCILES

Characteristics – n (%)	1 st WMH tercile ^b	2 nd WMH tercile ^b	3 rd WMH tercile ^b	p-value ^c
	(0 cm ³) n = 149	(0-0.22 cm ³) n = 149	(>0.22 cm ³) n = 146	
Age at MRI - years; median (IQR)	70.0 (6.4)	71.1 (6.5)	71.7 (6.4)	0.004
Women	87 (48.3)	59 (49.2)	87 (60.4)	0.068
Education (n = 443)				0.868
≤ 5 years	44 (24.4)	24 (20.0)	33 (23.1)	
5 - 9 years	47 (26.1)	33 (27.5)	42 (29.4)	
> 9 years	89 (49.5)	63 (52.5)	68 (47.5)	
APOE ε4 carriers	29 (16.1)	24 (20.0)	41 (28.5)	0.026
MMSE score < 24	4 (2.2)	3 (2.5)	10 (6.9)	0.077
Air pollution exposure^a - median (IQR)				
PM _{2.5} (µg/m ³)	24.2 (1.5)	24.7 (1.9)	25.0 (1.6)	<0.001
NO ₂ (µg/m ³)	48.7 (14.7)	50.7 (11.4)	50.4 (11.3)	0.022
BC (10 ⁻⁵ /m)	2.63 (0.59)	2.74 (0.50)	2.70 (0.51)	0.039
Smoking habits				0.165
Never	94 (52.2)	76 (63.3)	81 (56.3)	
Former or current smoker	86 (47.8)	44 (36.7)	63 (43.7)	
Alcohol intake (n = 431)				0.396
None	32 (18.2)	13 (11.0)	22 (16.0)	
Moderate	124 (70.4)	95 (80.5)	99 (72.3)	
Heavy	20 (11.4)	10 (8.5)	16 (11.7)	
History of cardiovascular disease	29 (16.1)	23 (19.2)	29 (20.1)	0.618
Diabetes	20 (11.1)	12 (10.0)	16 (11.1)	0.946
Hypertension	117 (65.0)	83 (69.2)	110 (76.4)	0.086
Dyslipidemia (n = 443)	87 (48.6)	71 (59.2)	67 (46.5)	0.094
Body mass index (n = 442) - kg/m ² ; median (IQR)	24.3 (4.2)	24.6 (4.0)	25.0 (4.3)	0.260

Abbreviations: APOE: apolipoprotein E; BC: black carbon, IQR: interquartile range; MMSE: Mini Mental State Examination; PM: particulate matter; WMH: white matter hyperintensities

^a Air pollution exposure over the 5 years preceding the MRI examination

^b Terciles for temporal WMH volume

^c Unadjusted multinomial logistic regression

TABLE S4. COMPARISON OF PARTICIPANTS' (N = 444) CHARACTERISTICS BETWEEN OCCIPITAL WMH VOLUME CATEGORIES

Characteristics – n (%)	WMH volume ^b = 0	WMH volume ^b > 0	p-value ^c
	n = 308	n = 136	
Age at MRI - years; median (IQR)	70.1 (6.4)	71.7 (6.4)	0.006
Women	148 (48.1)	85 (62.5)	0.005
Education (n = 443)			0.697
≤ 5 years	72 (23.4)	29 (21.3)	
5 - 9 years	81 (26.4)	41 (30.2)	
> 9 years	154 (50.2)	66 (48.5)	
APOE ε4 carriers	54 (17.5)	40 (29.4)	0.005
MMSE score < 24	12 (3.9)	5 (3.7)	0.912
Air pollution exposure^a - median (IQR)			
PM _{2.5} (µg/m ³)	24.3 (1.6)	24.8 (2.1)	0.009
NO ₂ (µg/m ³)	50.0 (13.6)	50.1 (11.0)	0.074
BC (10 ⁻⁵ /m)	2.67 (0.54)	2.71 (0.52)	0.150
Smoking habits			0.311
Never	179 (58.1)	72 (52.9)	
Former or current smoker	129 (41.9)	64 (47.1)	
Alcohol intake (n = 431)			0.390
None	47 (15.7)	20 (15.3)	
Moderate	217 (72.3)	101 (77.1)	
Heavy	36 (12.0)	10 (7.6)	
History of cardiovascular disease	54 (17.5)	27 (19.9)	0.560
Diabetes	32 (10.4)	16 (11.8)	0.667
Hypertension	207 (67.2)	103 (75.7)	0.072
Dyslipidemia (n = 443)	158 (51.5)	67 (49.3)	0.669
Body mass index (n = 442) - kg/m ² ; median (IQR)	24.6 (4.0)	24.5 (4.7)	0.897

Abbreviations: APOE: apolipoprotein E; BC: black carbon, IQR: interquartile range; MMSE: Mini Mental State Examination; PM: particulate matter; WMH: white matter hyperintensities

^a Air pollution exposure over the 5 years preceding the MRI examination

^b Occipital WMH volume

^c Unadjusted multinomial logistic regression

TABLE S5. ADDITIONAL ADJUSTMENT FOR EDUCATION LEVEL, SMOKING HABITS AND ALCOHOL INTAKE

White matter hyperintensities volume								
	(Reference: 1 st tercile)				p-value	(Reference: No WMH detected)		p-value
	2 nd tercile		3 rd tercile			WMH volume > 0		
	OR	95% CI	OR	95% CI		OR	95% CI	
Whole sample, n = 566								
Total WMH volume								
PM _{2.5}	0.92	0.74 ; 1.16	1.24	0.98 ; 1.57	0.09			
NO ₂	0.84	0.60 ; 1.16	1.04	0.73 ; 1.46	0.40			
BC	0.87	0.65 ; 1.16	0.88	0.65 ; 1.19	0.58			
Subsample, n = 430								
Total WMH volume								
PM _{2.5}	0.91	0.70 ; 1.18	1.48	1.10 ; 1.98	0.02			
NO ₂	0.72	0.49 ; 1.05	1.26	0.81 ; 1.97	0.02			
BC	0.81	0.57 ; 1.14	1.16	0.78 ; 1.74	0.14			
Frontal lobe								
PM _{2.5}	0.89	0.69 ; 1.16	1.18	0.89 ; 1.55	0.24			
NO ₂	0.67	0.45 ; 0.99	1.01	0.67 ; 1.53	0.06			
BC	0.82	0.57 ; 1.16	1.06	0.73 ; 1.54	0.33			
Parietal lobe								
PM _{2.5}	0.86	0.66 ; 1.12	1.07	0.81 ; 1.41	0.38			
NO ₂	1.19	0.80 ; 1.75	1.20	0.80 ; 1.81	0.62			
BC	1.07	0.75 ; 1.53	1.04	0.71 ; 1.51	0.93			
Temporal lobe								
PM _{2.5}	1.87	1.43 ; 2.45	2.08	1.60 ; 2.71	<0.001			
NO ₂	1.59	1.07 ; 2.38	1.37	0.93 ; 2.03	0.06			
BC	1.42	0.99 ; 2.04	1.27	0.89 ; 1.81	0.15			
Occipital lobe								
PM _{2.5}						1.33	0.99 ; 1.80	0.06
NO ₂						1.13	0.79 ; 1.64	0.50
BC						1.07	0.77 ; 1.51	0.67

Abbreviations: BC: black carbon; PM: particulate matter; WMH: white matter hyperintensities

Models adjusted for age, sex, intracranial volume, APOE genotype, education level, smoking habits and alcohol intake. OR expressed for an IQR increment in PM_{2.5}, NO₂ and BC exposure (1.7 µg/m³, 14.6 µg/m³ and 0.6x10⁻⁵/m respectively)

TABLE S6. ADDITIONAL ADJUSTMENT FOR VASCULAR FACTORS

White matter hyperintensities volume								
	(Reference: 1 st tercile)				p-value	(Reference: No WMH detected)		p-value
	2 nd tercile		3 rd tercile			WMH volume > 0		
	OR	95% CI	OR	95% CI		OR	95% CI	
Whole sample, n = 576								
Total WMH volume								
PM _{2.5}	0.88	0.70 ; 1.11	1.23	0.97 ; 1.55	0.06			
NO ₂	0.81	0.58 ; 1.13	0.98	0.70 ; 1.38	0.38			
BC	0.82	0.61 ; 1.10	0.84	0.62 ; 1.14	0.36			
Subsample, n = 441								
Total WMH volume								
PM _{2.5}	0.87	0.67 ; 1.13	1.46	1.09 ; 1.95	0.01			
NO ₂	0.71	0.49 ; 1.04	1.13	0.73 ; 1.75	0.05			
BC	0.77	0.55 ; 1.09	1.06	0.72 ; 1.58	0.17			
Frontal lobe								
PM _{2.5}	0.83	0.63 ; 1.08	1.20	0.91 ; 1.57	0.08			
NO ₂	0.60	0.40 ; 0.90	0.93	0.61 ; 1.40	0.03			
BC	0.75	0.52 ; 1.07	0.98	0.68 ; 1.43	0.21			
Parietal lobe								
PM _{2.5}	0.87	0.66 ; 1.13	1.13	0.86 ; 1.50	0.25			
NO ₂	1.21	0.82 ; 1.79	1.17	0.78 ; 1.77	0.60			
BC	1.07	0.75 ; 1.54	1.02	0.70 ; 1.48	0.92			
Temporal lobe								
PM _{2.5}	1.85	1.41 ; 2.43	2.07	1.60 ; 2.69	<0.001			
NO ₂	1.61	1.08 ; 2.39	1.31	0.89 ; 1.93	0.06			
BC	1.46	1.02 ; 2.10	1.21	0.85 ; 1.73	0.12			
Occipital lobe								
PM _{2.5}						1.36	1.02 ; 1.84	0.04
NO ₂						1.19	0.83 ; 1.72	0.35
BC						1.07	0.77 ; 1.51	0.68

Abbreviations: BC: black carbon; PM: particulate matter; WMH: white matter hyperintensities

Models adjusted for age, sex, intracranial volume, APOE genotype, history of cardiovascular disease, diabetes, hypertension, dyslipidemia and body mass index. OR expressed for an IQR increment in PM_{2.5}, NO₂ and BC exposure (1.7 µg/m³, 14.6 µg/m³ and 0.6x10⁻⁵/m respectively)

3.3.3. Discussion

Dans cette étude sur un sous-groupe des participants de Montpellier de l'étude 3C, nous avons observé une association significative entre exposition aux $PM_{2.5}$ et augmentation du volume d'HSB dans le lobe temporal. La localisation des HSB dans une zone cérébrale impactée tôt dans le développement de la maladie d'Alzheimer et la modification très minime des associations lors de l'ajustement complémentaire sur les facteurs vasculaires questionnent l'origine vasculaire des HSB observés ici.

Si les HSB sont un marqueur reconnu de microangiopathie cérébrale, les études histopathologiques ont mis en évidence différents types de lésions du tissu cérébral dans les zones d'HSB et suggèrent que d'autres étiologies pourraient exister (159–161). La dégénérescence wallérienne est l'un des mécanismes évoqués, elle impliquerait une démyélinisation secondaire à la dégénérescence des axones. De plus, nos séquences IRM n'ayant pas été acquises en FLAIR, il est possible que certaines zones hyperintenses reflètent en réalité de l'atrophie de la substance grise (le LCS étant hyperintense sur les images pondérées en T2), et notamment une atrophie de l'hippocampe pour la zone cérébrale qui nous concerne.

Au total, nos résultats ne permettent donc pas de conclure à un effet cérébrovasculaire de la pollution atmosphérique. Ils suggèrent une association de la pollution atmosphérique avec de l'atrophie de la substance grise, et notamment de l'hippocampe pour la zone temporale où nos résultats sont observés. Les études sur le sujet sont encore peu nombreuses, mais quatre études récemment combinées dans une méta-analyse semblent indiquer un volume de l'hippocampe diminué lorsque l'exposition aux $PM_{2.5}$ augmente, ce qui va dans le sens de l'hypothèse que nous avançons pour nos résultats (198).

Les facteurs de risque vasculaire sont mesurés tardivement dans la vie dans 3C, alors que c'est plutôt leur présence en milieu de vie qui est associée au risque de démence et de déclin cognitif. Les HSB étaient donc un marqueur intéressant car ils reflètent les conséquences cérébrales d'un risque vasculaire cumulé. Pour mieux refléter le risque vasculaire et les atteintes cérébrovasculaires, étudier conjointement différents marqueurs de la microangiopathie cérébrale pourrait être plus informatif. Un autre marqueur était disponible dans 3C : les micro-saignements cérébraux. Cependant, ils étaient observés chez très peu de participants dans 3C, il n'a donc pas été possible d'étudier ce marqueur dans notre population.

4. DISCUSSION

4.1. Synthèse et discussion des résultats principaux

Les travaux de cette thèse mettent en évidence un effet délétère de l'exposition aux $PM_{2.5}$ sur le vieillissement cognitif. Dans la cohorte 3C, nous avons observé un déclin cognitif global accéléré lorsque l'exposition aux $PM_{2.5}$ augmente. Nous avons également observé, chez les participants de Montpellier, une association entre l'exposition aux $PM_{2.5}$ et un marqueur d'imagerie associé à la démence : le volume d'HSB dans le lobe temporal est augmenté chez les participants plus exposés aux particules fines. Ces résultats sont cohérents avec les travaux sur la démence réalisés précédemment dans 3C, où il était observé un risque accru de démence en lien avec l'exposition aux $PM_{2.5}$. Ces premiers résultats en France viennent s'ajouter à ceux de nombreuses études existantes, qui trouvaient pour la majorité d'entre elles un effet délétère de l'exposition aux particules fines sur le risque de déclin cognitif ou de démence. La plausibilité biologique d'une telle association est appuyée par des études expérimentales chez l'animal et post-mortem chez l'humain illustrant un accès direct au cerveau pour les particules les plus fines.

Nous avons pu mettre en évidence dans 3C les effets délétères de l'exposition aux $PM_{2.5}$ tout au long du processus qui amène à la démence, en nous intéressant à la survenue de la démence (123) mais aussi au déclin cognitif qui la précède et à un marqueur d'atteintes cérébrales observable avant l'apparition de troubles cognitifs. La cohérence des résultats obtenus à différentes étapes de la maladie, en utilisant des approches différentes, permet de renforcer le niveau de confiance dans nos résultats et d'argumenter en faveur de la causalité.

Si nos résultats semblent confirmer notre hypothèse d'un effet délétère de l'exposition à la pollution atmosphérique sur le déclin cognitif, ils ne suggèrent pas que celui-ci passe par des effets vasculaires et des atteintes cérébrovasculaires. Nos résultats suggèrent en effet que les HSB associés ici à l'exposition aux $PM_{2.5}$ pourraient résulter de l'atrophie de la substance grise et de mécanismes de dégénérescence wallérienne plutôt que d'atteintes vasculaires. Les effets vasculaires de la pollution atmosphérique sont cependant bien documentés, et nos résultats ne sauraient évidemment écarter à eux seuls l'hypothèse vasculaire. Etant donné le faible nombre d'études portant sur pollution atmosphérique et marqueurs de microangiopathie cérébrale, cette question reste à explorer. Des études de médiation émergent en parallèle, et suggèrent que les effets de la pollution atmosphérique sur le risque de démence pourraient

être médiés par la survenue d'événements cardiovasculaires (134) ou de troubles métaboliques comme le diabète (140).

Nous n'avons pas trouvé d'associations significatives entre l'exposition au NO₂ et au BC et le déclin cognitif ou les HSB. De plus, aucune association n'avait été retrouvée entre ces deux polluants et le risque de démence dans 3C. Contrairement à nous, certaines études sur le NO₂ ou les NO_x ont pu mettre en évidence des associations entre exposition augmentée aux oxydes d'azote et déclin cognitif (106,138) ou risque de démence (144,143,131,142,145,140,136).

Pour le BC cependant, il existe toujours très peu d'études. Le BC étant une composante des particules fines, nous aurions pu nous attendre à retrouver pour ce polluant les associations observées pour les PM_{2.5}. Dans notre population, les niveaux d'exposition au BC étaient cependant plus corrélés à ceux du NO₂ qu'à ceux des PM_{2.5}, reflétant des sources d'émission communes entre NO₂ et BC. Ces deux polluants sont en effet émis prioritairement par le secteur du transport, alors que pour les PM_{2.5} le secteur résidentiel/tertiaire (émissions liées aux activités domestiques et du secteur tertiaire, notamment la combustion des appareils de chauffages) domine. Selon la source d'émission et la composition chimique des particules, les effets de l'exposition peuvent être différents, ce qui pourrait expliquer nos résultats.

Les moindres performances des modèles LUR pour ces deux polluants pourraient également avoir impacté la qualité de l'estimation de l'exposition. Dans ce cas, nous estimons que le biais de classement serait plutôt non-différentiel, diluant les associations observées. Un biais de classement pourrait aussi exister en cas de déménagement, et être plus marqué pour le NO₂ et le BC en raison de la plus grande variabilité spatiale et temporelle de ces polluants en contexte urbain. Nous n'avions pas l'historique de résidence des participants de 3C pendant le suivi. Si les participants ayant déménagé étaient différents en termes de cognition, par exemple en cas de déménagement vers un hébergement pour personnes âgées, plus fréquent en cas de déclin cognitif ou perte d'autonomie, leurs niveaux d'exposition à ces deux polluants ont pu être plus largement modifiés que pour les PM_{2.5} (en fonction de l'éloignement ou du rapprochement à un axe routier important par exemple). Un biais de classification différentiel pourrait alors exister, et être plus marqué pour ces deux polluants, sans qu'il soit facile de prévoir comment il a pu impacter nos résultats. Ces deux limites spécifiques au NO₂ et au BC pourraient avoir empêché la mise en évidence d'associations significatives, mais il est également possible que l'exposition à ces deux polluants ne soit pas associée au vieillissement cognitif. Les résultats toujours assez hétérogènes dans la littérature ne permettent pour le moment pas d'identifier une tendance nette.

4.2. Forces, limites et considérations méthodologiques

4.2.1. Estimation de l'exposition

4.2.1.1. Extrapolation des estimations 2010

Les modèles LUR utilisés pour estimer l'exposition à la pollution atmosphérique des participants de 3C à leur adresse de résidence à l'inclusion ont été développés pour l'année 2010. L'extrapolation réalisée pour estimer les niveaux d'exposition pour des années antérieures suppose la stabilité de la structure spatiale d'exposition à la pollution atmosphérique au cours du temps. Le coefficient d'extrapolation disponible à une échelle régionale permettait de prendre en compte des évolutions différentes des niveaux de pollution atmosphérique entre les régions, modifiant ainsi le contraste entre les participants des différents centres selon la période d'exposition considérée. Lorsqu'un seul centre était étudié, l'extrapolation n'était qu'une correction temporelle, elle conservait les contrastes de niveaux d'exposition entre les participants mesurés en 2010 et n'a été utilisée que pour refléter les niveaux d'exposition sur la période d'intérêt afin de pouvoir les comparer avec ceux des autres études.

Comme détaillé en partie 2.2.1.3., la stabilité de la variabilité spatiale de l'exposition à la pollution atmosphérique a été vérifiée dans le cadre du développement des modèles LUR. Pour cela, de nouveaux modèles LUR ont été développés pour d'autres années lorsque cela était possible (pour 2013 pour les $PM_{2.5}$, et pour 2000 et 2005 pour le NO_2). La concordance entre les prédictions des modèles pour différentes années a été examinée au niveau de points choisis aléatoirement dans la zone géographique couverte par les modèles LUR. La concordance était très bonne pour le NO_2 entre 2010 et 2000, avec un R^2 pour l'Europe de l'Ouest de 88,2 % et pour la France de 82,9 %, ce qui est en faveur de l'extrapolation pour des années antérieures à 2010 et notamment pour les années correspondant à l'inclusion des participants dans 3C.

La concordance était cependant beaucoup plus variable pour les $PM_{2.5}$ selon l'échelle considérée, et elle n'a pas pu être vérifiée pour des années antérieures à 2010. Ainsi, à l'échelle des centres 3C, il pourrait exister un biais de mesure de l'exposition pour la période qui nous intéressait, notamment pour les $PM_{2.5}$. Autrement dit, les niveaux de pollution de l'air pourraient avoir évolué différemment en différents points géographiques, menant à des changements de contraste d'exposition entre les participants entre notre période d'exposition et 2010. Tous les participants pouvant être impactés par ce biais indépendamment de leur

statut cognitif ou de leur niveau de lésions cérébrales, dans le sens d'une surestimation ou d'une sous-estimation de leur niveau d'exposition, nous estimons que ce biais est probablement non différentiel et a pu conduire à des associations se rapprochant de la valeur nulle. Or, nos résultats principaux portent sur les PM_{2.5}, ce qui laisse à penser que ce biais n'impacte probablement pas nos résultats.

4.2.1.1. Période d'exposition considérée et changements de résidence

Nous avons considéré comme période d'exposition dans nos analyses les 5 années précédant l'inclusion des participants dans l'étude. Cette période a été choisie car elle précédait les événements étudiés et constituait un proxy raisonnable d'une exposition à plus long terme. Représenter une exposition à long terme était important notamment pour l'étude du déclin cognitif pour lequel la fenêtre d'exposition pertinente est certainement un peu plus distante dans le temps que pour un marqueur comme les HSB qui reflète des stades plus précoces du processus physiopathologique. Les participants de 3C vivaient en moyenne depuis 27 ans à leur adresse de résidence déclarée à l'inclusion. Sous l'hypothèse, probable, de contrastes d'exposition stables au cours du temps, nous pensons que la variable choisie pour les analyses reflète correctement l'exposition à long terme des participants.

Pour l'analyse du déclin cognitif au cours des 12 ans de suivi, la question du choix d'une exposition dépendante du temps pouvait se poser. Dans notre cas cependant, du fait de la méthode d'extrapolation utilisée, les niveaux d'exposition des participants sont très corrélés au cours du temps, avec un changement des contrastes d'exposition apparaissant uniquement entre les centres. Dans l'hypothèse d'un lieu de résidence stable au cours du suivi, les résultats seraient donc certainement très similaires, comme nous l'avons déjà constaté en testant différentes fenêtres d'exposition (durée plus ou moins longue, décalage temporel par rapport à l'inclusion). Nous n'avons donc pas d'intérêt à complexifier le modèle statistique avec une exposition dépendante du temps.

En cas de changement d'adresse au cours du suivi cependant, il pourrait être utile de prendre en compte le changement d'exposition. Un biais de classement différentiel de l'exposition pourrait en effet exister si le déménagement est lié au statut cognitif, comme discuté en partie 4.1. Nous ne disposons cependant pas de l'historique résidentiel détaillé au cours du suivi.

Par ailleurs, comme toutes les études qui se réfèrent au lieu de résidence pour estimer l'exposition à la pollution de l'air, nous ne pouvons pas prendre en compte la mobilité hors lieu

résidentiel des participants. Bien que la population âgée n'ait plus d'activité professionnelle régulière, elle a aussi d'autres sources de mobilité ne pouvant pas être identifiées dans le cadre de nos travaux.

4.2.2. Approche par polluant unique

Les participants de 3C n'étant pas exposés aux trois polluants atmosphériques de façon indépendante, nous avons initialement prévu de constituer des profils d'exposition aux polluants et d'étudier leur association avec nos événements d'intérêt. Nous avons réalisé une classification ascendante hiérarchique qui a permis de distinguer trois profils : le premier était un profil de moindre exposition aux trois polluants, tandis que les deux autres profils étaient caractérisés par une exposition plus élevée aux $PM_{2.5}$ pour l'un et au NO_2 et au BC pour l'autre. Cependant, ces profils reflétaient surtout les contrastes entre les centres 3C : un déséquilibre important de distribution des participants entre les centres était constaté pour deux profils. Cette approche n'a donc finalement pas été retenue pour la thèse.

Cependant, si les expositions aux trois polluants des participants de 3C étaient corrélées, elles ne l'étaient pas toujours avec la même force. A Montpellier et Dijon, les niveaux de $PM_{2.5}$ étaient plus faiblement corrélés à ceux du NO_2 et du BC que les niveaux de ces deux derniers polluants entre eux. La corrélation entre $PM_{2.5}$ et NO_2/BC était encore plus faible lorsque l'on considérait les trois centres ensemble (voir partie 3.1.). L'approche par polluant unique restait donc pertinente, comme le confirment nos résultats : si nous trouvons des associations significatives en lien avec l'exposition aux $PM_{2.5}$, ce n'est pas le cas pour les deux autres polluants. L'approche par polluant unique a aussi l'avantage de ne pas étudier simultanément plusieurs polluants mesurés avec des niveaux d'erreur différents et dont on estime l'exposition avec des modèles de performances différentes. Les $PM_{2.5}$ par exemple sont généralement mesurées avec moins d'erreur que d'autres polluants comme les NO_x , plus influencés par des sources d'émission locales (103).

4.2.3. Indice de défavorisation et biais de sélection

La défavorisation du quartier est un facteur contextuel important car il constitue un facteur de confusion potentiel dans l'étude de la relation entre pollution atmosphérique et déclin cognitif. En raison d'un nombre important de données manquantes pour l'indice de défavorisation dans notre population, l'ajustement sur cette variable a entraîné la sélection des participants pour lesquels l'information était disponible. Cela a pu être à l'origine d'un biais de sélection, et nos

analyses de sensibilité vont dans ce sens en retrouvant une association plus faible et non significative après imputation.

L'imputation d'une variable contextuelle à partir de données individuelles pose cependant question, sachant que l'association entre défavorisation et cognition peut être retrouvée indépendamment de caractéristiques individuelles comme le niveau socio-économique par exemple. De plus, la défavorisation n'est pas toujours associée à l'exposition à la pollution atmosphérique dans la même direction (86). Au sein même de la France, des associations différentes sont observées selon les villes considérées. Une étude mettait par exemple en évidence une association entre quartiers plus favorisés et exposition au NO₂ augmentée à Paris, alors qu'une association dans le sens inverse était retrouvée à Lille et Marseille (87). Il reste donc difficile de prévoir quelles auraient été les associations observées sur l'échantillon complet.

Nous avons finalement choisi de garder la défavorisation contextuelle sans imputation des données manquantes dans l'ajustement des modèles principaux, car elle constituait selon nous l'un des facteurs de confusion les plus probables. Pour cette raison, une part de plus en plus importante des travaux dans la littérature inclut un indicateur contextuel de défavorisation dans les modèles.

4.2.4. Forces des travaux

Nos résultats sont les premiers en France sur exposition à la pollution atmosphérique et vieillissement cognitif. Nos travaux reposent sur les données de 3C, une cohorte qui bénéficiait d'un nombre de participants important et d'un suivi long des participants avec une évaluation régulière de leurs performances cognitives. Nous avons ainsi pu étudier le déclin cognitif sur 12 ans, ce qui est parmi les durées de suivi les plus longues dans la littérature sur le sujet. Le suivi régulier et les relances adaptées auprès des participants ou de leur personne contact ont certainement contribué à limiter le biais d'attrition, comme le suggèrent nos analyses avec IPAW qui montraient des résultats très similaires aux analyses principales.

La richesse des informations recueillies constituait également une force. Le bilan neuropsychologique dans 3C incluait plusieurs tests cognitifs et nous avons ainsi pu étudier la cognition globale mais aussi différents domaines cognitifs. La disponibilité de données IRM chez une partie des participants a permis l'étude d'un marqueur d'atteintes cérébrales pour compléter nos premiers résultats et argumenter sur les mécanismes potentiellement impliqués. L'entretien et les examens approfondis réalisés lors des visites 3C nous ont permis

d'ajuster nos analyses sur des facteurs identifiés comme importants et ainsi de limiter le risque de biais de confusion.

Malgré les limites soulignées plus tôt, les modèles LUR utilisés avaient une bonne résolution et nous avons pu estimer l'exposition des participants à leur adresse à l'inclusion, contrairement à beaucoup d'études existantes pour lesquelles l'exposition à la pollution atmosphérique est encore évaluée à une échelle supra-individuelle. Les performances de ces modèles pour prédire les niveaux de pollution étaient bonnes, notamment pour les PM_{2.5}.

4.3. Perspectives

4.3.1. Travaux complémentaires dans 3C

Outre l'hypothèse d'un effet vasculaire de l'exposition à la pollution atmosphérique, la deuxième hypothèse mécanistique que nous souhaitions explorer était celle d'une toxicité plus directe de la pollution atmosphérique pouvant contribuer à des processus de neurodégénérescence. L'étude d'un biomarqueur de la maladie d'Alzheimer nous semblait être une option intéressante pour explorer cette hypothèse, et nous disposions dans 3C de dosages de l'amyloïde plasmatique. Etudier ce marqueur aurait pu nous permettre également d'observer les effets de la pollution de l'air à un stade plus précoce de la maladie afin de compléter les travaux existants sur la démence dans 3C.

Des analyses préliminaires de l'amyloïde plasmatique ont été réalisées dans le cadre de cette thèse. Les données étaient disponibles dans un sous-échantillon de 3C, l'étude CRESCENDO, qui incluait des participants de Montpellier sélectionnés car ils ne présentaient pas de troubles cognitifs à 12 ans de suivi. Les dosages d'A β ₄₀ et d'A β ₄₂ ont été réalisés sur les échantillons de plasma prélevés à l'inclusion et à 10 ans. Notre objectif était d'étudier l'association entre l'exposition à la pollution atmosphérique et (i) les niveaux d'amyloïde plasmatique à l'inclusion et (ii) la différence entre les niveaux d'amyloïde à 10 ans et ceux à l'inclusion. Les méthodes et les résultats de ce travail sont présentés en Annexe 2. Nous avons observé un rapport A β ₄₂/A β ₄₀ à l'inclusion significativement diminué lorsque les expositions aux PM_{2.5}, au NO₂ et au BC augmentaient.

L'interprétation de ce résultat reste cependant difficile. Nous manquons de confiance quant à la capacité des marqueurs dosés dans CRESCENDO à refléter les dépôts amyloïdes cérébraux. En effet, si la détection de l'amyloïde dans le sang a l'avantage d'être moins invasive que dans le LCS, elle présente certaines limites. La BHE jouant un rôle de filtre, seule

une partie des protéines cérébrales se retrouve dans la circulation sanguine, et celles-ci peuvent être modifiées ou dégradées avant ou après passage de la BHE. Cette petite fraction de protéines cérébrales doit ensuite être détectée au milieu d'un nombre important de protéines présentes dans le sang (199). De plus, des sources périphériques de production d'amyloïde existent, et peuvent contribuer aux niveaux d'amyloïde dans le plasma (200). Pour pallier ces difficultés, de nouvelles méthodes de dosage plus sensibles ont été développées (200,201), et de nouveaux biomarqueurs plasmatiques reflétant potentiellement mieux les dépôts amyloïdes cérébraux sont à l'étude. C'est le cas du rapport entre un autre fragment protéolytique de l'APP et l'A β ₄₂ (APP₆₆₉₋₇₁₁/A β ₄₂) (202), qui semble être un meilleur prédicteur de la déposition amyloïde observée à l'imagerie que le rapport A β ₄₂/A β ₄₀ (203). Le rapport A β ₄₂/A β ₄₀ quantifié avec ces nouvelles méthodes semble cependant avoir de bonnes performances également dans la prédiction de la déposition amyloïde dans le cerveau (200,203).

Il nous semble nécessaire de confirmer nos résultats avec des dosages utilisant des méthodes plus récentes et prenant en compte d'autres biomarqueurs plasmatiques reflétant peut-être mieux la pathologie Alzheimer. Nous avons donc choisi de ne pas proposer de publication sur ces travaux qui ont néanmoins été présentés en communication orale à l'ISEE 2022. De nouveaux dosages avec la méthode décrite par Nakamura et al. (203) viennent d'être réalisés sur un sous-échantillon de la biobanque à 10 ans pour les centres de Bordeaux et Montpellier et pourront faire l'objet de travaux futurs.

Nos résultats sur les HSB nous incitent également à étudier des marqueurs d'imagerie structurelle, afin de confirmer les hypothèses que nous avons émises concernant les résultats que nous observons. Ceux-ci pouvant refléter de l'atrophie au niveau de l'hippocampe plutôt que des lésions de la substance blanche, de futurs travaux pourraient exploiter les données volumétriques sur l'hippocampe disponibles dans 3C à Montpellier ou avec les images acquises dans les deux autres centres de l'étude.

4.3.2. Quelles attentes pour les futures études épidémiologiques ?

Le niveau de preuve concernant un potentiel effet délétère de l'exposition aux PM_{2.5} sur le cerveau est désormais assez important. Plusieurs facteurs entrent cependant en jeu dans la toxicité des PM_{2.5}, comme leur taille, leur nombre, leur réactivité ou encore leur composition chimique. La composition chimique des particules peut être très variable, mais la majorité des études existantes ne disposent que de données de concentration massique. Disposer de

données d'exposition selon la source d'émission et/ou la composition chimique des particules pourrait être utile pour mieux comprendre leurs effets et mieux cibler les politiques de réduction de la pollution atmosphérique. En effet, si les niveaux des $PM_{2.5}$ ont tendance à diminuer depuis plusieurs années, cette diminution pourrait concerner surtout certaines sources et certains composés, et pas forcément les plus toxiques. L'analyse des effets des $PM_{2.5}$ selon leur source d'émission est une première approche possible déjà utilisée par certaines études. L'analyse des effets selon la composition des $PM_{2.5}$ pourra être amenée à se développer dans l'étude du vieillissement cognitif si la surveillance des différentes fractions des $PM_{2.5}$ (les particules ultrafines par exemple) est mise en place en routine par la réglementation, ou si des mesures réelles sont effectuées pour les besoins des études.

Concernant les autres polluants, ils restent peu étudiés, et des études supplémentaires sont nécessaires afin de mieux quantifier et éventuellement conclure sur leurs potentiels effets sur le vieillissement cognitif. Elles devront cependant corriger les limites existant encore pour un nombre important d'études sur la démence, en reposant notamment sur une meilleure identification des cas de démence et des estimations de l'exposition à une échelle individuelle.

Par ailleurs, l'étude de plusieurs composés des $PM_{2.5}$, ou d'un nombre plus important de polluants atmosphériques, pourrait inciter à combiner des approches polluant unique/polluant multiple afin de mesurer l'impact des co-expositions et des profils d'exposition variables.

Les études sur les biomarqueurs de démence et d'atteintes cérébrales sont encore peu nombreuses. Elles permettent pourtant de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques impliqués et d'étudier les effets de la pollution atmosphérique à différentes étapes du processus de vieillissement cognitif pathologique, cela afin d'argumenter en faveur de la causalité. De nouvelles études sont donc souhaitables, notamment des études longitudinales afin d'étudier l'évolution individuelle des biomarqueurs et ainsi limiter le biais de confusion lié à des facteurs non mesurés. C'est vrai notamment pour les études s'intéressant aux marqueurs d'imagerie structurale, afin de pouvoir éventuellement mettre en évidence l'atrophie de certaines structures cérébrales par exemple.

4.3.3. Quelles améliorations pour la mesure de l'exposition ?

Les modèles utilisés pour estimer les expositions à la pollution atmosphérique s'améliorent. Ils bénéficient par exemple de données de mesure plus nombreuses et régulières qu'il y a quelques années, notamment pour les $PM_{2.5}$, et de données supplémentaires pouvant être

utilisées comme prédicteurs, comme les données satellites. Ainsi, leur résolution s'est affinée, et les futures études bénéficieront de modélisations spatio-temporelles de la pollution atmosphérique permettant une estimation continue de l'exposition pour leurs périodes d'exposition d'intérêt. Le développement de modèles spécifiques à la France ou à la zone géographique de l'étude sera également utile pour améliorer l'estimation de l'exposition des participants des futures études. Comme proposé plus tôt, les modélisations identifiant les sources d'émission ou des composés spécifiques des PM_{2.5} seront à privilégier. Néanmoins, avec des données plus fines ou précises mais aussi d'acquisition plus récente, il faudra privilégier les travaux sur les biomarqueurs, car ceux sur le déclin cognitif et encore plus la démence incidente nécessiteront un recul temporel plus important.

La prise en compte de lieux d'exposition multiples (domicile, travail) et de la mobilité dans la mesure de l'exposition reste difficile. En l'absence de biomarqueurs validés et accessibles pour refléter l'exposition individuelle chronique à la pollution atmosphérique, des mesures de l'exposition grâce à des capteurs individuels portés par les participants sont réalisées dans certaines études pour d'autres événements de santé. Cela est cependant difficilement envisageable pour l'étude de la démence ou du déclin cognitif où se pose, comme évoqué précédemment, la difficulté de la temporalité face à un processus pathologique long et progressif. L'étude de biomarqueurs reflétant des stades précoces du processus pathologique pourrait être utile dans ce contexte, car ils ont l'avantage d'impliquer une fenêtre d'exposition pertinente plus proche temporellement et moins longue.

Les cohortes plus récentes devraient ainsi bénéficier d'améliorations dans la quantité et qualité des données d'exposition disponibles, et de leur disponibilité pour des fenêtres d'exposition pertinentes. La tendance à la diminution de la pollution atmosphérique pourrait cependant entraîner des difficultés à mettre en évidence des effets sur le vieillissement cognitif qui semblent faibles en comparaison de ceux des facteurs individuels. Cependant, il n'est pas certain que les relations soient linéaires, des effets supra-linéaires de la pollution atmosphérique étant suggérés dans la littérature sur d'autres événements de santé (88).

4.4. Conclusion

Ces travaux de thèse viennent appuyer une littérature grandissante sur les effets délétères de la pollution atmosphérique, et notamment particulaire, sur le vieillissement cognitif. Si des études supplémentaires sont souhaitables pour mieux comprendre ces effets et quels composés sont les plus toxiques, la commission sur la prévention de la démence du Lancet a

déjà ajouté la pollution atmosphérique à sa liste des facteurs de risque modifiables de la démence (45).

Ces effets sont observés pour des niveaux d'exposition qui étaient qualifiés comme faibles dans les années 2000 au regard des précédentes recommandations de l'OMS sur la qualité de l'air, mises à jour en 2021 avec des seuils abaissés. Les études sur d'autres événements de santé suggèrent que des effets sanitaires supra-linéaires sont possibles, et l'impact de la pollution atmosphérique sur le vieillissement cognitif pourrait donc exister même à des niveaux d'exposition faibles. Malgré la tendance à la diminution des concentrations en polluants atmosphériques ces dernières années, la population française reste exposée à des niveaux de pollution supérieurs aux dernières recommandations de l'OMS.

Dans un contexte de vieillissement de la population, agir sur la pollution atmosphérique semble donc un levier important dans la prévention de la démence. Il s'agit en effet d'une exposition collective, et toute action politique visant à sa réduction pourrait donc avoir des effets bénéfiques sur le risque de démence à l'échelle de la population comme notre équipe vient de l'illustrer dans une récente publication (204).

RÉFÉRENCES

1. Kyu HH, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018;392(10159):1859-922.
2. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7(2):e105-25.
3. Carcaillon-Bentata L, Quintin C, Moutengou E, Boussac-Zarebska M, Moisan F, Ha C, et al. Peut-on estimer la prévalence de la maladie d'Alzheimer et autres démences à partir des bases de données médico-administratives ? Comparaison aux données de cohortes populationnelles. *Bull Epidémiologique Hebd*. 2016;28-29:459-67.
4. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends [Internet]. Alzheimer's Disease International; 2015. Disponible sur: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
5. Wu YT, Beiser AS, Breteler MMB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time — current evidence. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(6):327-39.
6. Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, Anderson R, Berr C, Beiser A, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: The Alzheimer Cohorts Consortium. *Neurology*. 2020;95(5):e519-31.
7. Prince M, Jackson MJ, Ferri DCP, Sousa R, Albanese DE, Ribeiro MWS, et al. World Alzheimer Report 2009 [Internet]. 2009. Disponible sur: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport.pdf>
8. Inserm (dir.). Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux [Internet]. Paris: Les éditions Inserm; 2007. XV-654. Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/72>
9. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med*. 2018;131(10):1161-9.
10. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2010;362(4):329-44.
11. Hémar A, Mulle C. Maladie d'Alzheimer, peptide β -amyloïde et synapses. *médecine/sciences*. 2011;27(8-9):733-6.
12. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):207-16.
13. Selkoe DJ. Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy. *Physiol Rev*. 2001;81(2):741-66.

14. Nelson PT, Braak H, Markesbery WR. Neuropathology and Cognitive Impairment in Alzheimer Disease: A Complex but Coherent Relationship. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68(1):1-14.
15. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, et al. Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71(5):362-81.
16. Frisoni GB, Altomare D, Thal DR, Ribaldi F, van der Kant R, Ossenkoppele R, et al. The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised. *Nat Rev Neurosci.* 2022;23(1):53-66.
17. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *The Lancet.* oct 2015;386(10004):1698-706.
18. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(1):172-86.
19. Fotuhi M, Hachinski V, Whitehouse PJ. Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(12):649-58.
20. White L, Small BJ, Petrovitch H, Ross GW, Masaki K, Abbott RD, et al. Recent Clinical-Pathologic Research on the Causes of Dementia in Late Life: Update From the Honolulu-Asia Aging Study. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2005;18(4):224-7.
21. White L. Brain Lesions at Autopsy in Older Japanese-American Men as Related to Cognitive Impairment and Dementia in the Final Years of Life: A Summary Report from the Honolulu-Asia Aging Study. Montine T, Sonnen J, éditeurs. *J Alzheimers Dis.* 2009;18(3):713-25.
22. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *The Lancet.* 2001;357(9251):169-75.
23. Prins ND, Scheltens P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(3):157-65.
24. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia. *Acta Neuropathol (Berl).* 2017;134(2):171-86.
25. Mungas D, Reed BR, Ellis WG, Jagust WJ. The Effects of Age on Rate of Progression of Alzheimer Disease and Dementia With Associated Cerebrovascular Disease. *Arch Neurol.* 2001;58(8):1243.
26. Riley KP, Snowdon DA, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: Findings from the Nun Study. *Ann Neurol.* 2002;51(5):567-77.
27. Regan C, Katona C, Walker Z, Hooper J, Donovan J, Livingston G. Relationship of vascular risk to the progression of Alzheimer disease. *Neurology.* 2006;67(8):1357-62.
28. Ska B, Joannette Y. Vieillesse normale et cognition. *médecine/sciences.* 2006;22(3):284-7.
29. Sémiologie des fonctions cognitives [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 15 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/premier->

cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/syndrome-myogene-myopathique-4

30. Hedden T, Gabrieli JDE. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(2):87-96.
31. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):737-52.
32. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol*. 2014;117:20-40.
33. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C, Ebmeier KP, et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2012;344(jan04 4):d7622-d7622.
34. Raz N. Ageing and the Brain. In: eLS [Internet]. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2019. p. 1-8. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470015902.a0003375.pub3>
35. Bastin C, Simon J, Kurth S, Collette F, Salmon E. Variabilité individuelle dans le fonctionnement de la mémoire épisodique au cours du vieillissement normal et pathologique : le rôle de la réserve cognitive. *Rev Neuropsychol*. 2013;5(4):235-42.
36. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement*. 2020;16(9):1305-11.
37. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015-28.
38. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*. 2008;64(5):492-8.
39. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9(S1):65-9.
40. Touchon J, Portet F. Mild Cognitive Impairment. *Presse Médicale*. 2007;36(10):1464-8.
41. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126-35.
42. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr*. 2004;16(2):129-40.
43. Langa KM, Levine DA. The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment: A Clinical Review. *JAMA*. 2014;312(23):2551.
44. Canevelli M, Grande G, Lacorte E, Quarchioni E, Cesari M, Mariani C, et al. Spontaneous Reversion of Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17(10):943-8.

45. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020;396(10248):413-46.
46. Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(11):1201-9.
47. Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, Gallagher A, Goldstein JM, Kantarci K, et al. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimers Dement*. 2018;14(9):1171-83.
48. Husain MA, Laurent B, Plourde M. APOE and Alzheimer's Disease: From Lipid Transport to Physiopathology and Therapeutics. *Front Neurosci*. 2021;15:630502.
49. Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2021;20(1):68-80.
50. Yin YW, Li JC, Wang JZ, Li BH, Pi Y, Yang QW, et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of vascular dementia: a meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2012;514(1):6-11.
51. Sun JH, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Li JQ, et al. Genetics of Vascular Dementia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nacmias B, éditeur. J Alzheimers Dis*. 2015;46(3):611-29.
52. Lövdén M, Fratiglioni L, Glymour MM, Lindenberger U, Tucker-Drob EM. Education and Cognitive Functioning Across the Life Span. *Psychol Sci Public Interest*. 2020;21(1):6-41.
53. Dekhtyar S, Wang HX, Scott K, Goodman A, Koupil I, Herlitz A. A Life-Course Study of Cognitive Reserve in Dementia—From Childhood to Old Age. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(9):885-96.
54. Seblova D, Berggren R, Lövdén M. Education and age-related decline in cognitive performance: Systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev*. 2020;58:101005.
55. Kelly ME, Duff H, Kelly S, McHugh Power JE, Brennan S, Lawlor BA, et al. The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review. *Syst Rev*. 2017;6(1):259.
56. Penninkilampi R, Casey AN, Singh MF, Brodaty H. The Association between Social Engagement, Loneliness, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(4):1619-33.
57. Evans IEM, Martyr A, Collins R, Brayne C, Clare L. Social Isolation and Cognitive Function in Later Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Anstey K, Peters R, éditeurs. J Alzheimers Dis*. 2019;70(s1):S119-44.
58. Ou YN, Tan CC, Shen XN, Xu W, Hou XH, Dong Q, et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension*. 2020;76(1):217-25.

59. Xue M, Xu W, Ou YN, Cao XP, Tan MS, Tan L, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev.* 2019;55:100944.
60. Albanese E, Launer LJ, Egger M, Prince MJ, Giannakopoulos P, Wolters FJ, et al. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* 2017;8(1):165-78.
61. Kivimäki M, Luukkonen R, Batty GD, Ferrie JE, Pentti J, Nyberg ST, et al. Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2018;14(5):601-9.
62. Anstey KJ, Ashby-Mitchell K, Peters R. Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(1):215-28.
63. Iwagami M, Qizilbash N, Gregson J, Douglas I, Johnson M, Pearce N, et al. Blood cholesterol and risk of dementia in more than 1.8 million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Healthy Longev.* 2021;2(8):e498-506.
64. Power MC, Tchetgen Tchetgen EJ, Sparrow D, Schwartz J, Weisskopf MG. Blood Pressure and Cognition: Factors That May Account for Their Inconsistent Association. *Epidemiology.* 2013;24(6):886-93.
65. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, Plourde KL, Vasan RS, Greenberg SM, et al. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology.* 2017;89(24):2447-54.
66. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, Tabak AG, Fayosse A, Shipley M, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3119-25.
67. Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, Brunner EJ, Elbaz A, Sabia S, et al. Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2018;14(2):178-86.
68. Peters R, Peters J, Booth A, Anstey KJ. Trajectory of blood pressure, body mass index, cholesterol and incident dementia: systematic review. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2020;216(1):16-28.
69. Larsson SC, Markus HS. Does Treating Vascular Risk Factors Prevent Dementia and Alzheimer's Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2018;64(2):657-68.
70. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: A review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement.* 2014;10(3S).
71. Xu W, Wang H, Wan Y, Tan C, Li J, Tan L, et al. Alcohol consumption and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2017;32(1):31-42.

72. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzing M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):1.
73. Beckett MW, Arden CI, Rotondi MA. A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults. *BMC Geriatr.* 2015;15(1):9.
74. Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(6):733-9.
75. Yassine HN, Samieri C, Livingston G, Glass K, Wagner M, Tangney C, et al. Nutrition state of science and dementia prevention: recommendations of the Nutrition for Dementia Prevention Working Group. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3(7):e501-12.
76. Grande G, Qiu C, Fratiglioni L. Prevention of dementia in an ageing world: Evidence and biological rationale. *Ageing Res Rev.* 2020;64:101045.
77. Voigtländer S, Vogt V, Mielck A, Razum O. Explanatory models concerning the effects of small-area characteristics on individual health. *Int J Public Health.* 2014;59(3):427-38.
78. Wu YT, Prina AM, Brayne C. The association between community environment and cognitive function: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2015;50(3):351-62.
79. Macintyre S, Ellaway A, Cummins S. Place effects on health: how can we conceptualise, operationalise and measure them? *Soc Sci Med.* 2002;55(1):125-39.
80. Yen IH, Michael YL, Perdue L. Neighborhood Environment in Studies of Health of Older Adults. *Am J Prev Med.* 2009;37(5):455-63.
81. Townsend P. Deprivation. *J Soc Policy.* 1987;16(2):125-46.
82. Pampalon R, Raymond G. Indice de défavorisation matérielle et sociale : son application au secteur de la santé et du bien-être. *Santé Société Solidar.* 2003;2(1):191-208.
83. Besser LM, McDonald NC, Song Y, Kukull WA, Rodriguez DA. Neighborhood Environment and Cognition in Older Adults: A Systematic Review. *Am J Prev Med.* 2017;53(2):241-51.
84. Letellier N, Carrière I, Cadot E, Berkman L, Goldberg M, Zins M, et al. Individual and neighbourhood socioeconomic inequalities in cognitive impairment: cross-sectional findings from the French CONSTANCES cohort. *BMJ Open.* 2020;10(3):e033751.
85. Letellier N, Gutierrez LA, Carrière I, Gabelle A, Dartigues JF, Dufouil C, et al. Sex-specific association between neighborhood characteristics and dementia: The Three-City cohort. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):473-82.
86. Deguen S, Zmirou-Navier D. Social inequalities resulting from health risks related to ambient air quality--A European review. *Eur J Public Health.* 2010;20(1):27-35.
87. Padilla CM, Kihal-Talantikite W, Vieira VM, Rossello P, Nir GL, Zmirou-Navier D, et al. Air quality and social deprivation in four French metropolitan areas—A localized spatio-temporal environmental inequality analysis. *Environ Res.* 2014;134:315-24.

88. World Health Organization. WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: WHO; 2021.
89. Article R221-1 du Code de l'Environnement.
90. Arrêté du 16 avril 2021 relatif au dispositif national de surveillance de la qualité de l'air ambiant. JORF n°0092 du 18 avril 2021.
91. Service des données et études statistiques. Bilan de la qualité de l'air extérieur en France en 2020. 2021.
92. Air quality guidelines. Global update 2005: Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, and sulfur dioxide. Copenhagen, Denmark: WHO; 2006.
93. Service des données et études statistiques. Les niveaux de polluants dans l'air : données détaillées du bilan de la qualité de l'air extérieur en France en 2020 [Internet]. Données et études statistiques pour le changement climatique, l'énergie, l'environnement, le logement, et les transports. 2021 [cité 21 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/les-niveaux-de-polluants-dans-lair-donnees-detaillees-du-bilan-de-la-qualite-de-lair-exterieur-en>
94. CITEPA. Inventaire des émissions de polluants atmosphériques et de gaz à effet de serre en France - Format Secten [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.citepa.org/fr/secten/>
95. Airparif. Les particules fines [Internet]. 2021 [cité 13 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.airparif.asso.fr/les-particules-fines>
96. Airparif. Le carbone suie : enjeu présent et futur. Airparif Actu [Internet]. 2014;(42). Disponible sur: https://www.airparif.asso.fr/_pdf/publications/NUMERO42.pdf
97. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. Trends Neurosci. 2009;32(9):506-16.
98. Block ML, Elder A, Auten RL, Bilbo SD, Chen H, Chen JC, et al. The outdoor air pollution and brain health workshop. NeuroToxicology. 2012;33(5):972-84.
99. Genc S, Zadeoglulari Z, Fuss SH, Genc K. The Adverse Effects of Air Pollution on the Nervous System. J Toxicol. 2012;2012:1-23.
100. Heusinkveld HJ, Wahle T, Campbell A, Westerink RHS, Tran L, Johnston H, et al. Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles. NeuroToxicology. 2016;56:94-106.
101. Franchini M, Mannucci PM. Thrombogenicity and cardiovascular effects of ambient air pollution. Blood. 2011;118(9):2405-12.
102. Martinelli N, Olivieri O, Girelli D. Air particulate matter and cardiovascular disease: A narrative review. Eur J Intern Med. 2013;24(4):295-302.
103. Weuve J, Bennett EE, Ranker L, Gianattasio KZ, Pedde M, Adar SD, et al. Exposure to Air Pollution in Relation to Risk of Dementia and Related Outcomes: An Updated Systematic Review of the Epidemiological Literature. Environ Health Perspect. 2021;129(9):096001.

104. Morris MC, Evans DA, Hebert LE, Bienias JL. Methodological Issues in the Study of Cognitive Decline. *Am J Epidemiol.* 1999;149(9):789-93.
105. Weuve J, Puett RC, Schwartz J, Yanosky JD, Laden F, Grodstein F. Exposure to Particulate Air Pollution and Cognitive Decline in Older Women. *Arch Intern Med.* 2012;172(3):9.
106. Kulick ER, Wellenius GA, Boehme AK, Joyce NR, Schupf N, Kaufman JD, et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Trajectories of Cognitive Decline Among Older Adults. *Neurology.* 2020;94(17):e1782-92.
107. Petkus AJ, Younan D, Widaman K, Gatz M, Manson JE, Wang X, et al. Exposure to Fine Particulate Matter and Temporal Dynamics of Episodic Memory and Depressive Symptoms in Older Women. *Environ Int.* 2020;135:105196.
108. Younan D, Petkus AJ, Widaman KF, Wang X, Casanova R, Espeland MA, et al. Particulate matter and episodic memory decline mediated by early neuroanatomic biomarkers of Alzheimer's disease. *Brain.* 2020;143(1):289-302.
109. Ji JS, Liu L, Zeng Y, Yan LL. Effect of *FOXO3* and Air Pollution on Cognitive Function: A Longitudinal Cohort Study of Older Adults in China From 2000 to 2014. Le Couteur D, éditeur. *J Gerontol Ser A.* 2022;glac016.
110. Cacciottolo M, Wang X, Driscoll I, Woodward N, Saffari A, Reyes J, et al. Particulate Air Pollutants, APOE Alleles and Their Contributions to Cognitive Impairment in Older Women and to Amyloidogenesis in Experimental Models. *Transl Psychiatry.* 2017;7(1):e1022-e1022.
111. He F, Tang JJ, Zhang T, Lin J, Li F, Gu X, et al. Impact of Air Pollution on Cognitive Impairment in Older People: A Cohort Study in Rural and Suburban China. *J Alzheimers Dis.* 2020;77(4):1671-9.
112. Wang J, Li T, Lv Y, Kraus VB, Zhang Y, Mao C, et al. Fine Particulate Matter and Poor Cognitive Function among Chinese Older Adults: Evidence from a Community-Based, 12-Year Prospective Cohort Study. *Environ Health Perspect.* 2020;128(6):067013.
113. Grande G, Wu J, Ljungman PLS, Stafoggia M, Bellander T, Rizzuto D. Long-Term Exposure to PM_{2.5} and Cognitive Decline: A Longitudinal Population-Based Study. *J Alzheimers Dis.* 2021;80(2):591-9.
114. Tonne C, Elbaz A, Beevers S, Singh-Manoux A. Traffic-Related Air Pollution in Relation to Cognitive Function in Older Adults. *Epidemiology.* 2014;25(5):674-81.
115. Cleary EG, Cifuentes M, Grinstead G, Brugge D, Shea TB. Association of Low-Level Ozone with Cognitive Decline in Older Adults. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(1):67-78.
116. Cullen B, Newby D, Lee D, Lyall DM, Nevado-Holgado AJ, Evans JJ, et al. Cross-sectional and longitudinal analyses of outdoor air pollution exposure and cognitive function in UK Biobank. *Sci Rep.* 2018;8(1):12089.
117. Petkus AJ, Younan D, Wang X, Beavers DP, Espeland MA, Gatz M, et al. Air Pollution and the Dynamic Association Between Depressive Symptoms and Memory in Oldest-Old Women. *J Am Geriatr Soc.* 2021;69(2):474-84.

118. Loop MS, Kent ST, Al-Hamdan MZ, Crosson WL, Estes SM, Estes MG, et al. Fine Particulate Matter and Incident Cognitive Impairment in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Cohort. Oreja-Guevara C, éditeur. PLOS ONE. 2013;8(9):e75001.
119. Ailshire J, Walsemann KM. Education Differences in the Adverse Impact of PM2.5 on Incident Cognitive Impairment Among U.S. Older Adults. J Alzheimers Dis. 2021;79(2):615-25.
120. Wurth R, Kioumourtzoglou MA, Tucker KL, Griffith J, Manjourides J, Suh H. Fine particle sources and cognitive function in an older Puerto Rican cohort in Greater Boston: Environ Epidemiol. 2018;2(3):e022.
121. Oudin A, Segersson D, Adolfsson R, Forsberg B. Association Between Air Pollution from Residential Wood Burning and Dementia Incidence in a Longitudinal Study in Northern Sweden. Larcombe A, éditeur. PLOS ONE. 2018;13(6):e0198283.
122. Grande G, Ljungman PLS, Eneroth K, Bellander T, Rizzuto D. Association Between Cardiovascular Disease and Long-term Exposure to Air Pollution With the Risk of Dementia. JAMA Neurol. 2020;77(7):801.
123. Mortamais M, Gutierrez LA, de Hoogh K, Chen J, Vienneau D, Carrière I, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of dementia: Results of the prospective Three-City Study. Environ Int. 2021;148:106376.
124. Shaffer RM, Blanco MN, Li G, Adar SD, Carone M, Szpiro AA, et al. Fine Particulate Matter and Dementia Incidence in the Adult Changes in Thought Study. Environ Health Perspect. 2021;129(8):087001.
125. Younan D, Wang X, Gruenewald T, Gatz M, Serre ML, Vizuete W, et al. Racial/Ethnic Disparities in Alzheimer's Disease Risk: Role of Exposure to Ambient Fine Particles. Newman AB, éditeur. J Gerontol Ser A. 2021;glab231.
126. Semmens EO, Leary CS, Fitzpatrick AL, Ilango SD, Park C, Adam CE, et al. Air pollution and dementia in older adults in the Ginkgo Evaluation of Memory Study. Alzheimers Dement. 2022;alz.12654.
127. Chen JC, Wang X, Serre M, Cen S, Franklin M, Espeland M. Particulate Air Pollutants, Brain Structure, and Neurocognitive Disorders in Older Women. Research report 193. Boston, MA: Health Effects Institute; 2017.
128. Jung CR, Lin YT, Hwang BF. Ozone, Particulate Matter, and Newly Diagnosed Alzheimer's Disease: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. J Alzheimers Dis. 2015;44(2):573-84.
129. Kioumourtzoglou MA, Schwartz JD, Weisskopf MG, Melly SJ, Wang Y, Dominici F, et al. Long-term PM2.5 Exposure and Neurological Hospital Admissions in the Northeastern United States. Environ Health Perspect. 2016;124(1):23-9.
130. Chen H, Kwong JC, Copes R, Tu K, Villeneuve PJ, van Donkelaar A, et al. Living Near Major Roads and the Incidence of Dementia, Parkinson's Disease, and Multiple Sclerosis: A Population-Based Cohort Study. The Lancet. 2017;389(10070):718-26.

131. Chen H, Kwong JC, Copes R, Hystad P, van Donkelaar A, Tu K, et al. Exposure to Ambient Air Pollution and the Incidence of Dementia: A Population-Based Cohort Study. *Environ Int.* 2017;108:271-7.
132. Cerza F, Renzi M, Gariazzo C, Davoli M, Michelozzi P, Forastiere F, et al. Long-term exposure to air pollution and hospitalization for dementia in the Rome longitudinal study. *Environ Health.* 2019;18(1):72.
133. Lee M, Schwartz J, Wang Y, Dominici F, Zanobetti A. Long-term effect of fine particulate matter on hospitalization with dementia. *Environ Pollut.* 2019;254:112926.
134. Ilango SD, Chen H, Hystad P, van Donkelaar A, Kwong JC, Tu K, et al. The role of cardiovascular disease in the relationship between air pollution and incident dementia: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol.* 2020;49(1):36-44.
135. Shi L, Wu X, Danesh Yazdi M, Braun D, Abu Awad Y, Wei Y, et al. Long-term effects of PM_{2.5} on neurological disorders in the American Medicare population: a longitudinal cohort study. *Lancet Planet Health.* 2020;4(12):e557-65.
136. Smargiassi A, Sidi EAL, Robert LE, Plante C, Haddad M, Gamache P, et al. Exposure to ambient air pollutants and the onset of dementia in Québec, Canada. *Environ Res.* 2020;190:109870.
137. Ran J, Schooling CM, Han L, Sun S, Zhao S, Zhang X, et al. Long-term exposure to fine particulate matter and dementia incidence: A cohort study in Hong Kong. *Environ Pollut.* 2021;271:116303.
138. Park SY, Han J, Kim SH, Suk HW, Park JE, Lee DY. Impact of Long-Term Exposure to Air Pollution on Cognitive Decline in Older Adults Without Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2022;86(2):553-63.
139. Oudin A, Forsberg B, Lind N, Nordin S, Oudin Åström D, Sundström A, et al. Is Long-term Exposure to Air Pollution Associated with Episodic Memory? A Longitudinal Study from Northern Sweden. *Sci Rep.* 2017;7(1):12789.
140. Paul KC, Haan M, Yu Y, Inoue K, Mayeda ER, Dang K, et al. Traffic-Related Air Pollution and Incident Dementia: Direct and Indirect Pathways Through Metabolic Dysfunction. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(4):1477-91.
141. Oudin A, Forsberg B, Adolfsson AN, Lind N, Modig L, Nordin M, et al. Traffic-Related Air Pollution and Dementia Incidence in Northern Sweden: A Longitudinal Study. *Environ Health Perspect.* 2016;124(3):306-12.
142. Andersson J, Oudin A, Sundström A, Forsberg B, Adolfsson R, Nordin M. Road Traffic Noise, Air Pollution, and Risk of Dementia – Results from the Betula Project. *Environ Res.* 2018;166:334-9.
143. Oudin A, Andersson J, Sundström A, Nordin Adolfsson A, Oudin Åström D, Adolfsson R, et al. Traffic-Related Air Pollution as a Risk Factor for Dementia: No Clear Modifying Effects of APOE ϵ 4 in the Betula Cohort. *J Alzheimers Dis.* 2019;71(3):733-40.
144. Chang KH, Chang MY, Muo CH, Wu TN, Chen CY, Kao CH. Increased Risk of Dementia in Patients Exposed to Nitrogen Dioxide and Carbon Monoxide: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Forlani G, éditeur. PLoS ONE.* 2014;9(8):e103078.

145. Carey IM, Anderson HR, Atkinson RW, Beevers SD, Cook DG, Strachan DP, et al. Are Noise and Air Pollution Related to the Incidence of Dementia? A Cohort Study in London, England. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022404.
146. Colicino E, Power MC, Cox DG, Weisskopf MG, Hou L, Alexeeff SE, et al. Mitochondrial haplogroups modify the effect of black carbon on age-related cognitive impairment. *Environ Health*. 2014;13(1):42.
147. Younan D, Wang X, Casanova R, Barnard R, Gaussoin SA, Saldana S, et al. PM2.5 Associated With Gray Matter Atrophy Reflecting Increased Alzheimer Risk in Older Women. *Neurology*. 2021;96(8):e1190-201.
148. Alemany S, Crous-Bou M, Vilor-Tejedor N, Milà-Alomà M, Suárez-Calvet M, Salvadó G, et al. Associations between air pollution and biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively unimpaired individuals. *Environ Int*. 2021;157:106864.
149. Iaccarino L, La Joie R, Lesman-Segev OH, Lee E, Hanna L, Allen IE, et al. Association Between Ambient Air Pollution and Amyloid Positron Emission Tomography Positivity in Older Adults With Cognitive Impairment. *JAMA Neurol*. 2021;78(2):197.
150. Calderón-Garcidueñas L, Avila-Ramírez J, Calderón-Garcidueñas A, González-Heredia T, Acuña-Ayala H, Chao C kai, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Highly Exposed PM2.5 Urbanites: The Risk of Alzheimer's and Parkinson's Diseases in Young Mexico City Residents. *Lewczuk P, éditeur. J Alzheimers Dis*. 2016;54(2):597-613.
151. Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L, et al. Long-term Air Pollution Exposure Is Associated with Neuroinflammation, an Altered Innate Immune Response, Disruption of the Blood-Brain Barrier, Ultrafine Particulate Deposition, and Accumulation of Amyloid β -42 and α -Synuclein in Children and Young Adults. *Toxicol Pathol*. 2008;36(2):289-310.
152. Calderón-Garcidueñas L, Kavanaugh M, Block M, D'Angiulli A, Delgado-Chávez R, Torres-Jardón R, et al. Neuroinflammation, Hyperphosphorylated Tau, Diffuse Amyloid Plaques, and Down-Regulation of the Cellular Prion Protein in Air Pollution Exposed Children and Young Adults. *J Alzheimers Dis*. 2012;28(1):93-107.
153. Yang BY, Qian Z, Howard SW, Vaughn MG, Fan SJ, Liu KK, et al. Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2018;235:576-88.
154. Wang B, Xu D, Jing Z, Liu D, Yan S, Wang Y. Effect of long-term exposure to air pollution on type 2 diabetes mellitus risk: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(5):R173-82.
155. Eze IC, Hemkens LG, Bucher HC, Hoffmann B, Schindler C, Künzli N, et al. Association between Ambient Air Pollution and Diabetes Mellitus in Europe and North America: Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*. 2015;123(5):381-9.
156. Shah ASV, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;h1295.
157. Yuan S, Wang J, Jiang Q, He Z, Huang Y, Li Z, et al. Long-term exposure to PM2.5 and stroke: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res*. 2019;177:108587.

158. Wolf K, Hoffmann B, Andersen ZJ, Atkinson RW, Bauwelinck M, Bellander T, et al. Long-term exposure to low-level ambient air pollution and incidence of stroke and coronary heart disease: a pooled analysis of six European cohorts within the ELAPSE project. *Lancet Planet Health*. 2021;5(9):e620-32.
159. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(2):126-35.
160. Schmidt R, Schmidt H, Haybaeck J, Loitfelder M, Weis S, Cavalieri M, et al. Heterogeneity in age-related white matter changes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2011;122(2):171-85.
161. Humphreys CA, Smith C, Wardlaw JM. Correlations in post-mortem imaging-histopathology studies of sporadic human cerebral small vessel disease: A systematic review. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2021;47(7):910-30.
162. Alber J, Alladi S, Bae H, Barton DA, Beckett LA, Bell JM, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv*. 2019;5(1):107-17.
163. Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are White Matter Hyperintensities Made of?: Relevance to Vascular Cognitive Impairment. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6):e001140.
164. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38.
165. Debette S, Schilling S, Duperron MG, Larsson SC, Markus HS. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(1):81.
166. Roseborough AD, Saad L, Goodman M, Cipriano LE, Hachinski VC, Whitehead SN. White matter hyperintensities and longitudinal cognitive decline in cognitively normal populations and across diagnostic categories: A meta-analysis, systematic review, and recommendations for future study harmonization. *Alzheimers Dement*. 2022;1-14.
167. Wilker EH, Preis SR, Beiser AS, Wolf PA, Au R, Kloog I, et al. Long-Term Exposure to Fine Particulate Matter, Residential Proximity to Major Roads and Measures of Brain Structure. *Stroke*. 2015;46(5):1161-6.
168. Kulick ER, Wellenius GA, Kaufman JD, DeRosa JT, Kinney PL, Cheung YK, et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Subclinical Cerebrovascular Disease in NOMAS (the Northern Manhattan Study). *Stroke*. 2017;48(7):1966-8.
169. Power MC, Lamichhane AP, Liao D, Xu X, Jack CR, Gottesman RF, et al. The Association of Long-Term Exposure to Particulate Matter Air Pollution with Brain MRI Findings: The ARIC Study. *Environ Health Perspect*. 2018;126(2):027009.
170. Wilker EH, Martinez-Ramirez S, Kloog I, Schwartz J, Mostofsky E, Koutrakis P, et al. Fine Particulate Matter, Residential Proximity to Major Roads, and Markers of Small Vessel Disease in a Memory Study Population. *Calderón-Garcidueñas L, éditeur. J Alzheimers Dis*. 2016;53(4):1315-23.

171. 3C Study Group. Vascular Factors and Risk of Dementia: Design of the Three-City Study and Baseline Characteristics of the Study Population. *Neuroepidemiology*. 2003;22(6):316-25.
172. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1(3):385-401.
173. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini Mental State ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
174. Amieva H, Gaestel Y, Dartigues JF. The multiple-choice formats (forms F and G) of the Benton Visual Retention Test as a tool to detect age-related memory changes in population-based studies and clinical settings. *Nat Protoc*. 2006;1(4):1936-8.
175. Isaacs B, Kennie AT. The set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry*. 1973;123(575):467-70.
176. Bowie CR, Harvey PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*. 2006;1(5):2277-81.
177. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-939.
178. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43(2):250-250.
179. Brickman AM, Sneed JR, Provenzano FA, Garcon E, Johnert L, Muraskin J, et al. Quantitative approaches for assessment of white matter hyperintensities in elderly populations. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2011;193(2):101-6.
180. Rorden C, Brett M. Stereotaxic Display of Brain Lesions. *Behav Neurol*. 2000;12(4):191-200.
181. de Hoogh K, Gulliver J, Donkelaar A van, Martin RV, Marshall JD, Bechle MJ, et al. Development of West-European PM2.5 and NO2 Land Use Regression Models Incorporating Satellite-Derived and Chemical Transport Modelling Data. *Environ Res*. 2016;151:1-10.
182. de Hoogh K, Chen J, Gulliver J, Hoffmann B, Hertel O, Ketzel M, et al. Spatial PM2.5, NO2, O3 and BC Models for Western Europe – Evaluation of Spatiotemporal Stability. *Environ Int*. 2018;120:81-92.
183. Brunekreef B, Strak M, Chen J, Andersen ZJ, Atkinson R, Carey I, et al. Mortality and Morbidity Effects of Long-Term Exposure to Low-Level PM2.5, BC, NO2, and O3: An Analysis of European Cohorts in the ELAPSE Project. Research Report 208. Boston, MA: Health Effects Institute; 2021.
184. Inness A, Baier F, Benedetti A, Bouarar I, Chabrilat S, Clark H, et al. The MACC reanalysis: an 8 yr data set of atmospheric composition. *Atmospheric Chem Phys*. 2013;13(8):4073-109.

185. Brandt J, Silver JD, Frohn LM, Geels C, Gross A, Hansen AB, et al. An integrated model study for Europe and North America using the Danish Eulerian Hemispheric Model with focus on intercontinental transport of air pollution. *Atmos Environ*. 2012;53:156-76.
186. Power MC, Adar SD, Yanosky JD, Weuve J. Exposure to Air Pollution as a Potential Contributor to Cognitive Function, Cognitive Decline, Brain Imaging, and Dementia: A Systematic Review of Epidemiologic Research. *NeuroToxicology*. 2016;56:235-53.
187. Weuve J, Proust-Lima C, Power MC, Gross AL, Hofer SM, Thiébaud R, et al. Guidelines for reporting methodological challenges and evaluating potential bias in dementia research. *Alzheimers Dement*. 2015;11(9):1098-109.
188. Schilling S, DeStefano AL, Sachdev PS, Choi SH, Mather KA, DeCarli CD, et al. APOE genotype and MRI markers of cerebrovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;81(3):292-300.
189. Proust C, Jacqmin-Gadda H, Taylor JMG, Ganiayre J, Commenges D. A Nonlinear Model with Latent Process for Cognitive Evolution Using Multivariate Longitudinal Data. *Biometrics*. 2006;62(4):1014-24.
190. Proust-Lima C, Philipps V, Liqueur B. Estimation of Extended Mixed Models Using Latent Classes and Latent Processes: The R Package lcomm. *J Stat Softw*. 2017;78(2).
191. Commenges D, Jacqmin-Gadda H. *Modèles biostatistiques pour l'épidémiologie*. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2015.
192. Proust-Lima C, Dartigues JF, Jacqmin-Gadda H. Misuse of the Linear Mixed Model When Evaluating Risk Factors of Cognitive Decline. *Am J Epidemiol*. 2011;174(9):1077-88.
193. Liu Y, De A. Multiple Imputation by Fully Conditional Specification for Dealing with Missing Data in a Large Epidemiologic Study. *Int J Stat Med Res*. 2015;4(3):287-95.
194. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30(4):377-99.
195. van Buuren S. *Flexible imputation of missing data*. Second edition. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2018. (Chapman and Hall/CRC interdisciplinary statistics series).
196. Weuve J, Tchetgen Tchetgen EJ, Glymour MM, Beck TL, Aggarwal NT, Wilson RS, et al. Accounting for Bias Due to Selective Attrition: The Example of Smoking and Cognitive Decline. *Epidemiology*. 2012;23(1):119-28.
197. Duchesne J, Gutierrez LA, Carrière I, Mura T, Chen J, Vienneau D, et al. Exposure to ambient air pollution and cognitive decline: Results of the prospective Three-City cohort study. *Environ Int*. 2022;161:107118.
198. Balboni E, Filippini T, Crous-Bou M, Guxens M, Erickson LD, Vinceti M. The association between air pollutants and hippocampal volume from magnetic resonance imaging: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2022;204:111976.
199. Kulichikhin KY, Fedotov SA, Rubel MS, Zalutskaya NM, Zobnina AE, Malikova OA, et al. Development of molecular tools for diagnosis of Alzheimer's disease that are based on detection of amyloidogenic proteins. *Prion*. 2021;15(1):56-69.

200. Janelidze S, Stomrud E, Palmqvist S, Zetterberg H, van Westen D, Jeromin A, et al. Plasma β -amyloid in Alzheimer's disease and vascular disease. *Sci Rep*. 2016;6(1):26801.
201. Kaneko N, Yamamoto R, Sato TA, Tanaka K. Identification and quantification of amyloid beta-related peptides in human plasma using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Proc Jpn Acad Ser B*. 2014;90(3):104-17.
202. Kaneko N, Nakamura A, Washimi Y, Kato T, Sakurai T, Arahata Y, et al. Novel plasma biomarker surrogating cerebral amyloid deposition. *Proc Jpn Acad Ser B*. 2014;90(9):353-64.
203. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*. 2018;554(7691):249-54.
204. Letellier N, Gutierrez L, Duchesne J, Chen C, Ilango S, Helmer C, et al. Air quality improvement and incident dementia: Effects of observed and hypothetical reductions in air pollutant using parametric g-computation. *Alzheimers Dement*. 2022;alz.12606.

ANNEXES

Annexe 1. Analyse du déclin de la mémoire épisodique dans 3C

Centres concernés et temporalité de passation du test dans 3C

Pour évaluer la mémoire épisodique, nous disposions dans 3C du test du rappel libre et du rappel indicé à 16 items (RLRI16). Ce test a été utilisé dans les centres de Bordeaux et Montpellier uniquement, et inclus dans le bilan cognitif à différentes étapes du suivi selon le centre. Je disposais pour ce test des données de suivi 3C à 14 ans contrairement au reste des travaux de cette thèse qui utilisent les données de suivi jusqu'à 12 ans. Les participants de Bordeaux ont réalisé le test à 2, 7, 10, 12 et 14 ans de suivi, alors que la première passation du test était plus tardive à Montpellier (passation du test à partir du suivi à 7 ans). La visite d'inclusion dans les analyses qui vont suivre a été définie comme celle de la première passation du test.

Évaluation de la mémoire épisodique

Le RLRI16 se déroule en trois phases :

- Une phase d'apprentissage, ou d'encodage, pendant laquelle le participant lit et mémorise 16 mots par groupes de 4 mots.
- Une phase où le participant doit se rappeler librement autant de mots que possible en un temps donné (rappel libre). À la fin de ce délai, si certains mots n'ont pas été restitués, un indice (la catégorie sémantique du mot) est fourni au participant pour l'aider (rappel indicé). Cet enchaînement rappel libre et rappel indicé est répété trois fois.
- Une phase de rappel différé : 20 min après la fin de la phase précédente, le participant doit de nouveau se rappeler librement (rappel libre différé), puis avec un indice (rappel indicé différé), le maximum de mots.

Le score considéré dans les analyses était la somme des trois rappels libres immédiats (score pouvant donc varier de 0 à 48).

Exposition à la pollution atmosphérique

L'exposition aux PM_{2.5}, NO₂ et BC a été estimée avec les modèles LUR décrits précédemment. La variable d'exposition considérée était l'exposition moyenne à chacun des polluants sur les 5 années précédant l'inclusion dans cette étude (première passation du RLRI16).

Analyses statistiques

Afin d'étudier l'association entre exposition à la pollution atmosphérique et évolution de la mémoire épisodique au cours du temps, des modèles linéaires mixtes ont été utilisés. Les modèles étaient ajustés sur l'âge à la première passation du RLRI16, le sexe, le centre, le niveau d'études, le génotype APOE, la consommation d'alcool, la consommation de tabac, l'indice de défavorisation du quartier, l'indicateur de première passation du RLRI16 et les interactions temps*covariables statistiquement significatives (âge, centre, consommation de tabac et génotype APOE). À l'exception de l'âge, les covariables étaient mesurées à la première visite d'inclusion dans 3C. Les coefficients sont exprimés pour une augmentation d'un écart interquartile de l'exposition aux PM_{2.5} et au NO₂, et d'une unité pour le BC.

Résultats

Après exclusion des participants dont l'adresse n'avait pas pu être géocodée, des participants avec un seul point de suivi, des démences prévalentes à l'inclusion et des participants avec données manquantes pour les covariables, l'échantillon d'analyse final incluait 1799 participants (Figure 1, figures et tableaux sont regroupés à la fin de l'annexe).

Les caractéristiques des participants sont présentées dans le Tableau 1. L'âge médian à la première passation du RLRI16 était de 77 ans (écart interquartile (EI) : 6,8 ans), 64% des participants étaient des femmes et 46 % avaient fait plus de 9 ans d'études (enseignement secondaire supérieur). La durée de suivi médiane était de 8 ans (EI : 5,7 ans) et 74 % des participants avaient plus de deux points de mesure du RLRI16. Le score médian au RLRI16 était de 25 mots (EI : 9 mots). L'exposition médiane à la pollution atmosphérique était de 23,5 (EI : 4,8) µg/m³ pour les PM_{2.5}, 35,5 (10,3) µg/m³ pour le NO₂ et 2,5 (0,4) 10⁻⁵/m pour le BC.

Nous n'avons trouvé aucune association significative entre exposition à la pollution atmosphérique et évolution de la mémoire épisodique au cours du temps (Tableau 2).

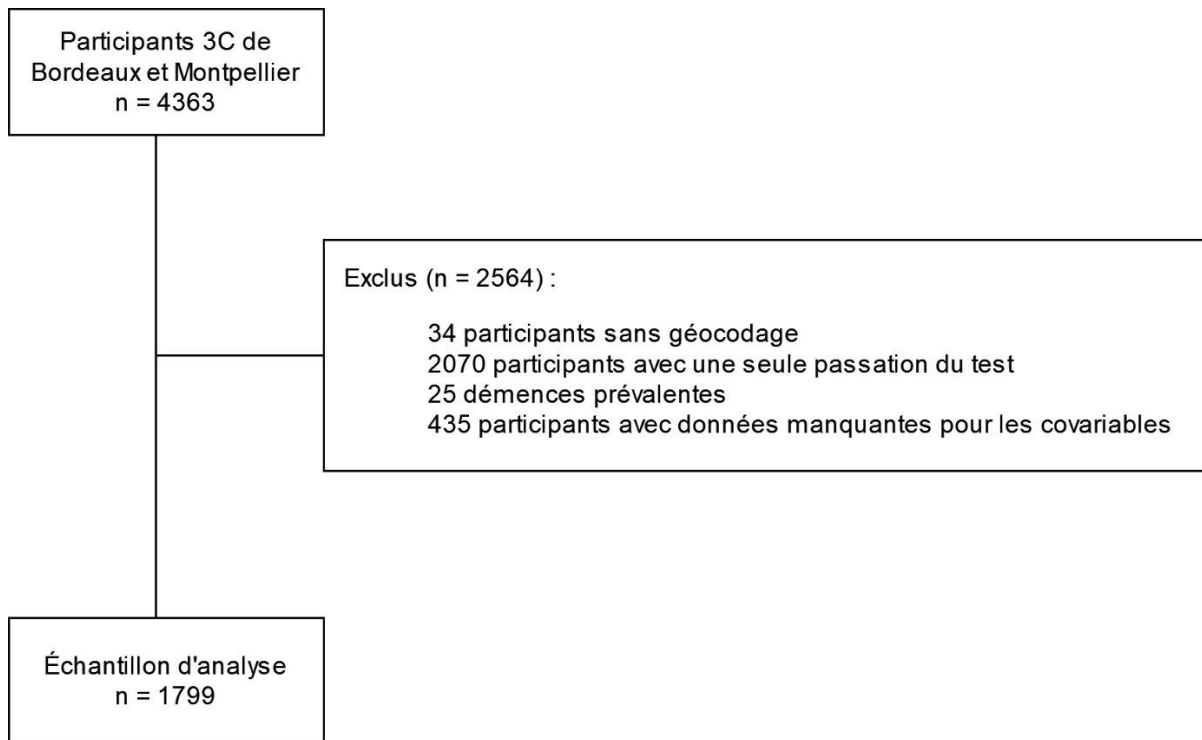


Figure 1. Flow-chart pour la sélection de la population d'étude

Tableau 1. Caractéristiques des participants de 3C inclus dans l'échantillon d'analyse de la mémoire épisodique (n = 1799)

Caractéristiques des participants à l'inclusion dans 3C	n (%) ou médiane (EI)
Age^a (années)	76,7 (6,8)
Sexe féminin	1150 (63,9)
Centre	
Bordeaux	1037 (57,6)
Montpellier	762 (42,4)
Niveau d'études	
≤ 5 ans	455 (25,3)
5 - 9 ans	509 (28,3)
> 9 ans	835 (46,4)
Consommation de tabac	
Non-fumeur	1133 (63,0)
Ancien fumeur ou fumeur actuel	666 (37,0)
Consommation d'alcool	
Aucune	314 (17,5)
Modérée	1310 (72,8)
Importante	175 (9,7)
Porteurs de l'allèle ε4 de l'APOE	287 (16,0)
Indice de défavorisation du quartier^b	0,3 (3,5)
Performance au RLRI16^a (nombre de mots)	25 (9)
Durée du suivi (années)	8,0 (5,7)
Exposition à la pollution atmosphérique^c	
PM _{2.5} (µg/m ³)	23,5 (4,8)
NO ₂ (µg/m ³)	35,5 (10,3)
BC (10 ⁻⁵ /m)	2,5 (0,4)

Abréviations : APOE : apolipoprotéine E ; BC : *black carbon* ; EI : écart interquartile ; PM : *particulate matter* ; RLRI16 : test du rappel libre et du rappel indicé à 16 items

^a Mesure de la variable au moment de la première passation du RLRI16

^b Un indice de défavorisation plus élevé indique un quartier plus défavorisé (indice allant de -3.8 à 10.7 dans cette population)

^c Moyenne sur les 5 années précédant la première passation du test

Tableau 2. Différence d'évolution de la mémoire épisodique au cours du temps associée à l'exposition à la pollution atmosphérique (n = 1799)

Polluant	β^a	Intervalle de confiance à 95%
PM _{2.5}	0,027	-0,143 ; 0,198
NO ₂	0,014	-0,056 ; 0,084
BC	0,083	-0,067 ; 0,233

Abréviations : BC : *black carbon* ; PM : *particulate matter*

^a Le coefficient représente la différence d'évolution du score au RLRI16 au cours du temps associée à une augmentation de l'exposition à la pollution atmosphérique de 1 écart interquartile pour les PM_{2.5} et le NO₂ (4,8 et 10,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ respectivement) et de 1 unité pour le BC ($10^{-5}/\text{m}$)

Annexe 2. Étude de l'association entre pollution atmosphérique et amyloïde plasmatique dans CRESCENDO

L'étude CRESCENDO

Le projet ANR CRESCENDO (Cognitive REServe and Clinical ENDOphenotypes, ANR-10-MALZ-0007) a été lancé à Montpellier lors du suivi à 12 ans de 3C, et avait pour objectif d'étudier les déterminants de l'hétérogénéité du vieillissement cognitif en s'intéressant à la réserve cognitive. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Participants de Montpellier ;
- Sans diagnostic de démence au suivi 12 ans ;
- Avec un score MMSE supérieur à 24 au suivi 12 ans.

Au total, 380 participants de Montpellier sans troubles cognitifs à 12 ans de suivi ont été inclus dans CRESCENDO.

Dosage de l'amyloïde- β plasmatique

Les dosages de l'amyloïde- β plasmatique dans CRESCENDO ont été réalisés par SysDiag (UMR3145, Montpellier, France) sur les échantillons de plasma prélevés à l'inclusion et à 10 ans de suivi. Les dosages ont été réalisés en 2015 à l'aide de kits INNO-BIA de chez Innogenetics et de la technique multiplex xMAP. Les formes $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ ont été quantifiées simultanément (en pg/mL), et le rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ a été calculé.

Les variables ont été utilisées en continu dans les modèles statistiques au vu de la normalité des distributions.

Exposition à la pollution atmosphérique

L'exposition aux $PM_{2.5}$, NO_2 et BC a été estimée avec les modèles LUR décrits précédemment. La variable d'exposition considérée dans les analyses était l'exposition moyenne à chacun des polluants sur les 5 années précédant l'inclusion dans la cohorte.

Analyses statistiques

Les trois polluants atmosphériques ont été analysés séparément. A l'aide de modèles linéaires, nous avons étudié l'association entre l'exposition à la pollution atmosphérique et (i) les niveaux d'amyloïde plasmatique à l'inclusion et (ii) la différence entre les niveaux d'amyloïde à 10 ans et ceux à l'inclusion. Dans les deux cas, les niveaux d'A β_{40} , d'A β_{42} et le rapport A β_{42} /A β_{40} ont été étudiés. Les modèles étaient ajustés sur l'âge à l'inclusion, le sexe, le génotype APOE et le débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule CKD-EPI.

Les coefficients présentés sont exprimés pour une augmentation d'un écart interquartile de l'exposition aux PM_{2.5} et au NO₂, et d'une unité pour le BC.

Résultats

Après exclusion de 87 participants sans dosage de l'amyloïde plasmatique, de deux participants présentant une démence et de deux participants avec données manquantes pour les covariables, l'échantillon d'analyse final incluait 289 participants (Figure 1, figures et tableaux sont regroupés à la fin de l'annexe).

Les caractéristiques des participants sont présentées dans le Tableau 1. L'âge médian à l'inclusion était de 69 ans (écart interquartile (EI) : 5,1 ans), 56 % des participants étaient des femmes et 56 % avaient fait plus de 9 ans d'études. L'exposition médiane à la pollution atmosphérique était de 24,2 (EI : 1,8) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour les PM_{2.5}, 46,2 (14,1) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour le NO₂ et 2,6 (0,7) $10^{-5}/\text{m}$ pour le BC. Les niveaux médians d'amyloïde plasmatique à l'inclusion étaient de 158,8 (EI : 37,5) pg/mL pour l'A β_{40} et de 41,4 (EI : 11,9) pg/mL pour l'A β_{42} . Les trajectoires individuelles au cours des 10 ans de suivi montraient très peu de variation dans les niveaux d'amyloïde entre les deux points de mesure (Figure 2).

Les associations entre pollution atmosphérique et amyloïde plasmatique sont présentées dans le Tableau 2. A l'inclusion, on observait des niveaux d'A β_{40} augmentés et des niveaux d'A β_{42} diminués en cas d'augmentation de l'exposition aux trois polluants, mais ces associations n'étaient pas significatives. Le rapport A β_{42} /A β_{40} était lui significativement diminué lorsque les expositions aux PM_{2.5}, au NO₂ et au BC augmentaient. Aucune association significative n'était retrouvée entre exposition aux trois polluants et évolution des niveaux d'amyloïde plasmatique entre les deux points de mesure.

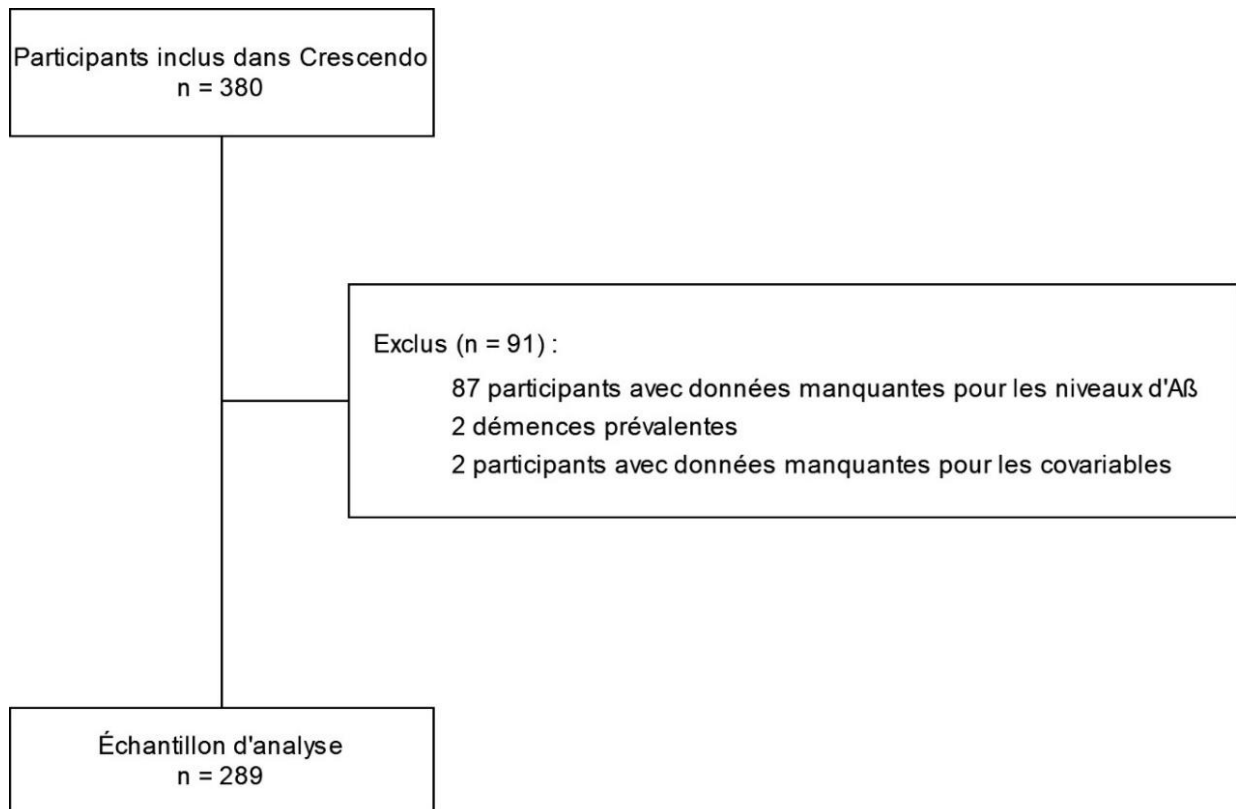


Figure 1. Flow-chart pour la sélection de la population d'étude

Tableau 1. Caractéristiques des participants de CRESCENDO inclus dans l'échantillon d'analyse (n = 289)

Caractéristiques	n (%) ou médiane (EI)
Age à l'inclusion (années)	68.8 (5.1)
Sexe féminin	162 (56.1)
Niveau d'études	
≤ 5 ans	50 (17.3)
5 - 9 ans	78 (27.0)
> 9 ans	161 (55.7)
Consommation de tabac	
Non-fumeur	179 (61.9)
Ancien fumeur ou fumeur actuel	110 (38.1)
Consommation d'alcool	
Aucune	34 (12.1)
Modérée	223 (79.1)
Importante	25 (8.9)
Porteurs de l'allèle ε4 de l'APOE	49 (17.0)
eDFG (mL/mn/1.73m²)	81.6 (15.0)
Niveaux d'Aβ à l'inclusion	
Aβ ₄₀ (pg/mL)	158.8 (37.5)
Aβ ₄₂ (pg/mL)	41.4 (11.9)
Aβ ₄₂ /Aβ ₄₀	0.255 (0.065)
Niveaux d'Aβ au suivi à 10 ans	
Aβ ₄₀ (pg/mL)	175.0 (37.8)
Aβ ₄₂ (pg/mL)	41.2 (13.5)
Aβ ₄₂ /Aβ ₄₀	0.235 (0.064)
Exposition à la pollution atmosphérique^a	
PM _{2.5} (µg/m ³)	24.2 (1.8)
NO ₂ (µg/m ³)	46.2 (14.1)
BC (10 ⁻⁵ /m)	2.6 (0.7)

Abréviations : APOE : apolipoprotéine E ; BC : *black carbon* ; eDFG : débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule CKD-EPI ; EI : écart interquartile ; PM : *particulate matter*

^a Moyenne sur les 5 années précédant l'inclusion

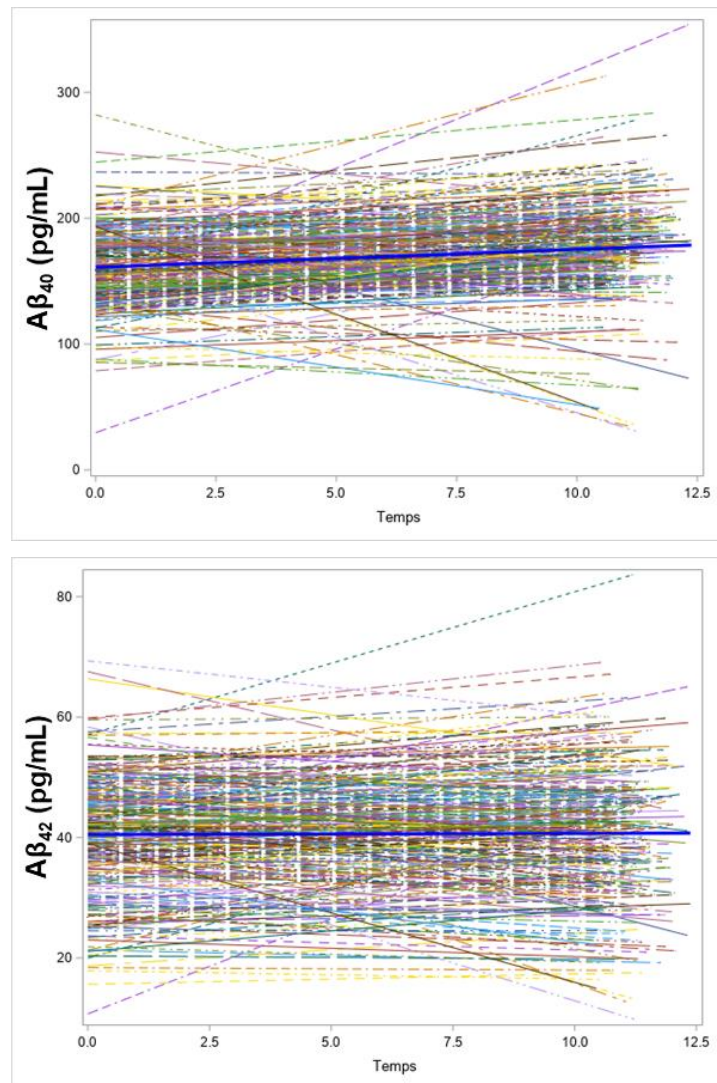


Figure 2. Trajectoires individuelles d'évolution des niveaux d'amyloïde plasmatique au cours des 10 ans de suivi

Tableau 2. Associations entre pollution atmosphérique et amyloïde plasmatique (n = 289)

	PM _{2.5}		NO ₂		BC	
	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI
Niveaux d'Aβ à l'inclusion						
Aβ ₄₀ (pg/mL)	4.1999	-0.4074 ; 8.8073	1.8572	-3.3775 ; 7.0920	0.9608	-6.9566 ; 8.8782
Aβ ₄₂ (pg/mL)	-0.6281	-2.1616 ; 0.9053	-1.5488	-3.2753 ; 0.1776	-2.4473	-5.0552 ; 0.1606
Aβ ₄₂ /Aβ ₄₀	-0.0122	-0.0209 ; -0.0034 *	-0.0124	-0.0223 ; -0.0024 *	-0.0177	-0.0327 ; -0.0026 *
Différence entre les niveaux d'Aβ à S10 et à l'inclusion						
Δ Aβ ₄₀ (pg/mL)	-0.7612	-6.5145 ; 4.9921	2.9020	-3.5954 ; 9.3994	0.4287	-9.4042 ; 10.2616
Δ Aβ ₄₂ (pg/mL)	0.0204	-1.3257 ; 1.3665	1.0119	-0.5055 ; 2.5293	0.6614	-1.6376 ; 2.9604
Δ Aβ ₄₂ /Aβ ₄₀	0.0047	-0.0019 ; 0.0114	0.0035	-0.0040 ; 0.0110	0.0073	-0.0041 ; 0.0186

Abréviations : Aβ : amyloïde-β plasmatique ; BC : *black carbon* ; PM : *particulate matter*, S10 : suivi à 10 ans

^a Moyenne sur les 5 années précédant l'inclusion

Annexe 3. Article « Pollution de l'air extérieur et vieillissement cognitif »



J. Duchesne

Pollution de l'air extérieur et vieillissement cognitif

Ambient air pollution and cognitive aging

J. Duchesne*, C. Berr*, M. Mortamais*

POINTS FORTS

- » Une littérature épidémiologique grandissante identifie la pollution de l'air extérieur comme potentiel facteur de risque de vieillissement cognitif.
- » De premières études épidémiologiques en France montrent une association entre exposition aux particules fines et risque de démence et de déclin cognitif.
- » Si le niveau de preuve devient important pour les particules fines, les autres polluants atmosphériques restent peu étudiés.
- » La pollution de l'air extérieur, exposition collective, est une cible d'intérêt pour la prévention de la démence en population.

Mots-clés : Pollution de l'air extérieur – Vieillissement cognitif – Démence – Épidémiologie.

HIGHLIGHTS

A growing epidemiological literature has identified ambient air pollution as a potential risk factor for cognitive aging.

French epidemiological studies have shown that fine particulate matter exposure was associated with risk of dementia and cognitive decline.

Although there is increasing evidence of a deleterious effect of fine particulate matter, there remains very limited study of other air pollutants' effects.

Ambient air pollution, as a collective exposure, represents a target of interest for population-based dementia prevention.

Keywords: Ambient air pollution – Cognitive aging – Dementia – Epidemiology.

Les effets néfastes de la pollution de l'air extérieur sur la mortalité et la santé respiratoire et cardiovasculaire sont désormais bien documentés. Ils ont été mis en évidence pour différents polluants atmosphériques et des expositions à court comme à long terme [1-3]. Récemment, des études ont identifié des voies d'accès potentielles des polluants de l'air au système nerveux central (SNC), et la littérature épidémiologique sur les liens entre pollution de l'air et cognition s'est développée en conséquence. Cet article illustrera plus spécifiquement l'avancée des travaux de la littérature scientifique portant sur la pollution de l'air et le vieillissement cognitif, et présentera les premiers travaux menés en France sur le sujet par notre équipe.

Pollution de l'air extérieur : de quoi parle-t-on ?

La pollution de l'air extérieur est la présence dans l'atmosphère de composés ayant des effets néfastes sur la santé et/ou l'environnement. Il peut s'agir d'une varia-

tion de la concentration de composés naturellement présents dans l'atmosphère, ou de la présence anormale de composés en lien avec des émissions liées à l'activité humaine. De nombreux polluants peuvent être émis dans l'atmosphère, réagir entre eux et être à l'origine de la formation de polluants secondaires. En France, le niveau de la pollution de l'air est réglementé et fait l'objet d'une surveillance par les associations agréées de surveillance de la qualité de l'air [4, 5]. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) propose, quant à elle, des lignes directrices qui identifient des seuils de concentration cibles à ne pas dépasser pour 6 polluants majeurs présentant des risques pour la santé [2]. Les préoccupations actuelles de santé publique portent principalement sur les particules fines (PM_{2,5}) et le dioxyde d'azote (NO₂) (tableau I). Les PM_{2,5} sont des particules en suspension de diamètre aérodynamique inférieur ou égal à 2,5 µm. Mélange complexe de particules solides et liquides, ces aérosols peuvent avoir une composition chimique très variable, incluant des substances organiques et inorganiques. La classification des particules en suspension selon leur taille permet de les différencier

* Institut des neurosciences de Montpellier, université de Montpellier, Inserm, Montpellier.

en fonction de leur comportement dans l'atmosphère (transport, déposition), de leur capacité à pénétrer plus ou moins profondément dans les voies respiratoires et de leurs propriétés physiques, mais ne permet pas de prendre en compte les effets sanitaires variables qui pourraient résulter de compositions chimiques différentes. Si les $PM_{2,5}$ sont une des fractions de taille concernées par les lignes directrices de l'OMS, il existe également d'autres types de particules ne faisant pas l'objet de recommandations, comme le carbone suie (BC pour *black carbon*), une composante des particules fines principalement émise par le secteur des transports. Le NO_2 est un gaz émis au cours des processus de combustion, notamment dans le transport routier, son principal secteur d'émission. Précurseur de nombreux polluants secondaires, il peut, par exemple, contribuer à la formation de particules fines.

Si les émissions de $PM_{2,5}$ et de NO_2 diminuent en France depuis 2000 [6], la population française reste exposée à des concentrations pouvant avoir un impact sur la santé (tableau I). La littérature scientifique continue en effet de démontrer des effets sur la santé, même à des niveaux d'exposition qualifiés de faibles dans les années 2000, comme en témoignent les lignes directrices de l'OMS mises à jour en 2021 et présentant des valeurs seuils inférieures à celles préconisées dans les lignes directrices de 2005. De plus, ces recommandations considèrent les polluants séparément, alors qu'il est évident que la population est exposée à plusieurs substances simultanément et que des effets additifs ou synergiques sont probables.

Les recommandations de l'OMS se basent principalement sur les effets désormais bien attestés de ces polluants sur la mortalité, indicateur le plus étudié à l'échelle mondiale. La recherche s'intéresse cependant à de nombreux autres couples polluant-événement de santé, notamment à des morbidités spécifiques comme le vieillissement cognitif.

Hypothèses biologiques d'un effet délétère de la pollution de l'air sur le système nerveux central

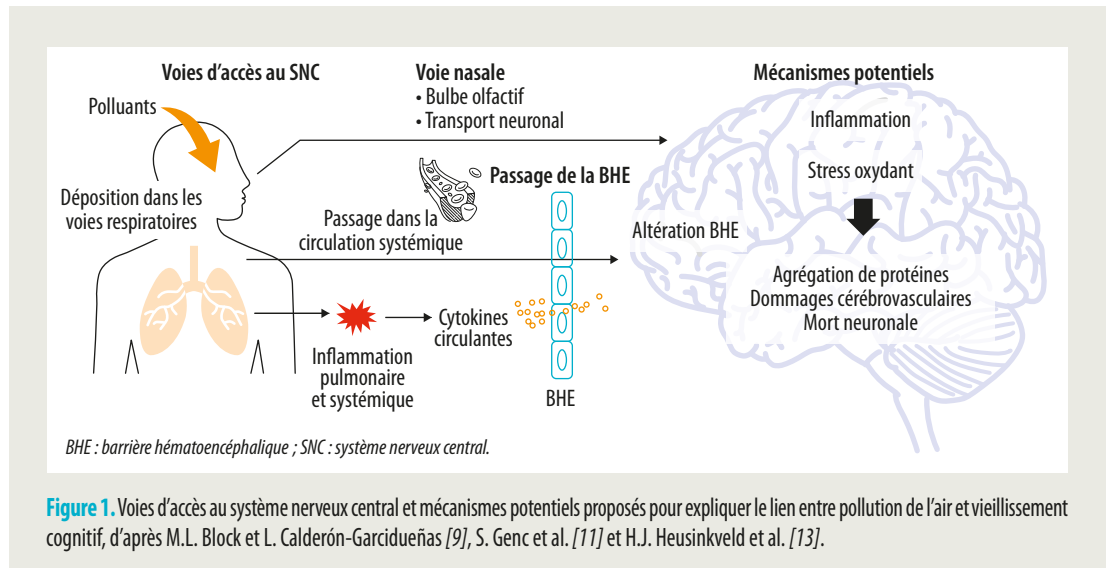
Un nombre croissant d'études expérimentales menées in vitro et in vivo chez l'animal ont permis l'identification de voies d'accès potentielles au SNC pour les polluants atmosphériques inhalés (figure 1, p. 4) [9-11]. Selon leur taille, ceux-ci se déposent plus ou moins profondément dans les voies respiratoires. Comme cela avait été décrit pour les effets cardiovasculaires de la pollution de l'air, une réponse inflammatoire pulmonaire puis systémique peut se développer [12], et la présence de cytokines circulantes pourrait ainsi participer à une signalisation inflammatoire qui parviendrait jusqu'au cerveau via la barrière hématoencéphalique (BHE). En complément de cet effet à distance, certains polluants pourraient également avoir un effet direct sur le cerveau. Deux voies majeures d'accès au cerveau sont évoquées, et concerneraient en particulier les particules les plus fines [11, 13]. La première, la voie nasale, impliquerait un transport neuronal des particules le long du nerf olfactif jusque dans le bulbe olfactif, depuis lequel elles pourraient ensuite être transportées dans plusieurs régions cérébrales. La seconde reposerait sur le passage des particules dans la circulation systémique par translocation, puis sur la traversée de la BHE. En outre, la présence de polluants dans les capillaires cérébraux ainsi que le contexte inflammatoire décrit précédemment participent à l'altération de la BHE, rendant le cerveau plus vulnérable à la pollution de l'air et à d'autres composés toxiques.

Les mécanismes conduisant ensuite aux dommages cérébraux ne sont pas encore précisément identifiés. Les études in vitro et in vivo chez l'animal mettent en évidence une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène et de médiateurs de l'inflammation en présence de polluants atmosphériques dans les cellules

Tableau. Valeurs seuils pour la protection de la santé humaine préconisées pour les particules fines et le dioxyde d'azote par l'Organisation mondiale de la santé dans ses lignes directrices de 2005 et 2021, et comparaison avec la situation française en 2020.

Polluant	Statistique considérée	Valeurs seuils 2005 [7]	Valeurs seuils 2021 [2]	Concentrations annuelles moyennes en France en 2020 [8]
$PM_{2,5}$	Moyenne journalière	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	–
	Moyenne annuelle	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	8,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en fond urbain 9,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à proximité du trafic routier
NO_2	Moyenne horaire	200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	–	–
	Moyenne journalière	–	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	–
	Moyenne annuelle	40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en fond urbain 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à proximité du trafic routier

$PM_{2,5}$: particules fines.



du SNC [9, 11]. Ce contexte de stress oxydant et d'inflammation pourrait ainsi être à l'origine de dommages cérébraux tels que l'agrégation de protéines, les atteintes cérébrovasculaires et la mort neuronale.

Effets observés en population humaine : que nous apprend la littérature épidémiologique ?

Dans ce contexte, des études épidémiologiques ont examiné l'association entre pollution de l'air et vieillissement cognitif en population humaine. Après de premières études transversales, aux résultats hétérogènes, on dispose désormais d'études longitudinales permettant d'étudier le déclin cognitif et la démence. Dans ces études, les particules en suspension sont les polluants les plus étudiés, notamment les $PM_{2,5}$. Les études s'intéressant au lien entre exposition aux $PM_{2,5}$ et déclin cognitif trouvent en grande majorité un déclin cognitif accéléré en cas d'exposition augmentée [14-19]. Ces résultats sont observés pour la cognition globale ou pour des fonctions cognitives spécifiques, avec un recul d'une dizaine d'années pour les durées de suivi les plus longues. Deux études avec des suivis courts (4-5 ans) ne mettent pas en évidence d'associations significatives [20, 21]. Pour les études sur la démence, les résultats varient selon les modalités d'identification des cas de démence dans l'étude. Les études prospectives de cohorte avec identification active des cas de démence pendant le suivi mettent en évidence un risque accru de démence pour une augmentation de l'exposition aux $PM_{2,5}$ [16, 22-24]. Les résultats sont plus

hétérogènes pour les études se basant sur des données médico-administratives (registres, données d'hospitalisation, systèmes d'assurance maladie publics ou privés, etc.) [25], mais restent globalement en faveur d'un risque accru de démence en cas d'exposition augmentée aux particules fines [26-29].

Les études longitudinales sur d'autres polluants que les $PM_{2,5}$ sont toujours peu nombreuses. Si le NO_2 fait récemment l'objet d'un nombre croissant d'études [17, 27, 28, 30-36], il est encore actuellement difficile de conclure à la présence d'association entre ce polluant et le vieillissement cognitif.

À ces limites s'ajoute la difficulté d'extrapoler les résultats observés à d'autres zones géographiques que l'Amérique du Nord et l'Asie, où les études sont principalement menées. Le nombre d'études en Europe est encore très faible, alors que les niveaux d'exposition peuvent être variables selon le pays considéré. Ces lacunes ont motivé nos travaux sur la pollution de l'air dans l'étude des Trois Cités (3C), une cohorte française disposant d'un suivi du déclin cognitif et d'une recherche active des cas de démence [37, 38].

Premiers résultats en France sur le lien entre pollution de l'air et vieillissement cognitif

L'étude 3C est une cohorte prospective dont l'objectif principal était d'identifier les facteurs de risque vasculaire de la démence. Entre 1999 et 2001, elle a inclus 9 294 participants âgés d'au moins 65 ans. À l'inclusion, les participants ont bénéficié

d'un examen approfondi dans les centres d'étude ou à domicile. Ils ont ensuite été revus 2, 4, 7, 10 et 12 ans après l'inclusion. Chaque suivi comprenait une évaluation cognitive complète, incluant plusieurs tests cognitifs (*Mini Mental State Examination (MMSE)*, *Benton Visual Retention Test*, *Isaacs Set Test*, *Trail Making Tests A et B*) et des procédures standardisées pour classer les participants comme cognitivement normaux ou déments. Le diagnostic de démence a été défini à l'aide des critères du DSM-IV et validé par un comité de neurologues et de gériatres spécialisés dans la démence. Parmi les personnes atteintes de démence, les critères de la NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) ont été utilisés pour définir les cas de maladie d'Alzheimer (MA).

Pour attribuer une estimation d'exposition à la pollution de l'air aux participants de 3C, des modèles statistiques développés pour l'année 2010 et pour 3 polluants ($PM_{2,5}$, NO_2 et BC) ont été utilisés. Ces modèles permettent d'estimer l'exposition à la pollution de l'air en tout point d'une carte (résolution 100×100 m) en utilisant :

- ✓ des mesures réelles enregistrées en 2010 dans des stations de surveillance de la qualité de l'air;
- ✓ des variables prédictives telles que des données géographiques (utilisation des sols, distance aux axes routiers, densité de population, altitude) et des données d'estimation des niveaux de concentration des polluants atmosphériques (données satellites, modèles chimie-transport).

Les participants de 3C se sont donc vu attribuer une estimation de leur exposition aux 3 polluants à leur adresse de résidence à l'inclusion dans l'étude. Des coefficients annuels et régionaux ont ensuite permis d'extrapoler rétrospectivement et prospectivement les estimations des niveaux de pollution de l'air pour la période d'intérêt de notre étude (1990 à 2012).

Nous avons ensuite étudié les associations entre exposition à chacun des polluants et risque de démence et de déclin cognitif. Un modèle de survie avec exposition dépendante du temps (exposition moyenne sur les 10 ans précédant la survenue de la démence) a été utilisé pour l'analyse du risque de démence. Pour l'analyse du déclin cognitif, les performances des 5 tests cognitifs au cours du temps ont été étudiées avec un modèle linéaire mixte considérant l'exposition moyenne sur les 5 ans précédant l'inclusion dans l'étude. La population sur laquelle nous avons travaillé avait un âge médian de 73 ans, et 61 % des participants étaient des femmes. La [figure 2](#) présente les niveaux

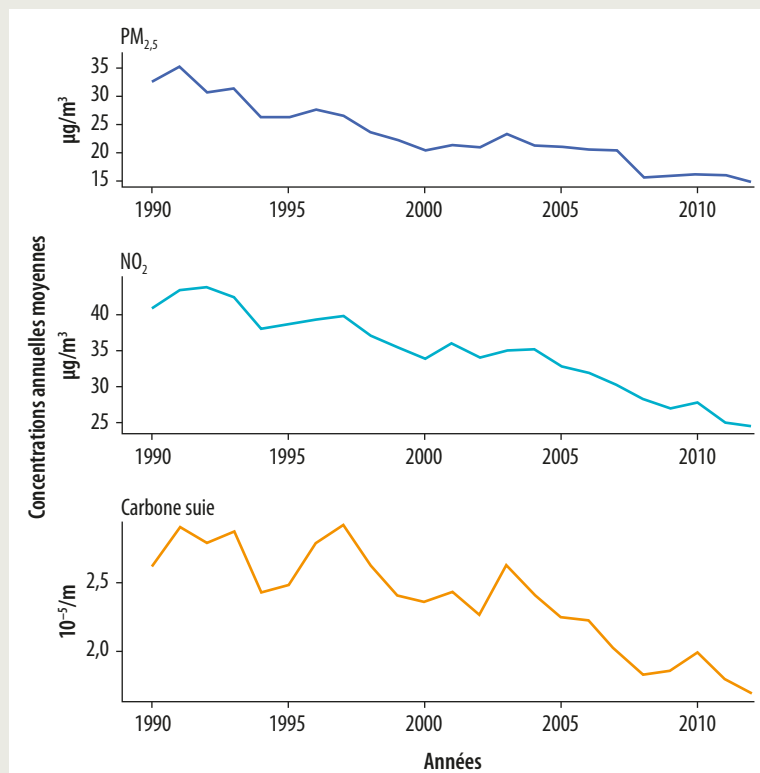


Figure 2. Niveaux d'exposition annuels moyens aux 3 polluants des participants de la cohorte des 3C pendant la durée de l'étude.

d'exposition moyens des participants pendant toute la durée de l'étude. Malgré une diminution au cours du temps entre 1990 et 2012, ces niveaux restaient supérieurs aux dernières recommandations de l'OMS. Dans cette population, nous avons pu mettre en évidence un risque de démence toutes causes confondues augmenté de 20 % pour une augmentation de $5 \mu g/m^3$ de l'exposition aux $PM_{2,5}$. Pour une même augmentation des $PM_{2,5}$, les analyses par étiologie ont mis en évidence une augmentation du risque de 20 % pour la MA, et de 33 % pour les démences vasculaires ou mixtes ([figure 3A, p. 6](#)) [37]. Aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée pour le NO_2 et le BC. Les résultats concernant le déclin cognitif ont confirmé un effet néfaste des $PM_{2,5}$ dans notre population, avec un déclin cognitif global (évalué par le MMSE) légèrement accéléré lorsque l'exposition aux $PM_{2,5}$ augmente ([figure 3B, p. 6](#)) [38]. Les analyses portant sur les fonctions cognitives spécifiques évaluées par les 4 autres tests, ainsi que celles portant sur les 2 autres polluants n'ont pas montré d'associations statistiquement significatives.

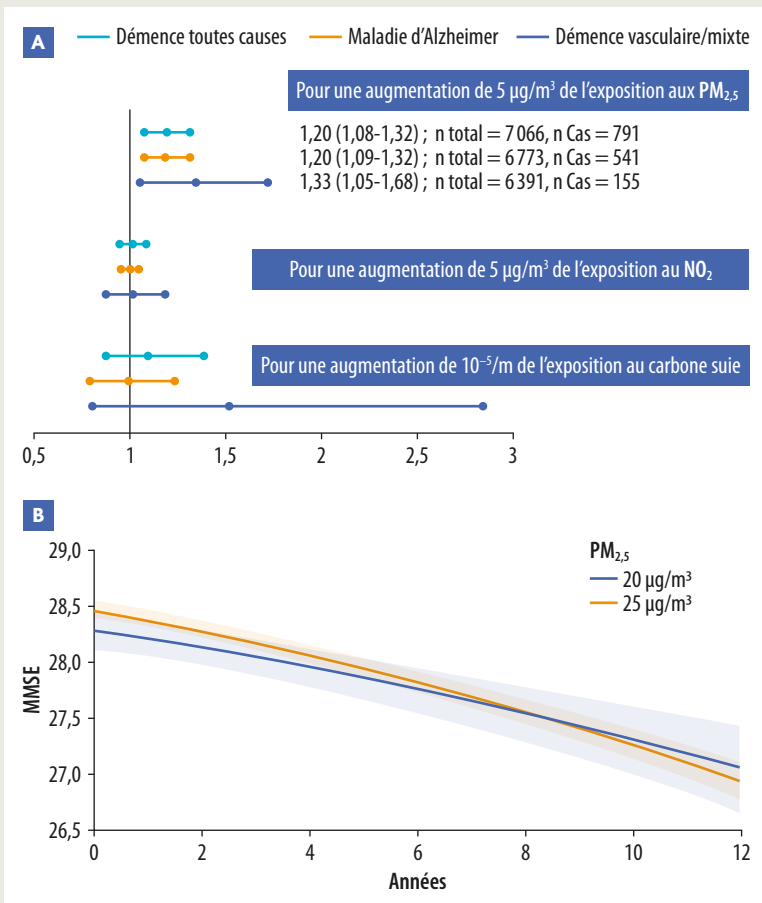


Figure 3. Associations entre exposition à la pollution de l'air et vieillissement cognitif dans la cohorte des 3C. **A.** Rapport des risques instantanés (IC_{95}) pour l'association entre pollution de l'air et risque de démence au cours des 12 ans de suivi. **B.** Déclin cognitif global moyen (évalué par le MMSE) au cours des 12 ans de suivi pour 2 niveaux d'exposition aux PM_{2,5}.

Conclusion

En cohérence avec les résultats des études menées en Amérique du Nord et en Asie, nos travaux ont montré l'existence d'une association entre exposition aux PM_{2,5} et déclin cognitif accéléré et risque de démence augmenté dans la population âgée en France.

J. Duchesne, C. Berr et M. Mortamais déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

D'une manière générale, les études épidémiologiques qui se sont jusqu'ici intéressées aux effets de la pollution de l'air sur le vieillissement cognitif ont des limites méthodologiques. Comme évoqué haut, un grand nombre d'études sur la démence utilisent les données des bases médico-administratives pour identifier les cas incidents. Cette surveillance passive repose sur des algorithmes de détection qui sont peu sensibles et peu spécifiques, avec pour conséquence un risque de biais de classement important. Les études de cohortes qui ont exploré les relations entre le niveau d'exposition à la pollution de l'air et l'incidence de la démence identifiée via une surveillance active telle qu'elle est menée dans nos travaux, c'est-à-dire reposant sur des examens cliniques réguliers, sont encore peu nombreuses. D'autre part, les niveaux d'exposition à la pollution de l'air sont estimés à l'adresse de résidence des participants de l'étude. Ces estimations ne sont généralement que faiblement associées à l'exposition réelle, qui est aussi subie lors des déplacements ou sur les lieux de travail et de loisirs. Il est nécessaire que les futures études épidémiologiques surmontent ces limites méthodologiques, mais aussi qu'elles s'intéressent aux effets de l'exposition à la pollution de l'air sur les trajectoires des biomarqueurs du déclin cognitif et de la démence, afin de pouvoir documenter l'existence d'un lien causal.

Néanmoins, l'importance grandissante de la littérature scientifique sur les effets de la pollution de l'air sur le vieillissement cognitif a amené le groupe d'experts de la commission sur la prévention de la démence du *Lancet* à intégrer en 2020 la pollution de l'air à la liste des 9 facteurs de risque modifiables de la démence déjà identifiés dans leur rapport de 2017 [39, 40]. La pollution de l'air occupe une place toute particulière dans cette liste de facteurs de risque qui ne sont modifiables qu'à l'échelle individuelle. Elle est en effet une exposition collective pour laquelle, avec l'hypothèse d'une relation causale, toute action politique visant à réduire sa concentration pourrait être susceptible d'avoir des effets bénéfiques sur le risque de démence à l'échelle de la population. ■

RÉFÉRENCES

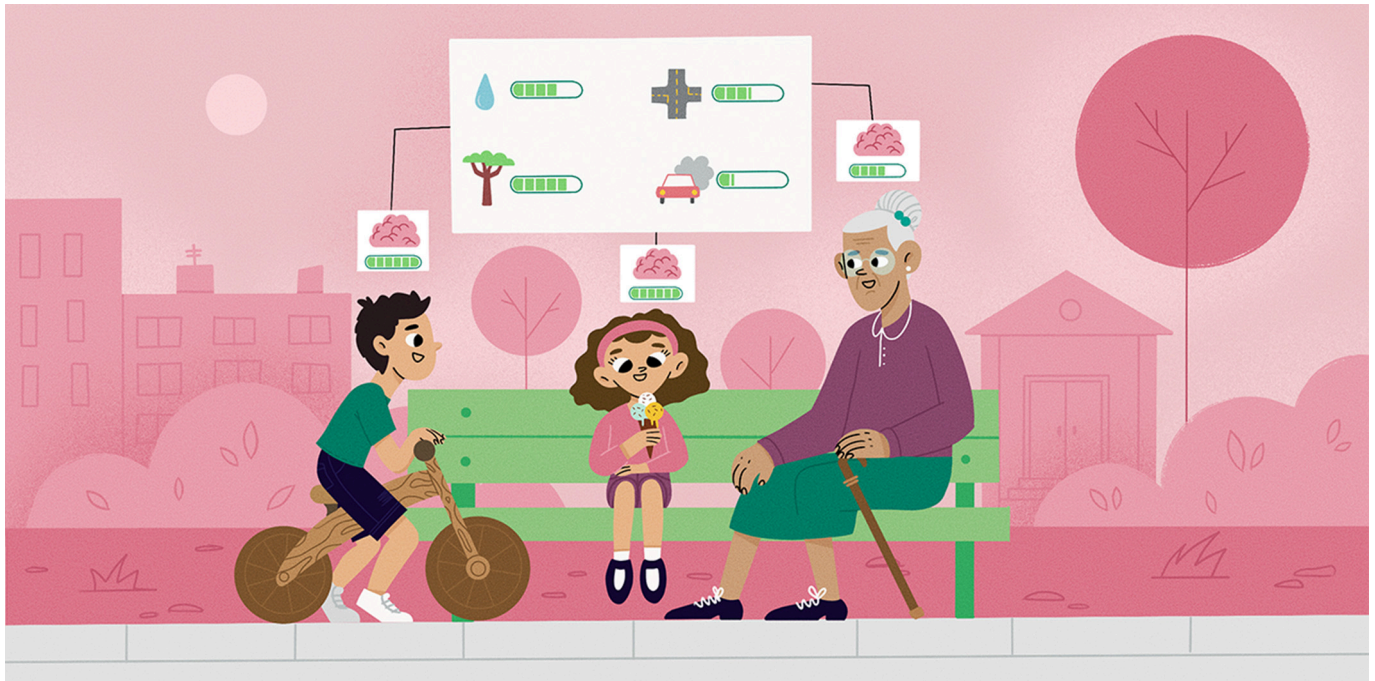
1. Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002;360(9341):1233-42.
2. World Health Organization. WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: WHO; 2021.
3. WHO Regional Office for Europe. Review of evidence on health aspects of air pollution - REVIHAAP Project: technical report. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2013.
4. Arrêté du 16 avril 2021 relatif au dispositif national de surveillance de la qualité de l'air ambiant. *JORF* n°0092 du 18 avril 2021.
5. Article R221-1 du Code de l'environnement.
6. Service des données et études statistiques. Bilan de la qualité de l'air extérieur en France en 2020. 2021.
7. World Health Organization. Air quality guidelines: global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, and sulfur dioxide. Copenhagen, Denmark: WHO; 2006.
8. Service des données et études statistiques. Les niveaux de polluants dans l'air : données détaillées du bilan de la qualité de l'air extérieur en France en 2020. Données et études statistiques pour le changement climatique, l'énergie, l'environnement, le logement, et les transports. 2021. <https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/les-niveaux-de-polluants-dans-lair-donnees-detaillees-du-bilan-de-la-qualite-de-lair-exterieur-en>
9. Block ML, Calderón-Garcidueñas L. Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease. *Trends Neurosci* 2009;32(9):506-16.
10. Block ML et al. The outdoor air pollution and brain health workshop. *Neurotoxicology* 2012;33(5):972-84.
11. Genc S et al. The adverse effects of air pollution on the nervous system. *J Toxicol* 2012;2012:782462.

Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

RÉFÉRENCES (SUITE DE LA PAGE XX)

12. Brook RD et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: an update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;121(21):2331-78.
13. Heusinkveld HJ et al. Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles. *Neurotoxicology* 2016;56:94-106.
14. Weuve J et al. Exposure to particulate air pollution and cognitive decline in older women. *Arch Intern Med* 2012;172(3):219-27.
15. Wurth R et al. Fine particle sources and cognitive function in an older puerto rican cohort in greater Boston. *Environ Epidemiol* 2018;2(3):e022.
16. Cacciottolo M et al. Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. *Transl Psychiatry* 2017;7(1):e1022.
17. Kulick ER et al. Long-term exposure to air pollution and trajectories of cognitive decline among older adults. *Neurology* 2020;94(17):e1782-92.
18. Younan D et al. Particulate matter and episodic memory decline mediated by early neuroanatomic biomarkers of Alzheimer's disease. *Brain* 2020;143(1):289-302.
19. Petkus AJ et al. Exposure to fine particulate matter and temporal dynamics of episodic memory and depressive symptoms in older women. *Environ Int* 2020;135:105196.
20. Tonne C et al. Traffic-related air pollution in relation to cognitive function in older adults. *Epidemiology* 2014;25(5):674-81.
21. Cleary EG et al. Association of low-level ozone with cognitive decline in older adults. *J Alzheimers Dis* 2018;61(1):67-78.
22. Shaffer RM et al. Fine particulate matter and dementia incidence in the adult changes in thought study. *Environ Health Perspect* 2021;129(8):87001.
23. Grande G et al. Association between cardiovascular disease and long-term exposure to air pollution with the risk of dementia. *JAMA Neurol* 2020;77(7):801-9.
24. Oudin A et al. Association between air pollution from residential wood burning and dementia incidence in a longitudinal study in Northern Sweden. *PLoS One* 2018;13(6):e0198283.
25. Weuve J et al. Exposure to air pollution in relation to risk of dementia and related outcomes: an updated systematic review of the epidemiological literature. *Environ Health Perspect* 2021;129(9):96001.
26. Jung CR et al. Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan. *J Alzheimers Dis* 2015;44(2):573-84.
27. Chen H et al. Exposure to ambient air pollution and the incidence of dementia: a population-based cohort study. *Environ Int* 2017;108:271-7.
28. Carey IM et al. Are noise and air pollution related to the incidence of dementia? A cohort study in London, England. *BMJ Open* 2018;8(9):e022404.
29. Ran J et al. Long-term exposure to fine particulate matter and dementia incidence: a cohort study in Hong Kong. *Environ Pollut* 2021;271:116303.
30. Petkus AJ et al. Air pollution and the dynamic association between depressive symptoms and memory in oldest-old women. *J Am Geriatr Soc* 2021;69(2):474-84.
31. Chang KH et al. Increased risk of dementia in patients exposed to nitrogen dioxide and carbon monoxide: a population-based retrospective cohort study. *PLoS One* 2014;9(8):e103078.
32. Cerza F et al. Long-term exposure to air pollution and hospitalization for dementia in the Rome longitudinal study. *Environ Health* 2019;18(1):72.
33. Li CY et al. Association between air pollution and risk of vascular dementia: a multipollutant analysis in Taiwan. *Environ Int* 2019;133:105233.
34. Ilango SD et al. The role of cardiovascular disease in the relationship between air pollution and incident dementia: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2020;49(1):36-44.
35. Smargiassi A et al. Exposure to ambient air pollutants and the onset of dementia in Québec, Canada. *Environ Res* 2020;190:109870.
36. Yuchi W et al. Road proximity, air pollution, noise, green space and neurologic disease incidence: a population-based cohort study. *Environ Health* 2020;19(1):8.
37. Mortamais M et al. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of dementia: results of the prospective Three-City study. *Environ Int* 2021;148:106376.
38. Duchesne J et al. Exposure to ambient air pollution and cognitive decline: Results of the prospective Three-City cohort study. *Environ Int* 2022;161:107118.
39. Livingston G et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390(10113):2673-734.
40. Livingston G et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet commission. *Lancet* 2020;396(10248):413-46.

Annexe 4. Article « How Is Brain Aging Influenced by Where We Live? »



HOW IS BRAIN AGING INFLUENCED BY WHERE WE LIVE?

Jeanne Duchesne¹, Marion Mortamais¹, Claudine Berr¹, Tarik Benmarhnia² and Noémie Letellier^{2*}

¹Institute for Neurosciences of Montpellier INM, University of Montpellier, INSERM, Montpellier, France

²Scripps Institution of Oceanography, University of California, San Diego, La Jolla, CA, United States

YOUNG REVIEWERS:



ALESSANDRO

AGE: 11



ARASI

AGE: 9

When our brains are healthy, we can memorize, pay attention, reason, move, communicate, make decisions, and complete complex tasks. As some people get older, they can no longer do those things—they suffer from cognitive disorders that could indicate the start of dementia. Many factors might play a role in the development of dementia and some of those factors, like age and education level, have been identified. We know that there are additional, unidentified factors that play a role in the development of dementia, and scientists are discovering that where we live also matters. Our living environments include buildings and other structures, green spaces, and the level of air pollution. In this article, we explain the impact of the living environment on brain health decline during aging.

OUR LIVING ENVIRONMENTS ARE MORE THAN OUR HOMES

When we think about our homes, we are usually not aware of all the environmental characteristics surrounding them. These environmental characteristics include physical characteristics like the built environment (buildings, natural areas, parks, roads), exposure to toxic agents (air pollution, pesticides), and environmental hazards (noise, temperature). The environment also includes social characteristics, like neighborhood poverty level; access to gathering places, cultural activities, and social life; access to resources and work; and any feelings of insecurity and discrimination that we might experience in those environments. Every neighborhood is unique in terms of all these environmental characteristics, so some neighborhoods are healthier than others. For instance, some people have easy access to parks, while others do not. Park access can lead to increased physical activity, which is good for health. Differences in environmental characteristics of neighborhoods can help to explain health differences between individuals—our living environments can be major determinants of our health.

WHAT IS BRAIN AGING?

In this article, we will focus on one important aspect of health: how brain health changes as we grow older, which is called **brain aging**.

We do many things with our minds—we see, remember, move, talk, and solve problems. These mental abilities are called **cognitive functions**. Cognitive functions are the capacities of the brain that allow us to communicate, to perceive our environments, to concentrate, to remember events, or to accumulate knowledge. There are several cognitive functions (Figure 1): perception (the ability to detect objects and the location of our bodies in space), attention (the ability to concentrate for a certain amount of time), memory (the ability to store and retrieve information in the short and long term), motricity (the ability to perform movements), language (the ability to communicate in oral or written form), and executive functions (the ability to reason and to coordinate other cognitive functions). Cognitive functions can be assessed by various tests and questionnaires. When doctors observe a progressive decrease in cognitive functions over time, they call that **cognitive decline**. Some cognitive decline is expected during normal aging, but when cognitive decline is excessive and associated with behavioral disorders and a loss of the ability to do things for ourselves, patients are said to suffer from **dementia**. Alzheimer's disease is the most common form of dementia. To study brain aging, doctors look at both cognitive decline and the occurrence of dementia.

BRAIN AGING

Changes in brain health as we grow older.

COGNITIVE FUNCTIONS

Brain capacities that allow us to communicate, perceive our environments, concentrate, remember an event, or accumulate knowledge.

COGNITIVE DECLINE

Decrease in cognitive functions over time.

DEMENTIA

Disease characterized by a cognitive decline serious enough to affect our daily habits.

Figure 1

Cognitive functions include perception, attention, memory, motricity (movement), language, and executive functions (the coordination of the other functions). When our brains are healthy, we have good cognitive functions (image credit: Margaux Letellier).

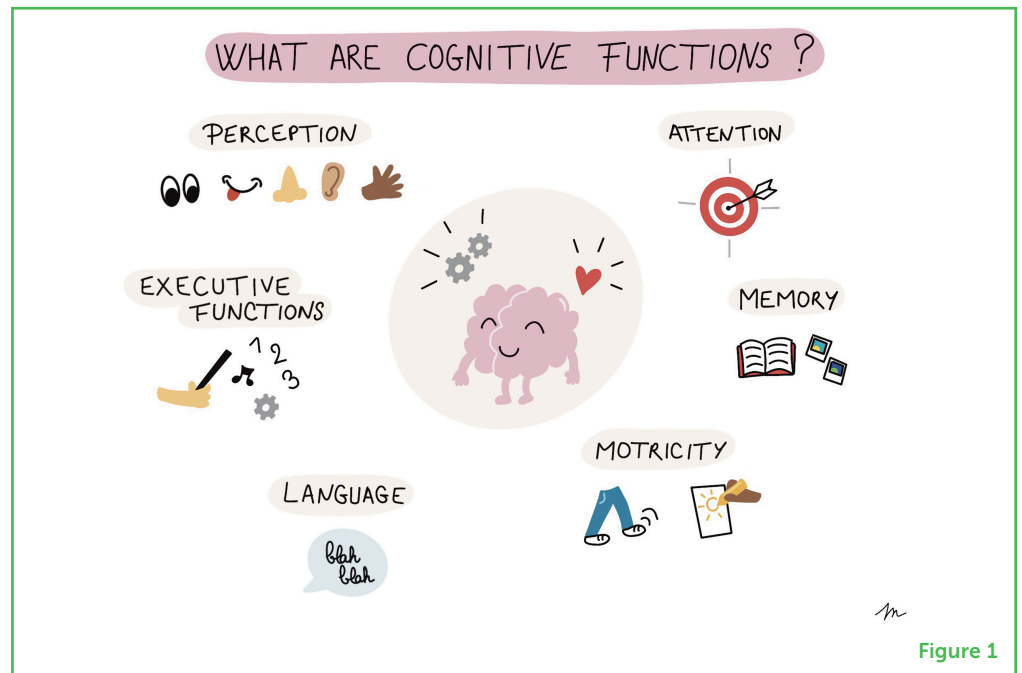


Figure 1

WHICH ENVIRONMENTAL CHARACTERISTICS CAN IMPACT BRAIN AGING?

Many factors have been linked to brain aging¹, and especially to dementia. Individual socio-economic characteristics (sex, age, level of education, income), lifestyle (smoking, physical activity, social isolation) or medical characteristics (diabetes, depression) are well-known to influence the risk of developing dementia. Yet, even when these individual factors are taken into consideration, there are still differences in the risk of developing cognitive decline or dementia. Environmental characteristics may explain some of the remaining differences.

As we mentioned previously, our living environments can also impact our health, including brain aging. The impact of living environment on brain aging is partly dependent on where we live and how long we live there (Figure 2). It is difficult to determine exactly which environmental characteristics affect the brain and how, because there are many environmental characteristics and they vary over time and interact with each other. Thanks to **epidemiology**, the science that studies how often diseases occur in specific groups of people, scientists can identify some of the environmental risk factors of cognitive decline or dementia. A **risk factor** is something that increases the risk of developing a disease. When you identify the enemy, it is easier to fight it—this is particularly important for dementia because we do not know how to treat it.

We will now discuss three environmental characteristics that scientists have linked to brain aging: air pollution, green space, and neighborhood deprivation.

¹ For more information on brain health, see <https://ipbis.org/MyBrainRobbie.html>.

EPIDEMIOLOGY

Science that studies the frequency of diseases in specific groups of people and the reasons for their occurrence.

RISK FACTOR

Something that increases the risk of developing a disease.

Figure 2

Various aspects of our living environments may impact brain aging over time, including resources (such as sports equipment, museums, libraries, cinemas, healthy food stores, public transport, or health services), social environment (feelings of community, social clubs), built environment (presence of green spaces, cycle paths), exposure to toxic agents (air pollution, pesticides), and environmental hazards (noise, temperature) (image credit: Margaux Letellier).

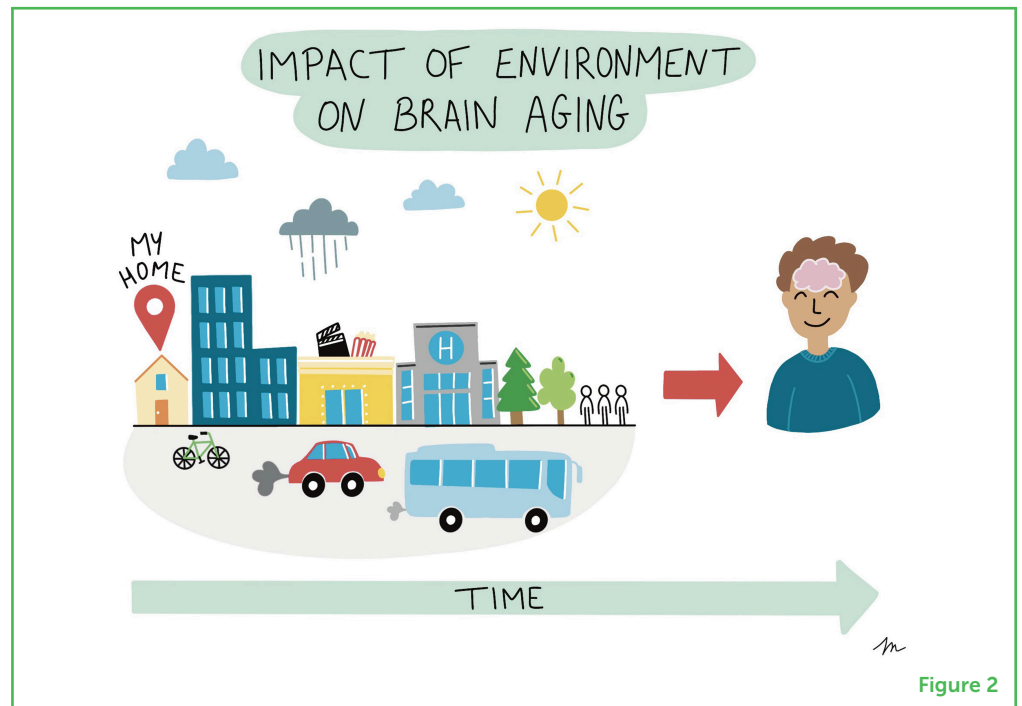


Figure 2

AIR POLLUTION AND BRAIN AGING

Although we cannot see them, there are many compounds in the air we breathe. Unfortunately, some of them can be harmful for our health or for the planet. If harmful compounds are present in high amounts, the air is considered to be polluted. Air pollutants can arise from natural phenomena (such as volcanic eruptions or wildfires) and from human activities (agricultural dust, emissions from cars or manufacturing plants, or chemical products). Depending on where people live (closer to or further from highways, for example) they can experience varying amounts of air pollution. In many countries, some air pollutants are monitored and regularly measured with sensors at various locations. Thanks to these measurements, scientists can estimate the concentrations of air pollutants people are exposed to. This allows them to study whether higher air pollution levels are associated with harmful health effects.

Scientists have found that exposure to air pollutants can affect brain health. One air pollutant has drawn particular attention: particulate matter. **Particulate matter** is a mix of tiny particles and liquid droplets in air. Depending on the size of the particles, particulate matter can sometimes penetrate deeply into our bodies. Fine particulate matter could even reach the brain. Epidemiological studies have shown that people exposed to higher levels of particulate matter have lower **cognitive performance** compared to people who are less exposed, and they have faster cognitive decline [1]. Exposure to higher levels of particulate matter also increases the risk of developing dementia. In one study in France, in which 7,066 participants were followed for 12

PARTICULATE MATTER

Mix of tiny particles and liquid droplets in air.

COGNITIVE PERFORMANCE

Measurement of cognitive function at a given time.

years, researchers found that a higher level of fine particulate matter in the air was associated with Alzheimer's disease [2].

GREEN SPACES AND BRAIN AGING

Green spaces are natural areas like parks, woods, playgrounds, riverbanks, beaches, zoos, and urban gardens. Scientists hypothesize that the presence of green spaces in individuals' living environments could be beneficial for their general health and for their brain health. For instance, green spaces could help with relaxation and stress reduction, promote physical activity, and promote social interaction². All these positive aspects of green spaces could in turn improve cognitive functions or delay cognitive decline. Green spaces can also be physical barriers that reduce our exposure to air pollutants, noise, or excessive heat. Scientists are studying whether green spaces are truly associated with healthy brain aging. Some epidemiological studies suggest a positive association between greater exposure to green spaces and better cognitive performances [3], but more studies focusing on cognitive decline and dementia are needed.

² Urban green spaces and health. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2016.

NEIGHBORHOOD DEPRIVATION AND BRAIN AGING

On the material level, deprivation refers to a lack of resources, services, or equipment. On the social level, it refers to isolation, exclusion, and fragility of one's social network. A deprived neighborhood is characterized by higher levels of poverty, unemployment, and exclusion, and a lack of services and equipment.

A neighborhood's deprivation level can influence people's cognitive functions [4]. Epidemiological studies have shown that living in a deprived neighborhood is associated with poorer cognitive functions and can increase the risk of cognitive decline, mostly in people over 65 years old. These results were shown in older Mexican Americans living in California, in older adults living in Chicago, and in adults living in England. Recently, epidemiologists also found that living in deprived neighborhoods may be associated with a higher risk of developing dementia and Alzheimer's disease. A neighborhood's deprivation level is associated with differences in resources (such as sports equipment/recreation centers, museums, libraries, bookstores, cinemas, healthy food stores, public transport, and health services), difference in the social environment (feelings of community, social clubs), and differences in the built environment (presence of parks/green spaces). Lower availability of these resources could affect cognitive function by resulting in a less active/healthy lifestyle (for example, less physical activity), lower social activity, or higher levels of anxiety and depression. All these factors may increase cognitive decline or risk of dementia.

CONCLUSION

Now you know that it is important for us to take care of our brains, to keep them healthy as long as possible while we age. There are some things we can do to keep our brains healthy (exercising more, staying curious and learning new things every day, having many social interactions) but, as we have seen in this article, our living environments also play a key role! We know that improving our living environments can help promote healthy aging. We can work to keep our neighborhoods healthy by taking steps to decrease air pollution and to develop more accessible green spaces, especially in neighborhoods with high poverty levels.

There is still more research needed to fully understand the role our living environments play in brain aging. While we only talked about our living environments, we often visit various places each day. Some scientists take this mobility into account and are investigating the environments of places we visit, like school or work. In addition, research on *other* factors that might influence brain aging will help to give us the full picture. For example, scientists are studying things like the impact of weather and climate change on brain health. Lastly, while we focused on brain *aging* in this article, the environment can also impact brain development from our earliest age and even before birth! So, it is never too early to inform people about brain health and how to protect it!

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Margaux Letellier who made the figures.

REFERENCES

1. Weuve, J., Bennett, E. E., Ranker, L., Gianattasio, K. Z., Pedde, M., Adar, S. D., et al. 2021. Exposure to air pollution in relation to risk of dementia and related outcomes: an updated systematic review of the epidemiological literature. *Environ. Health Perspect.* 129:096001. doi: 10.1289/EHP8716
2. Mortamais, M., Gutierrez, L.-A., de Hoogh, K., Chen, J., Vienneau, D., Carrière, I., et al. 2021. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of dementia: results of the prospective three-city study. *Environ. Int.* 148:106376. doi: 10.1016/j.envint.2020.106376
3. Besser, L. 2021. Outdoor green space exposure and brain health measures related to Alzheimer's disease: a rapid review. *BMJ Open.* 11:e043456. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043456
4. Wu, Y.-T., Prina, A. M., and Brayne, C. 2015. The association between community environment and cognitive function: a systematic review. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 50:351–62. doi: 10.1007/s00127-014-0945-6

SUBMITTED: 11 October 2021; **ACCEPTED:** 31 August 2022;
PUBLISHED ONLINE: 20 September 2022.

EDITOR: Ali Boolani, Clarkson University, United States

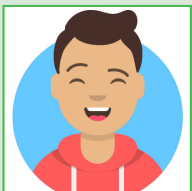
SCIENCE MENTORS: Rosaria Talarico and Medha Priyadarshini

CITATION: Duchesne J, Mortamais M, Berr C, Benmarhnia T and Letellier N (2022) How Is Brain Aging Influenced by Where We Live? *Front. Young Minds* 10:793224. doi: 10.3389/frym.2022.793224

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

COPYRIGHT © 2022 Duchesne, Mortamais, Berr, Benmarhnia and Letellier. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

YOUNG REVIEWERS



ALESSANDRO, AGE: 11

Hello! I am Alessandro and I am 11 years old. My favorite sport is Rugby, which is the sport I play. I love Rock music. I play Electric guitar and I like to play the PlayStation with my friends. I would like to be a doctor when I grow up, because it is very important for me to help people.



ARASI, AGE: 9

Hola Amigo! I am Arasi. I am in 3rd grade. I love to dance, play the piano, and draw! In my free time, I read books, my favorite series are diary of a wimpy kid, and dork diaries. My favorite colors are pastel pink and purple, and mint green. When I grow up, I want to be a lawyer. I just want to say, for a better world, kindness is the way to go!

AUTHORS

JEANNE DUCHESNE

I am a Ph.D., student in epidemiology at the Institute for Neurosciences of Montpellier in France. After earning a bachelor's degree in environmental health and a master's degree in public health and epidemiology, I started my Ph.D., work on the effects of air pollution on cognitive aging. When I discovered environmental factors and the impact they can have on our health, I developed a great interest in this topic. I believe it is essential to understand the role environmental factors can play in health



because we are all exposed to various environmental factors, and knowledge can help us to prevent their harmful effects or promote their beneficial effects.



MARION MORTAMAIS

I am an epidemiologist with an interest in environmental risk factors, cognition, and neuroimaging. After earning a doctorate in veterinary medicine and an M.S. in biostatistics and epidemiology, I did my Ph.D., thesis at the French National Institute of Health and Medical Research (Inserm), on the relationship between brain imaging and the risk of dementia in the elderly. Then, I studied the impact of air pollutants on brain structures in children at the Barcelona Institute for Global Health (Barcelona, Spain). Currently, I am researching how air pollution may impact brain aging in France.



CLAUDINE BERR

I am an epidemiologist at the Institute of Neurosciences of Montpellier, Inserm U1298, France. My major research interests are identification of modifiable risk factors in Alzheimer's disease and age-related cognitive disorders, both at the individual and environmental levels. I have extensive experience in the design, management, and scientific output of large population-based cohort studies in France and I have numerous responsibilities related to the evaluation of research and public health policies in France.



TARIK BENMARHANIA

I am an associate professor in epidemiology with a joint appointment at the University of California San Diego's Scripps Institution of Oceanography and the Herbert Wertheim School of Public Health. I finished my Ph.D., in epidemiology jointly from the University of Montreal and Paris Sud, and completed a post-doctoral position at McGill University with the Institute for Health and Social Policy. My work is combining epidemiological methods with environmental and econometric models with a specific focus on health policies and environmental justice.



NOÉMIE LETELLIER

I am a post-doctoral researcher in epidemiology at the University of California San Diego. I did my university education in France, where I was born. I have a bachelor's degree in geography, a master's degree in public health and a Ph.D., in epidemiology. I am studying the effects of living environment on aging, with a focus on health inequalities. One of my motivations for doing research is to raise awareness about the importance of the environment and protecting it, as well as the importance of addressing socio-economic, racial/ethnic, or gender health inequalities. I believe that we need more popularization of science to disseminate scientific findings among researchers from different disciplines and especially outside of the academic network. *nletellier@ucsd.edu