

6

Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une affection neurologique caractérisée par une atrophie cérébrale accompagnée de plaques séniles (dépôts extracellulaires de peptide β -amyloïde) et de dégénérescence neurofibrillaire (accumulation de protéine Tau phosphorylée). Elle est la cause la plus fréquente de démence chez le sujet âgé, et peut affecter de 15 à 40 % des sujets de 85 ans et plus (Ankri et Poupard, 2003). En dehors de l'âge et du sexe féminin, le seul facteur de risque reconnu de la maladie est l'allèle epsilon 4 du gène codant pour l'apolipoprotéine E (APOE4). D'autres facteurs de risque sont suspectés parmi lesquels les traumatismes crâniens, la dépression, l'âge des parents, les antécédents familiaux de démence, les déficits en vitamine B12 ou en folates, les niveaux plasmatiques élevés en homocystéine ou encore les facteurs de risque vasculaires tels que l'hypertension artérielle. La proportion de cas familiaux est faible (de l'ordre de 10 %), ce qui suggère la possible contribution de facteurs environnementaux parmi lesquels les solvants, les champs électromagnétiques, le plomb, l'aluminium et les pesticides (Inserm, 2013).

Lors de la précédente expertise collective, seulement une dizaine d'études épidémiologiques explorant le lien entre pesticides et maladie d'Alzheimer avaient été identifiées. Les trois études de cohortes montraient une élévation de risque en lien avec l'exposition professionnelle aux pesticides, mais elles n'avaient cependant pas pu conclure pour des substances actives spécifiques. Le niveau de preuve avait été considéré limité.

Méta-analyses et revues

Dans la précédente expertise collective, une revue critique avait été identifiée concernant le lien entre expositions professionnelles et maladie d'Alzheimer, incluant six études publiées avant 2003 et traitant spécifiquement des expositions professionnelles aux pesticides, considérées comme le facteur professionnel le plus documenté à cette date par rapport à cette maladie (Santibáñez et coll., 2007).

Depuis la précédente expertise collective, trois autres revues ont été publiées, la première portant de manière large sur le rôle des contaminants environnementaux dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer et incluant aussi bien des données humaines qu'animales (Yegambaram et coll., 2015), la seconde sur le rôle d'expositions professionnelles dans la survenue de maladies neuro-dégénératives dont quatre études sur la maladie d'Alzheimer (Gunnarsson et Bodin, 2019) et la troisième sous la forme d'une méta-analyse d'études épidémiologiques ayant abordé le rôle des pesticides dans la maladie d'Alzheimer (Yan et coll., 2016). Les sept études incluses dans cette dernière méta-analyse de Yan et coll., avaient toutes été identifiées dans la précédente expertise collective : trois études de cohortes (France, États-Unis et Canada) et quatre études cas-témoins (Australie, États-Unis et Canada), et étaient jugées de bonne qualité par les auteurs. À partir de ces études, un *odds ratio* (OR) de 1,34 ; IC 95 % [1,08-1,67] a été calculé, sans qu'une hétérogénéité statistique entre les études ni de biais de publication ne soit mis en évidence.

Études de cohortes

Les résultats d'une étude de cohorte s'ajoutent aux trois identifiées dans l'expertise collective de 2013 (tableau 6.I, voir en fin de ce chapitre). Il s'agit d'une cohorte prospective mise en place dans un grand nombre de provinces canadiennes en 1991-1992, ayant inclus des personnes de 65 ans et plus, évaluées après un suivi de 5 et 10 ans vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer (*Canadian Study of Health and Aging*). À noter qu'une partie de cette population avait été analysée selon un schéma cas-témoins lors de l'inclusion (CSHA, 1994). Pour une sous-population de cette cohorte, des échantillons de sang prélevés à l'inclusion permettaient de déterminer les taux de 11 organochlorés plasmatiques (rapportés aux lipides totaux plasmatiques). L'analyse incluant 574 cas de démences, identifiés aux différents temps de l'étude (inclusion et deux suivis), dont 399 patients de la maladie d'Alzheimer, n'a pas permis d'établir de lien avec les pesticides mesurés (Medehouenou et coll., 2014). Les analyses sur cette étude ont été complétées ultérieurement en employant un modèle statistique pour données répétées afin d'analyser la relation entre les dosages de pesticides et le déclin cognitif (Medehouenou et coll., 2019). Seuls les événements de santé incidents (démences, maladie d'Alzheimer, déclin cognitif) ont alors été inclus dans les analyses. Il n'était pas mis en évidence de lien entre les concentrations plasmatiques en organochlorés et la survenue de démence (156 cas incidents dont 108 maladies d'Alzheimer). En revanche, les niveaux en p,p'-DDE étaient associés au déclin cognitif, en particulier chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Études cas-témoins et transversales

Dans l'expertise collective de 2013, deux études avaient été prises en compte, l'une cas-témoins (Park et coll., 2005) et l'autre transversale (Schulte et coll., 1996). Elles reposaient sur des informations succinctes et de validité incertaine, extraites des certificats de décès dans une vingtaine d'États des États-Unis. Elles cherchaient à mettre en relation des professions agricoles avec la survenue de décès par maladies neurodégénératives, notamment la démence présénile et la maladie d'Alzheimer. Elles n'ont pu mettre en évidence de lien. Cependant, dans l'étude cas-témoins réalisée entre 1992 et 1998, Park et coll. (2005) ont observé des OR proches de 2 et statistiquement significatifs pour certaines catégories agricoles (chefs d'exploitations), en restreignant les analyses aux décès survenus avant 65 ans.

Deux nouvelles études cas-témoins ont été publiées en plus des quatre précédemment identifiées : la première aux États-Unis (Richardson et coll., 2014) et la seconde en Inde (Singh et coll., 2013) (tableau 6.I, voir en fin de ce chapitre). L'étude américaine a inclus 86 patients atteints de maladie d'Alzheimer et 79 témoins. Le DDE, un métabolite du DDT (un organochloré) a été déterminé d'une part dans des échantillons sériques et d'autre part dans des prélèvements cérébraux post-mortem pour un sous-échantillon de 11 patients. Un quadruplement du risque de maladie d'Alzheimer était observé chez les personnes présentant les valeurs de DDE sérique les plus élevées dans le dernier tercile (OR = 4,18 ; IC 95 % [2,54-5,82]) et une corrélation forte était observée entre le DDE sérique et la teneur de DDE dans les prélèvements cérébraux. En Inde, 70 patients atteints d'Alzheimer et 75 témoins ont été inclus dans une étude cas-témoins. Des mesures d'organochlorés sériques ont été réalisées : les valeurs étaient plus élevées chez les malades pour le β -HCH, la dieldrine et le p,p'-DDE.

Ces deux nouvelles études cas-témoins ont utilisé des critères internationaux validés pour la définition de la maladie d'Alzheimer. Elles disposaient de mesures biologiques de pesticides organochlorés mais n'avaient pas d'autres informations sur les expositions des personnes permettant d'éclairer ces valeurs. Il faut noter également que les patients atteints de démence perdent du poids pendant la phase prodromale de la pathologie et que les variations temporelles individuelles de la masse grasseuse peuvent rendre complexe l'interprétation des résultats (voir p. 57, Inserm, 2013).

Conclusion

Trois nouvelles études ont été publiées sur le lien entre pesticides et maladie d'Alzheimer depuis la précédente expertise collective, mais le nombre total d'études ne dépasse toujours pas la quinzaine. Les nouvelles études ont toutes tenté d'apprécier l'exposition des personnes aux organochlorés par des mesures biologiques, a priori en raison des difficultés spécifiques à reconstituer l'historique des expositions chez des personnes souffrant de troubles de la mémoire. Cependant, en l'absence d'information sur les expositions des individus (métiers ou activités exposantes), il n'est pas possible d'affirmer que ces mesures biologiques soient un bon reflet des expositions au cours de la vie des individus. Les conclusions de ces études ne sont pas toutes convergentes : la cohorte canadienne n'observe pas de lien avec les organochlorés mesurés dans le plasma alors que des liens sont observés dans les deux études cas-témoins. Le résultat le plus notable est sans doute celui de la méta-analyse, qui, en combinant les données de sept études déjà prises en compte en 2013, estime à 34 % l'élévation du risque – significative – de maladie d'Alzheimer chez les personnes exposées aux pesticides mais cela ne modifie pas la force de la présomption de lien qui était estimée « moyenne ».

Tableau 6.1 : Maladie d'Alzheimer et exposition aux pesticides

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Diagnostic de la pathologie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Tiers facteurs	Résultats Discussion
Medehouenou et coll., 2014 <i>Canadian Study of Health and Aging</i> Canada	Cohorte prospective Inclusion en 1991-92 Deux suivis (en 1996-97 et en 2001-2002)	Provinces canadiennes (sauf Yukon et territoires Nord-Ouest, réserves indiennes et unités militaires) Personnes de 65 ans et +, tirées au sort sur les bases de l'assurance maladie (n = 10 263) À domicile (n = 9 008) ou en institution (n = 1 255)	mMMSE + diagnostic clinique si mMMSE < 78 % (à l'inclusion) ou < 90 (au 2 ^e suivi) : DSM III-R NINCDS-ADRDA Diagnostic porté soit à l'inclusion soit à l'un des deux suivis	Détection de 7 des 11 OC ou métabolites chez plus de 90 % de la population Concentrations les plus élevées pour le p,p'-DDE (de l'ordre de 4 µg/l)	Auto-questionnaire à l'inclusion (facteurs de risque) chez les non-déments Mesure de 11 OC plasmatiques (+ PCB) : aldrine, mirex, chlordane [α , γ , oxy-], nonachlore [<i>cis</i> et <i>trans</i>], β -HCH, hexachlorobenzène, DDT et DDE Concentrations en OC rapportées aux lipides totaux plasmatiques	Période de collecte de l'échantillon Sexe, âge, niveau d'études, IMC, ApoE4 Résidence urbaine/rurale Tabac, alcool Score de risque vasculaire, lipides totaux	Échantillon de 2 023 sujets (prélèvement sanguin + examen clinique) : 574 démences dont 399 maladies d'Alzheimer Analyse seulement pour oxychlordane, nonachlore [<i>cis</i> et <i>trans</i>], β -HCH, HCB, DDT et DDE (car plus de 60 % des échantillons > LOD) Pas de lien mis en évidence (tendance même à une diminution du risque)
Medehouenou et coll., 2019 <i>Canadian Study of Health and Aging</i> Canada	Idem	Idem	Cas incidents de démences, de maladie d'Alzheimer et de déclin cognitif (au cours d'un suivi moyen de 5 ans) mMMSE + diagnostic clinique si mMMSE < 78 (à l'inclusion) ou < 90 (au 2 ^e suivi) : DSM III-R NINCDS-ADRDA	Idem	Auto-questionnaire à l'inclusion (facteurs de risque) chez les non-déments Analyse chez ceux qui avaient une fonction cognitive normale lors du prélèvement : n = 669 sujets éligibles et dosages possibles Mesure de 11 OC plasmatiques (+ PCB) : aldrine, mirex, chlordane [α , γ , oxy-], nonachlore [<i>cis</i> et <i>trans</i>], β -HCH, hexachlorobenzène, DDT et DDE Mesure du cuivre, plomb, mercure et zinc Concentrations en OC rapportées aux lipides totaux plasmatiques Prise en compte des mesures répétées par un modèle statistique adapté	Période de suivi Sexe, âge, niveau d'études, IMC, ApoE4 Résidence urbaine/rurale Tabac, alcool Score de risque vasculaire Lipides totaux Cuivre, plomb, mercure, zinc	156 cas incidents de démence dont 108 maladies d'Alzheimer Concentrations plasmatiques en OC non associées à la survenue de démence ou de maladie d'Alzheimer (mais plus de relation inverse) Concentrations en DDE associées au déclin cognitif en particulier chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer

Tableau 6.I : (suite)

Référence Pays	Type d'étude	Population étudiée	Diagnostic de la pathologie	Fréquence d'exposition	Méthode d'estimation de l'exposition	Tiers facteurs	Résultats Discussion
Richardson et coll., 2014 États-Unis (Texas et Géorgie)	Cas-témoins	Université du Texas et Université Emory Patients pris en charge pour une maladie d'Alzheimer n = 86 Témoins n = 79	Cas : NINCDS-ADRDA Témoins : MMSE entre 28 et 30, pas d'anomalie à l'IRM et/ou examen normal, ou batterie tests normale	Détection de DDE dans le sang chez 70 % des témoins et 80 % des cas Moyenne chez les cas : 2,64 ng/mg cholestérol	Échantillon sang pour mesure DDE sérique (métabolite DDT) Prélèvement cerveau post-mortem dans un sous-échantillon, avec échantillon sanguin préalable (n = 11)	ApoE4 Âge, sexe, lieu de résidence, race, niveau d'études	Risque de maladie dans le 3 ^e tercile du niveau de DDE : OR = 4,18 ; IC 95 % [2,54-5,82] Baisse du score MMSE dans le 3 ^e tercile/DDE Corrélation forte entre teneur DDE sang et dans le cerveau (n = 11) $\rho = 0,95$
Singh et coll., 2013 Inde	Cas-témoins	Service de neurologie à Dehli, 2010-11 Personnes de 50 à 85 ans Exclusion si histoire AVC, épilepsie, trauma crânien,...	Patients n = 70 NINCDS-ADRDA IRM, CT, PET MMS 0-23 <i>Clinical Dementia Rating score</i> $\geq 0,5$ Témoins appariés sur l'âge, n = 75	p,p'-DDE : 41 % des cas et 23 % des témoins 2,52 ng/ml chez les cas β -HCH : 60 % cas, 16 % témoins 4,16 ng/ml chez les cas Dieldrine : 50 % cas, 9 % témoins 4,82 ng/ml chez les cas	Échantillon de sang pour mesure de plusieurs OC : aldrine, dieldrine, endosulfan (α, β), HCH (α, β, γ), DDE (pp'), DDE (o,p'), DDT (o,p'), DDD (pp', op')	Sexe, âge, niveau études, habitat urbain/rural, habitudes alimentaires, alcool	Élévation des niveaux de β -HCH, dieldrine et p,p'-DDE chez les patients atteints d'Alzheimer DDE (o,p'), DDT (o,p'), DDD (pp', op') n'ont pas été détectés.

DSM-III-R : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised* ; IMC : Indice de masse corporelle ; mMMSE : *Modified Mini-Mental State Examination* ; NINCDS-ADRDA : *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* ; OC : organochlorés

RÉFÉRENCES

- Étude financée par un industriel des phytosanitaires
- Ankri J, Poupard M. Prevalence and incidence of dementia among the very old. Review of the literature. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003 ; 51 : 349-60.
- CSHA. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for Alzheimer's disease in Canada. *Neurology* 1994 ; 44 : 2073-80.
- Gunnarsson L-G, Bodin L. Occupational exposures and neurodegenerative diseases-A systematic literature review and meta-analyses. *Int J Environ Res Public Health* 2019 ; 16 : E337.
- Inserm. *Pesticides : Effets sur la santé*. Collection Expertise collective. Paris : Inserm, 2013 : 1 001 p.
- Medehouenou TCM, Ayotte P, Carmichael P-H, *et al*. Exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and risk of dementia, Alzheimer's disease and cognitive decline in an older population : a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Environ Health* 2019 ; 18 : 57. •
- Medehouenou TCM, Ayotte P, Carmichael P-H, *et al*. Plasma polychlorinated biphenyl and organochlorine pesticide concentrations in dementia: the Canadian Study of Health and Aging. *Environ Int* 2014 ; 69 : 141-7. •
- Park RM, Schulte PA, Bowman JD, *et al*. Potential occupational risks for neurodegenerative diseases. *Am J Ind Med* 2005 ; 48 : 63-77.
- Richardson JR, Roy A, Shalat SL, *et al*. Elevated serum pesticide levels and risk for Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2014 ; 71 : 284-90.
- Santibáñez M, Bolumar F, García AM. Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occup Environ Med* 2007 ; 64 : 723-32.
- Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF, *et al*. Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *Am J Public Health* 1996 ; 86 : 1281-8.
- Singh N, Chhillar N, Banerjee B, *et al*. Organochlorine pesticide levels and risk of Alzheimer's disease in north Indian population. *Hum Exp Toxicol* 2013 ; 32 : 24-30.
- Yan D, Zhang Y, Liu L, *et al*. Pesticide exposure and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016 ; 6 : 32222.
- Yegambaram M, Manivannan B, Beach TG, *et al*. Role of environmental contaminants in the etiology of Alzheimer's disease : a review. *Curr Alzheimer Res* 2015 ; 12 : 116-46.