

NUMÉRO 1
BROCHURE
NEUREX
JANVIER 2018

NEUROSCIENCES
& GRAND PUBLIC

**POLLUTION ENVIRONNEMENTALE
& MALADIES DU CERVEAU :
LES PISTES ACTUELLES**

PASCALE PIGUET

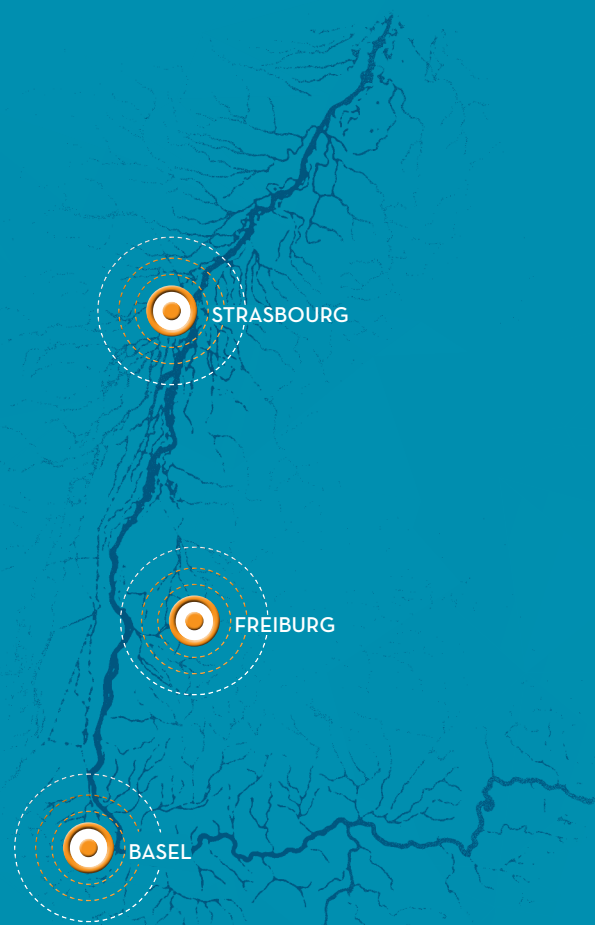
NEUREX est le réseau de neurosciences de la Vallée du Rhin Supérieur: il regroupe les laboratoires de recherche en neurosciences des universités de Bâle (Suisse), Freiburg (Allemagne) et Strasbourg (France).

Depuis plus de deux décennies, Neurex a fédéré les efforts de recherche, mais également la formation en neurosciences grâce au développement de son projet de NeuroCampus trinational. Ce projet permet de partager l'expertise en neurosciences des 3 universités allemande, française et suisse au service de la formation des chercheurs et cliniciens de cet espace tri-national. Les neurosciences, qui englobent également la neurologie et la psychiatrie, constituent une discipline clé pour relever l'un des défis du XXIème siècle: le combat contre les troubles neurologiques et psychiatriques.

Les brochures Neurex sont une initiative de Neurex, le réseau de Neurosciences de la Vallée du Rhin Supérieur, visant à familiariser le grand public avec des thèmes issus des neurosciences. Dans ces brochures, une question en rapport avec le cerveau est abordée et les hypothèses/ connaissances actuelles relatives à ce sujet sont décrites à l'intention du grand public.

Pour une description complète des activités de Neurex, et notamment d'autres initiatives neurosciences & grand public, consulter le site

www.neurex.org



NUMÉRO 1
BROCHURE
NEUREX

Un nombre croissant d'études épidémiologiques suggère l'existence d'un lien entre pollution environnementale et un certain nombre de troubles neurologiques et psychiatriques. Une rencontre scientifique a été organisée en décembre 2016 par NEUREX, le réseau de neurosciences de la Vallée du Rhin Supérieur, afin de faire le point sur un certain nombre de maladies neurodégénératives et sur les hypothèses scientifiques avancées pour expliquer la neurotoxicité des polluants environnementaux et leur implication potentielle dans ces troubles. Si certains polluants affectent directement l'intégrité des neurones, il s'avère que d'autres pourraient se révéler toxiques via la mise en jeu de l'immunité du cerveau. La mise en œuvre de mécanismes immunitaires innés - pouvant induire une neuro-inflammation chronique au sein du cerveau, est l'une des hypothèses avancées pour expliquer la toxicité de certains polluants. Le phénomène est complexifié par divers facteurs (génétiques, stress, etc) qui sont capables de moduler cette toxicité. De nombreuses études sont encore requises afin de mieux cerner les différents phénomènes de neurotoxicité liés à la pollution et d'identifier les effets dus aux interactions entre les multiples facteurs et polluants environnementaux sur la santé de l'homme.

**POLLUTION ENVIRONNEMENTALE
& MALADIES DU CERVEAU:
LES PISTES ACTUELLES**

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS	05
§1 / POLLUTION & TROUBLES NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES	06
§2 / HISTOIRE DE LA POLLUTION.....	10
§3 / SOURCES DE POLLUTION	11
§4 / NATURE DES POLLUANTS	11
§5 / POURQUOI L'ÉTUDE DE LA POLLUTION ENVIRONNEMENTALE EST COMPLEXE	12
§6 / LES VOIES D'ENTRÉE DES POLLUANTS DANS L'ORGANISME.....	13
§7 / QUELLE(S) POLLUTION(S) POUR QUELLE(S) NEUROTOXICITÉ(S)?	16
§8 / LA NEURO-INFLAMMATION : UNE RÉACTION IMMUNITAIRE AU SEIN DU CERVEAU.....	23
CONCLUSION.....	30
BIBLIOGRAPHIE.....	30



En 1974, la pollution a été définie par l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) comme *la dégradation d'un écosystème par l'introduction - généralement humaine - de substances ou de radiations altérant de manière plus ou moins importante le fonctionnement de cet écosystème.*

Bien que la société soit sensibilisée aux retombées potentielles de la pollution environnementale sur la santé publique, force est de constater qu'elle soulève un dilemme. En effet, pollution rime souvent avec progrès technologique. Dès lors, comment concilier les deux ? Ce défi posé à l'homme du XXIème siècle s'étend au-delà de la communauté scientifique et concerne la société dans son ensemble. Il n'est pas l'objet de cette revue qui vise à mieux cerner les questions sur le lien entre pollution et fonctionnement du cerveau.

En décembre 2016, de tels pics de pollution étaient enregistrés à Paris et dans de nombreuses métropoles que des mesures visant à restreindre la circulation automobile dans les centre villes étaient une nouvelle fois en vigueur. Au même moment, une rencontre scientifique organisée par Neurex¹, le réseau de Neurosciences de la Vallée du Rhin Supérieur, faisait le point sur les hypothèses actuelles émises concernant le lien possible entre pollution environnementale et troubles neurologiques & psychiatriques. Cette manifestation faisait par ailleurs écho à une rencontre sur « La pollution de l'air, santé et problèmes médicaux émergents » les 30 novembre & 1^{er} décembre organisée par le Dr Jacques Reis et un consortium scientifique regroupant notamment la société Mondiale de neurologie (WFN) et le groupe de Recherche en Neurologie Environnementale (ENRG).



(1)
www.neurex.org

§1 POLLUTION & TROUBLES NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES

Dans un récent article publié dans le journal scientifique «Nature», des chercheurs des universités de Washington & Colorado Boulder (USA), York (UK) et Laxenbourg (Autriche) ont suggéré que les émissions polluantes de l'année 2015 seraient responsables de la mort prématurée de 38000 individus dans les 28 pays membres de l'Union Européenne². Par ailleurs, une étude réalisée aux États-Unis entre les années 2000 et 2012 sur 60 925 443 personnes³ a également estimé que les émissions polluantes dans les zones les plus exposées entraînent une augmentation de la mortalité. Si l'impact de l'exposition à la pollution atmosphérique sur les systèmes respiratoire et cardiovasculaire est dénoncé depuis plusieurs décennies par l'épidémiologie (voir Encadré 1), c'est plus récemment qu'un lien entre pollution et un accroissement du risque de certaines affections neurologiques a été décrit chez l'adulte, mais aussi chez le jeune enfant. Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation en milieu pollué du risque de développer des maladies respiratoires chroniques - telles que l'asthme -, mais aussi du risque d'accident vasculaire cérébral. Or, de nouvelles études s'ajoutent aux précédentes qui suggèrent un lien entre pollution et augmentation du risque de certains troubles psychiatriques et neurologiques. Il a ainsi été rapporté que l'exposition de la femme enceinte à des polluants augmente le risque d'autisme chez son enfant. On sait par ailleurs que les fumeurs ont un risque plus important que les non-fumeurs d'être atteints de sclérose en plaque, une différence qui reste toutefois assez faible. Dans une étude effectuée à Taïwan en 2015, les auteurs ont estimé que le risque de développer la maladie d'Alzheimer croît avec l'augmentation de la concentration en ozone et en PM (particules de matière) 2.5⁴. Dans un récent article paru dans la revue scientifique «The Lancet» (janvier 2017), le Dr Hong Chen & collègues rapportent que le fait de vivre à moins de 50 m d'une voie de circulation importante augmenterait de 7% le risque de démence, un risque chutant à 4% pour un rayon de 50 à 100 m et à 2% pour un rayon de 100 à 200 m. Enfin, pollution aux pesticides et maladie de Parkinson ont été particulièrement mises en rapport dans de nombreuses études : ainsi, le paraquat, un herbicide, présente non seulement une similarité de structure chimique avec le MPTP, une neurotoxine⁵ mais il induit expérimentalement des effets similaires, en l'occurrence un parkinsonisme. Ainsi, un accroissement du risque a été suggéré pour des troubles neurologiques/psychiatriques tels que l'autisme, la dépression, des maladies neurodégénératives comme les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer, ou des maladies démyélinisantes comme la sclérose en plaques.

Qu'en est-il vraiment? Quel lien réel entre pollution et troubles neurologiques/psychiatriques? Ce lien est-il vraiment un lien de cause à effet ou plus simplement un biais résultant des difficultés inhérentes à l'épidémiologie (voir Encadré 1)? Quel mécanisme éventuel pourrait entraîner les effets délétères de la pollution sur notre cerveau & système nerveux?

(2) Voir liste bibliographique en fin de ce fascicule.

(3) Publiée en juin 2017 dans le magazine scientifique «New England Journal of Medicine».

(4) Voir définition dans le § «Nature des polluants» page 11.

(5) Substance toxique pour le système nerveux.



Quelques pistes ont été évoquées au cours d'une manifestation scientifique qui réunissait notamment les équipes de recherche suivante : Dr Peter Spencer (Oregon Health Science University, Portland, USA); Dr Alison Elder (New-York University, USA); Dr Michelle Block (University of Indianapolis, USA); Dr Lilian Calderon (University of Missoula, USA & University of Mexico-City, Mexique); Dr Beate Ritz (University of California Los Angeles, USA); Dr Nasser Zawia (New-York University, USA).

L'ÉPIDÉMIOLOGIE DÉFINITION

L'épidémiologie est une science qui étudie la répartition au sein de populations - humaines ou animales - de divers états de santé ainsi que des facteurs pouvant affecter (positivement ou négativement) cette santé. Elle vise non seulement à identifier des facteurs de risque* d'une maladie mais également à prévenir les problèmes de santé publique (via une stratégie de prévention et de contrôle).

L'épidémiologie dresse un tableau clinique** complet des maladies ainsi que le profil de distribution d'une maladie. Elle identifie les facteurs de risque des maladies en détectant et quantifiant des associations entre l'exposition à un facteur de risque et l'occurrence de la maladie, et en évaluant les possibles liens de cause à effet. Elle évalue aussi les tendances qui caractérisent une maladie au cours de son histoire, échafaudant ainsi des hypothèses quant à sa(es) cause(s) probable(s). Enfin, elle étudie les effets des actions de santé sur la population afin d'identifier les mesures bénéfiques en termes de santé publique.

(*) Tous les facteurs qui peuvent jouer un rôle - plus ou moins direct - dans le déclenchement d'une maladie.

(**) Description détaillée de tous les symptômes & signes cliniques.



La pompe de Broad Street, Londres.

ENCADRÉ 1 / SUITE

HISTOIRE DE L'ÉPIDEMIOLOGIE

L'histoire de l'épidémiologie a commencé en 1854 avec la célèbre épidémie de choléra de la rue Londonienne alors baptisée « Broad Street ». Le 31 août 1854, une épidémie majeure affectait le quartier actuel de Soho, faisant 127 victimes dans les 3 jours qui suivirent. Le 10 septembre, on dénombrait 500 décès, un nombre s'élevant à plus de 600 en fin d'épidémie. C'est le Dr John Snow - un médecin peu satisfait de la théorie d'alors selon laquelle une maladie telle que le choléra était due à des « miasmes », c'est-à-dire un air vicié - qui fit le lien entre épidémie et contamination de l'eau.

En effet, le gouvernement londonien avait mis en place un système de rejet dans la Tamise des fosses septiques débordantes, entraînant une contamination des eaux potables. Lors d'une enquête de terrain, le Dr John Snow cartographia systématiquement le lieu de résidence de chaque victime et le compara à la localisation géographique des pompes de distribution d'eau qu'il suspectait être responsables de la propagation de l'épidémie. Il mit ainsi en évidence une forte augmentation statistique du nombre de cas de choléra autour de la pompe de Broad Street. Ayant fait démonter la pompe incriminée, le Dr Snow accéléra ainsi le décours et la fin de la tristement célèbre épidémie, révolutionnant la compréhension des mécanismes de cette maladie. Depuis lors, la recherche en épidémiologie a contribué à la mise en place de mesures de santé publique comme le vaccin qui a permis d'éradiquer la variole, ou le traitement antirétroviral qui a modifié le statut du SIDA de celui d'une maladie mortelle en une maladie chronique remédiable.

ÉCUEILS DE L'ÉPIDEMIOLOGIE

Si l'épidémiologie met en évidence des liens entre un certain nombre d'agents et de maladies, notamment sur la base de statistiques, cette discipline fait toutefois face à des difficultés, et notamment le problème des « biais ». Ainsi, il est important de ne pas confondre une corrélation avec un lien de cause à effet. Par exemple, il existe davantage de consommation de crème glacée dans les lieux où le nombre de morsures par serpents est élevé. La consommation de crème glacée n'est toutefois pas responsable des morsures de serpents : le rapport apparent entre ces 2 phénomènes n'est pas un lien de cause à effet, mais résulte plus probablement d'une cause commune : une température élevée dans les lieux où ils sont mesurés...

Il existe différents types de biais et les études épidémiologiques doivent prendre en compte de multiples paramètres afin d'éviter - autant que faire se peut - des conclusions erronées. Ainsi, en 1943, le psychiatre Leo Kanner avait rédigé un article* dans lequel il décrivait au sein d'un échantillon de 11 enfants une association entre le niveau d'éducation parentale (élevé) et l'autisme dont ces enfants étaient atteints.

(*)
Intitulé
« Les perturbations
autistiques
du contact affectif »



Une étude nouvelle publiée en 2009 a réfuté ce lien, soulignant l'existence d'un biais de sélection (autrement dit, il existait une raison socio-économique pour laquelle le Dr Kanner rencontrait davantage d'enfants autistes dont les parents avaient un niveau d'éducation élevé).

De même, le sociologue Emile Durkheim écrivait dans un traité sur le suicide en 1897 que les taux de suicide étaient plus élevés dans les pays protestants que dans les nations catholiques, suggérant qu'un contrôle social plus prégnant chez les catholiques était responsable de la différence. Toutefois, les pays protestants étaient différents des pays catholiques en divers points autres que la religion, faisant de cette dernière un biais dit confondant, c'est-à-dire que l'on ne pouvait pas ajuster dans cette étude. De plus, les paramètres étudiés (religion & suicide) étaient mesurés à l'échelon national et non individuel (les suicides n'étaient pas mis en rapport avec la foi de l'individu concerné mais avec la foi prédominante de son pays), donnant lieu à un biais dit d'agrégation.

Ces différents exemples illustrent les pièges, difficultés et limites de l'épidémiologie qui, si elle donne encore lieu à des controverses autour d'un certain nombre de sujets de santé, continue toutefois de mettre en exergue de façon remarquable des facteurs de risque jamais identifiés jusqu'alors et représente parfois, nous le verrons ci-après, la seule méthode d'étude à disposition dans certains cas...

§2 HISTOIRE DE LA POLLUTION



(Photo 1)
Bien que Londres ait été habituée au brouillard, le smog de 1952 (qui dura du vendredi 5 au mardi 9 décembre) fut un épisode de pollution sans précédent. Dû à la conjonction malheureuse d'une météo défavorable (air très froid pris sous un couvercle d'air chaud), des conséquences qui en résultèrent (la population augmenta de façon drastique son chauffage au charbon), ainsi que de la pollution des autobus au diesel qui venaient de remplacer les tramways mis à la ferraille, cet épisode de pollution provoqua la formation d'une épaisse couverture jaune-noire qui recouvrit la capitale. Le smog pénétra au sein même des habitations, entraînant l'annulation des spectacles (la faible visibilité ne permettait quasiment plus de voir la scène dans les salles). En raison d'une visibilité réduite à quelques mètres, la conduite des véhicules s'avéra vite impossible, contraignant les transports publics ainsi que les ambulances à s'immobiliser.



L'histoire de l'humanité illustre que la pollution environnementale n'est pas un problème récent. La suie trouvée sur les parois des grottes préhistoriques démontre que les foyers ont représenté dès la préhistoire une source significative de pollution du fait d'une ventilation insuffisante. Puis, la métallurgie de l'âge du bronze et de l'âge du fer a accentué la pollution de l'environnement extérieur. Les carottages des glaciers du Groenland ont ainsi révélé un accroissement de la pollution liée à la métallurgie des grecs, romains et chinois. Il faut toutefois noter qu'à cette époque, la pollution était faible comparativement aux taux mesurés de nos jours.

Le phénomène de concentration urbaine a instauré une source majeure de pollution de l'air et de l'eau (déjections humaines et animales) au cours de l'histoire de l'homme. Mais c'est la révolution industrielle qui a marqué un véritable tournant dans l'histoire de la pollution, augmentant cette dernière aux niveaux actuels. La combustion massive de charbon éleva la pollution de l'air à des niveaux jamais atteints, les industries déchargeant par ailleurs leurs déchets chimiques sans traitement préalable, polluant ainsi cours d'eau, nappes phréatiques et sources d'eau potable.

La pollution atmosphérique fit aussi son apparition et culmina probablement avec le pire épisode de l'histoire, le Grand Smog de Londres. En décembre 1952, il entraîna la mort de 4 000 personnes en 4 jours, mais fut estimé responsable au total du décès d'environ 12 000 personnes (voir Photo 1). Plusieurs catastrophes environnementales de pollution chimique massive ont marqué le XX^{ème} siècle conduisant à une sensibilisation croissante de l'opinion, des scientifiques et des politiques.

§3 SOURCES DE POLLUTION



Les sources de pollution sont variées et résultent non seulement de l'activité humaine (rejet de déchets, émission de pots d'échappement ou combustions) mais aussi de phénomènes physiques naturels (chaleur, feux, éruptions volcaniques, etc). Les effets délétères peuvent être simplement désagréables (odeur), mais aussi toxiques, tératogènes (provoquant des malformations chez les nouveau-nés), jouer un rôle de perturbateur endocrinien; par ailleurs, même lorsqu'ils sont non directement toxiques pour l'homme, ils peuvent perturber le fonctionnement d'un écosystème (exemple: insecticides, nitrates, etc).

§4 NATURE DES POLLUANTS



Les polluants sont présents dans l'air, mais aussi dans les sols, les cours d'eaux et les aliments. Les polluants de l'air consistent en un mélange complexe de particules de matière, de gaz, et de composés organiques et inorganiques présents à l'extérieur et dans nos intérieurs. Les poussières fines sont les plus petites particules volantes connues scientifiquement sous le nom de particules de matière (PM). Du fait que les voies respiratoires sont adaptées à un rôle de purification de l'air au sein des poumons, ces derniers fonctionnent comme un aspirateur, tout particulièrement pour les poussières fines. Les PM sont donc définies selon le diamètre des particules qui les composent.

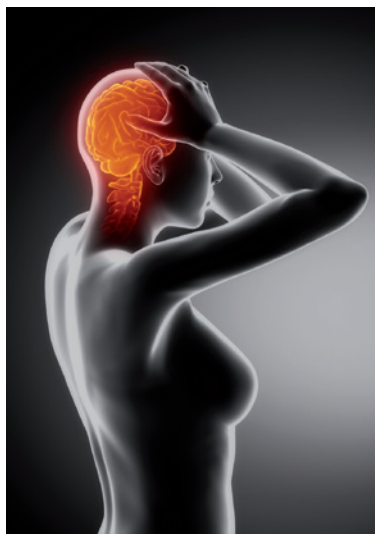
Les particules en suspension d'un diamètre inférieur à 10 μm^6 atteignent facilement les voies aériennes supérieures et les poumons. Seule une fraction de taille inférieure à 2.5 μm (PM2.5) peut être retrouvée dans les branches les plus fines et les alvéoles. La plus petite fraction - des particules de matière ultrafine (UFPM) de diamètre inférieur à 100 nm⁷ (ce sont les nanoparticules)- atteint ces voies sans encombre.

Malheureusement, il en résulte que plus les particules pénètrent en profondeur, plus difficile est leur évacuation. Ainsi, par extension, plus petites sont les particules, plus elles représentent un danger potentiel. Les sources principales de PM2.5 et d'UFPM dans l'environnement, c'est-à-dire les sources de combustion de gaz, d'huiles, de charbon, de produits industriels, le travail des métaux et les feux sont omniprésentes dans les zones urbaines et rurales.

Les polluants chimiques ont également gagné nos demeures sous forme de produits ménagers, colles et solvants utilisés dans la fabrication des meubles & objets courants, etc. Ainsi en est-il par exemple du n-hexane, un composé chimique classé dès 1964 comme neurotoxine (substance toxique pour le système nerveux). Dans son édition du 16 Novembre 2001⁸, le journal « Morbidity and Mortality Weekly Report » rappelait que depuis cette date, « de nombreux cas de neurotoxicité au n-hexane ont été mis en évidence dans des imprimeries, des manufactures de chaussures et de meubles, ou l'industrie automobile en Asie, Europe et États-Unis ». Une nouvelle polémique a affecté les unités de fabrication de i-Pads en Chine dans les années 2009-2010 avec la mise en évidence de lésions nerveuses parmi plus de 100 employés ayant inhalé ce produit pourtant interdit (voir ci-après).

(6) 1 μm = 0.001 mm
(7) 1 nm = 0.000001 mm
(8) MMWR
Morb Mortal Wkly Rep (45),
1011-1013, 2001 Nov. 16.

§5 POURQUOI L'ÉTUDE DE LA POLLUTION ENVIRONNEMENTALE EST COMPLEXE...



////////////////////////////////////

L'étude de la pollution environnementale requiert d'identifier les facteurs polluants, d'évaluer leur toxicité (au sens large) et ce, de façon directe (inhalation, ingestion de toxines) ou indirecte (absorption d'un animal ou de plantes contaminées) chez l'homme et l'animal. De surcroît, le problème est compliqué par la variété de polluants auxquels est soumis l'Homme du XXI^{ème} siècle : ainsi, la toxicité due à l'interaction entre différentes substances peut se révéler différente (supérieure, mais aussi parfois inférieure) à la somme des toxicités individuelles, sans qu'il soit toutefois véritablement possible de tester toutes les interactions possibles. De plus, la toxicité de la pollution dépend de la concentration de polluant absorbé mais également de la durée pendant laquelle un organisme est soumis aux facteurs polluants.

Ainsi, il est admis qu'une exposition environnementale allant de quelques minutes à quelques heures suffit pour classer le monoxyde de carbone, le n-hexane, le disulfide de carbone ou le disulfide d'hydrogène parmi les produits présentant un « Danger Immédiat pour la Vie ou la Santé (DIVS)⁽⁹⁾ ». Les personnes ayant survécu à un empoisonnement par ces substances peuvent souffrir de séquelles neurologiques irréversibles. De même, une exposition plus prolongée (de l'ordre de une à plusieurs semaines) à des concentrations 10 fois moins importantes peut suffire à entraîner une variété de troubles neurologiques (tels que par exemple un parkinsonisme dans le cas du disulfide de carbone ou disulfide d'hydrogène) ou une neuropathie (lésion ou dysfonctionnement d'un nerf), comme dans le cas du n-hexane.

Par contre, il existe beaucoup moins de données concernant les effets d'une exposition chronique à des niveaux très faibles de polluants contenus dans l'air. En effet, le coût d'études scientifiques permettant de tester de telles expositions prolongées sur des années est tout simplement prohibitif, restreignant ainsi les sources d'information aux seules données épidémiologiques.

Existe-t-il un lien de cause à effet entre pollution et troubles neurologiques et quel(s) mécanisme(s) de neurotoxicité pourrai(en)t expliquer ce lien ?

(9) Le DIVS d'un produit chimique correspond à la concentration à laquelle il ne faut pas être exposé pendant plus de 30 minutes afin d'éviter tout effet néfaste. Cette unité correspond généralement à la concentration d'un produit dans un liquide ou un sol. Un ppm équivaut à 1 milligramme par litre d'eau (mg/l) ou 1 milligramme par kilogramme de sol (mg/kg).

§6 LES VOIES D'ENTRÉE DES POLLUANTS DANS L'ORGANISME



////////////////////////////////////

En règle générale, la toxicité des particules est inversement proportionnelle à leur taille : en effet, les grosses particules de type PM 10-2.5 restent peu dans l'air car elles s'agrègent et retombent par gravité sur le sol. De plus, elles sont relativement facilement captées dans les voies respiratoires supérieures en raison de leur plus grande inertie. Elles sont ensuite transportées en direction du pharynx grâce à l'épithélium cilié de la muqueuse respiratoire. Toutefois, ce système fonctionne beaucoup moins bien pour les plus petites particules (PM 2.5) et quasi pas du tout pour les particules ultrafines (UFP) qui peuvent pénétrer sans encombre ou presque au sein des alvéoles pulmonaires. Il n'existe en effet pas d'épithélium cilié au sein des alvéoles, ce qui nuit aux échanges gazeux : la tâche de « nettoyage » est ainsi celle du système immunitaire. Ce dernier peut réagir rapidement, mais il doit désassembler les particules de poussière et les transporter via la circulation. Malheureusement, ceci s'accompagne toujours d'une réaction inflammatoire plus ou moins importante. De plus, de nombreux polluants ne peuvent être décomposés ou détruits. On peut les retrouver dans le foie 15 minutes après inhalation. Ils ont ainsi accès au système sanguin et extra-pulmonaire.

Tout comme la pollution peut affecter la qualité de l'air, de l'eau, du sol, mais aussi de nos aliments, il existe ainsi diverses voies d'entrée pour les polluants à l'intérieur de nos organismes. La pollution de l'air met en jeu les voies respiratoires, alors que les polluants alimentaires sont en contact étroit avec les muqueuses de la bouche puis du tractus digestif. D'autres types de polluants (cosmétiques, produits ménagers, etc) peuvent aussi passer par la peau pour pénétrer à l'intérieur de nos organismes. Mais qu'en est-il de l'accès au cerveau ?

Bien que l'on ait identifié un certain nombre de lésions cérébrales typiques dans les maladies neurodégénératives, l'origine de ces lésions reste le plus souvent indéterminée. Le système nerveux est en théorie protégé des toxiques par une barrière anatomique. Existerait-il pour les polluants de l'air une voie privilégiée d'accès au cerveau ? Les polluants pourraient-ils exercer un effet direct ou indirect sur le fonctionnement cérébral ?

— UNE BARRIÈRE SENTINELLE QUI PROTÈGE LE CERVEAU

Des expériences entreprises en 1885 par Paul Ehrlich, alors futur prix Nobel de médecine, puis par son étudiant Edwin Goldmann en 1913 ont mis en évidence une séparation marquée entre le cerveau et le reste de l'organisme. Ainsi, l'injection d'un colorant dans la circulation sanguine avait coloré tous les organes à l'exception du cerveau et de son prolongement, la moelle épinière. Ce fut la première démonstration de l'existence d'une barrière très efficace qui isole le cerveau, contrôlant de façon draconienne les molécules autorisées à transiter du système sanguin jusque dans le tissu cérébral.



Seuls les nutriments adaptés et quelques molécules de signalisation peuvent passer. Le caractère quasi-infranchissable de cette barrière – pour un grand nombre de molécules – protège le cerveau d'une invasion par des substances potentiellement toxiques, mais aussi par des virus ou bactéries par exemple. Il arrive malheureusement que certains de ces agents pathogènes⁽¹⁰⁾ réussissent à franchir la barrière, entraînant alors des réactions inflammatoires (méningite, par exemple). De nombreux travaux ultérieurs ont permis de démontrer que la barrière elle-même résulte de la structure anatomique particulière des vaisseaux sanguins au sein de l'environnement cérébral, d'où le nom de barrière « hémato-encéphalique ».

– LE NEZ : UNE VOIE D'ACCÈS AU CERVEAU

L'une des principales difficultés auxquelles se heurte la médecine moderne est d'administrer des médicaments à l'intérieur même du système nerveux (cerveau et/ou moelle épinière), c'est-à-dire de franchir la barrière hémato-encéphalique dont le rôle protecteur est justement d'empêcher toute intrusion à l'intérieur du cerveau. Pourtant, ce type de thérapie présente une utilité importante dans la lutte contre les maladies qui affectent directement le cerveau (tumeurs cérébrales, sclérose en plaques, etc). Différentes techniques ont toutefois été mises au point afin de contourner cet obstacle. Par exemple, la stratégie dite du « Cheval de Troie » consiste à lier une molécule n'ayant pas accès au cerveau à une molécule qui peut franchir la barrière, utilisant ainsi les propriétés de l'une pour permettre à l'autre d'entrer dans le tissu cérébral. De nombreuses études sont en cours à l'heure actuelle afin de développer ces nouvelles technologies.

Il est toutefois un organe qui présente des particularités intéressantes pour l'accès au cerveau : le nez. En effet, le fond du nez est tapissé d'une couche de cellules, l'épithélium olfactif, innervé par des neurones qui envoient l'information fournie par les odeurs en vue d'un traitement par le cerveau. Les terminaisons nerveuses de ces neurones (voir Encadré 2) sont en contact direct avec le milieu extérieur, (et notamment les polluants) : certains chercheurs ont suggéré que le passage à travers ou autour de ces neurones constitue une voie d'accès au cerveau hors circulation sanguine et n'est donc pas sous contrôle direct de la barrière hémato-encéphalique. Or, les particules de matière ultra-fine ainsi que les PM2.5 posent un problème particulier : elles ont en effet été retrouvées dans des lésions de l'épithélium respiratoire et de l'épithélium olfactif. Leur présence dans ces tissus expliquerait-t-elle le fait que l'on ait observé ce même type de particules à l'intérieur du cerveau (Block and Calderon-Garciduenas 2009) ? Cette voie olfactive est-elle responsable de la progression cumulative des symptômes de parkinsonisme observés chez les personnes exposées aux fumées de soudure qui contiennent du manganèse ? Il reste encore à l'heure actuelle à déterminer avec précision si les / quelles particules inhalées pénètrent réellement dans le cerveau.

(10) Agent - tel que virus ou bactérie - susceptible d'induire une maladie.

ENCADRÉ 2

ANATOMIE DU SYSTEME NERVEUX : RAPPEL

ORGANISATION

Le système nerveux chez l'homme est composé du système nerveux central – le cerveau et la moelle épinière (protégée par la colonne vertébrale) – ainsi que du système nerveux périphérique constitué des nerfs qui contrôlent les muscles squelettiques, vaisseaux sanguins, système digestif, etc (voir Figure 1). Ainsi, il existe d'une part une perception consciente et un contrôle des mouvements (grâce à la portion dite « somato-motrice » du système nerveux périphérique), et d'autre part un contrôle complexe mais « autonome » de maintes fonctions corporelles (portion dite « végétative » du système nerveux périphérique).

TYPES CELLULAIRES

– Les **neurones** organisés en réseaux échangent des informations via un système de communication électrique (transmission de « potentiels d'action ») et chimique. Les points de contact au niveau desquels l'échange d'information a lieu sont appelés « synapses ». Globalement, on peut comparer la micro-anatomie d'un neurone à celle d'un arbre dont les branches (les dendrites) reçoivent l'information chimique des neurones voisins. Des récepteurs convertissent les signaux chimiques au niveau des dendrites en information électrique qui est transmise au « corps cellulaire ». Là, une « décision » est prise sur l'importance que chaque neurone va donner aux messages qui arrivent. En un sens, les dendrites constituent ainsi les antennes réceptrices des neurones. Du corps cellulaire émane l'axone, qui à son tour joue le rôle de transmetteur de l'information via l'envoi de signaux électriques à des cellules adjacentes au niveau de terminaisons dites synaptiques. Le nombre de synapses au sein du cerveau est énorme. Un cerveau humain en bonne santé a environ 100 milliards de cellules neuronales. Chacun de ces neurones reçoit en moyenne des entrées synaptiques en provenance de environ 10 000 autres cellules : ceci équivaut à environ 1 quadrillion de synapses (1 000 000 000 000 000) ! La puissance – ou robustesse – de chaque contact dépend des expériences individuelles et des processus d'apprentissage. Pour simplifier, si l'on compare la robustesse d'une synapse à un bit (faible = 0, fort = 1), on pourrait dire que le cerveau fournit ainsi 120 téraoctets d'espace de stockage. Cette mémoire est occupée par l'histoire individuelle de nos vies et forge notre personnalité. L'activité dans ce réseau incroyablement complexe détermine nos actions, pensées et sentiments.

– Les **cellules** dites **gliales** comprennent de nombreux sous-types, de structure très distincte : astrocytes, cellules microgliales et oligodendrocytes. Elles assurent selon les types un support trophique (nutritif) & énergétique, élaborent la gaine de myéline (lésée notamment dans la sclérose en plaques) ou jouent un rôle immunitaire (voir « La neuro-inflammation : une réaction immunitaire au sein du cerveau » ci-après).

Le cerveau et la moelle épinière sont constitués de réseaux organisés entre les cellules citées ci-dessus, ainsi que d'un système vasculaire qui assure l'irrigation sanguine du tout, et de liquide céphalo-rachidien qui circule dans des zones spécialisées et dans lequel baigne l'ensemble du système cerveau-moelle épinière.

Les nerfs sont constitués du regroupement de certains axones en structures comprenant de multiples fibres (qui, comme les fils au sein d'un câble électrique sont isolés électriquement par des cellules gliales via une couche isolante). Les différents nerfs possèdent des territoires d'innervation précis et jouent des rôles distincts : ainsi, ce sont des nerfs dits « moteurs » qui innervent les muscles squelettiques, assurant la motricité tandis que les nerfs « sensoriels » transportent l'information en provenance de nos organes sensoriels (nez, yeux, oreilles, etc) jusque dans le système nerveux central afin de transformer les informations de notre environnement physique (ondes sonores par exemple) en sensations (audition).



Figure 1

Figure 1
Anatomie du système nerveux. Le cerveau situé à l'intérieur de la boîte crânienne se prolonge par la moelle épinière (protégée au sein de la colonne vertébrale). De ce système nerveux central émanent des nerfs situés à l'intérieur de la boîte crânienne ou dans les niveaux inférieurs. Ils innervent muscles, vaisseaux sanguins, etc.

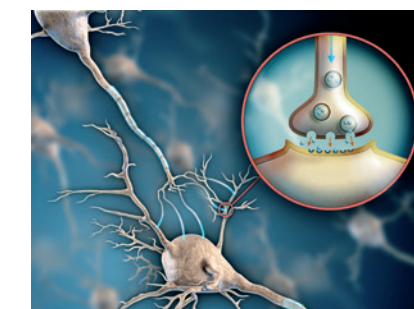


Figure 2

Figure 2
Ce diagramme illustre la structure de deux neurones et la connexion (synapse) entre eux. De chaque corps cellulaire (ici, parties en forme de poire) émanent des ramifications complexes appelées dendrites. Ils reçoivent des signaux neuronaux en provenance des cellules voisines, les traitent et contrôlent la genèse et la transmission de signaux électriques. En plus des dendrites ramifiées, les neurones possèdent également un long appendice très fin, l'axone. Lorsqu'un neurone est activé électriquement, il émet un "potentiel d'action" : ce signal peut traverser le corps entier - et atteindre d'autres neurones, muscles ou cellules glandulaires. Au niveau de terminaisons de l'axone, les synapses forment des contacts avec les dendrites d'autres cellules. L'encart (cercle) illustre le détail d'une synapse au sein de laquelle une communication chimique s'établit (libération de neurotransmetteurs, représentés par des petites billes bleues). Sur les dendrites, les neurotransmetteurs activent des récepteurs qui convertissent à leur tour les messages chimiques en de nouveaux messages électriques plus ou moins robustes.

QUELLE(S) POLLUTION(S) POUR QUELLE(S) NEUROTOXICITÉ(S) ?

La neurotoxicité est un phénomène qui englobe plusieurs mécanismes tout à fait distincts, comme l'illustrent les cas décrits ci-après. Ainsi, certaines substances présentes de façon **naturelle** dans l'environnement peuvent induire des troubles neurologiques (le facteur d'exposition jouant un rôle important). Pour certains polluants industriels et/ou ménagers, le processus toxique implique un effet direct au niveau des neurones (voir Encadré 2), alors que la pollution atmosphérique par certaines PM pourrait mettre en œuvre un phénomène dit de « neuro-inflammation » dans le développement de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson.

– UN RÔLE POUR DES NEUROTOXINES VÉGÉTALES

Les neurones dits « moteurs » (voir Encadré 2) sont des neurones qui innervent les muscles et dont l'activation permet le déclenchement de la motricité (mouvement). Lorsqu'ils sont atteints par un processus de dégénérescence, on observe alors des phénomènes de paralysie, comme c'est le cas dans la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), une maladie neurodégénérative progressive qui entraîne une paralysie totale des muscles.

Bien qu'il existe des formes dites « familiales » dans lesquelles la maladie est transmissible de façon héréditaire, la majorité (environ 90-95%) des cas de SLA correspond à des formes non héréditaires. Un certain nombre de mutations génétiques ont été identifiées dans les deux formes, mais seulement chez une certaine proportion de patients, soulevant la question du rôle potentiel joué par d'autres facteurs tels que des facteurs environnementaux.

L'incidence de la SLA est de 1 à 2 nouveaux cas par 100 000 personnes par an, un taux relativement uniforme de par le monde sauf dans 3 régions du Pacifique Ouest: les îles Marianne (Guam & Rota), la Péninsule de Kii au Japon, et les basses-terres du Sud de Nouvelle Guinée Occidentale. À son pic dans les années 1950, l'incidence de SLA sur Guam était en effet de 200 nouveaux cas par 100 000 par an, un taux 100 fois plus élevé qu'ailleurs dans le monde. Parce qu'elle était souvent combinée dans ces régions à la maladie de Parkinson et la démence, cette maladie complexe, dite maladie de Guam a aussi été baptisée « complexe Parkinson-SLA-démence ». Sur la base d'études de mouvements de populations, il avait été suggéré qu'une toxine environnementale (de longue période d'incubation) pourrait être responsable de la maladie de Guam.

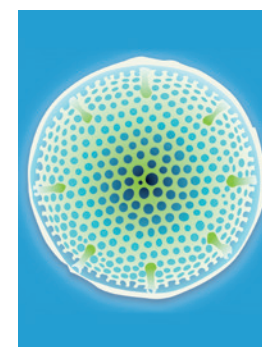
D'emblée, le *Cycas micronesica*, une plante arborescente ressemblant à un palmier, a été suspectée: les Chamorros, natifs de l'île de Guam qui utilisaient ses graines pour fabriquer de la farine, connaissaient la toxicité de cette dernière et la soumettaient



Île de Guam



Cycas micronesica



Diatomée

(11)
Qui entraîne notamment une paralysie des membres inférieurs.

à un lavage prolongé visant à la rendre propre à la consommation. Toutefois, les expériences scientifiques répétées visant à tester la toxicité des graines de cycade dans un modèle de maladie de Guam chronique ont échoué, entraînant alors un premier abandon de cette hypothèse.

C'est grâce à l'étude d'une autre maladie, le *neuroathyrie*⁽¹¹⁾, induit par une toxine du nom de BOAA, qu'un regain d'intérêt pour les cycades a vu le jour. En effet, la neurotoxicité d'un composé très proche du BOAA, le BMAA (contenu dans la farine de cycade) fut mise en évidence chez le primate par les équipes de recherche de Peter Spencer (Portland, OR) et de Peter Nunn (Portsmouth, UK) dans les années 1980. Le BMAA est une toxine puissante qui protège les plantes contre la prédation animale. Mais l'hypothèse selon laquelle le BMAA pourrait être à l'origine de la maladie de Guam fut abandonnée pour la seconde fois: en effet, les concentrations de BMAA retrouvées dans la farine semblaient trop faibles pour en expliquer la neurotoxicité.

Toutefois, l'histoire du BMAA ne s'arrêta pas là: dans les années 2000, une série d'études cliniques, épidémiologiques et expérimentales permit de démontrer que le BMAA était en fait produit par des bactéries vivant en symbiose avec les racines de *Cycas micronesica*. La toxine subissait ainsi un processus de « bio-amplification » au travers de la chaîne alimentaire, sa concentration augmentant lors du passage des cyanobactéries aux graines, elles-mêmes consommées par les chauves-souris, daims, cochons et enfin l'homme (Spencer, Lasarev et al. 2010). Le BMAA a été retrouvée dans le cerveau de patients décédés de la maladie de Guam mais pas dans le cerveau de patients décédés d'autres maladies. Toutefois, malgré les efforts répétés, il n'a jamais été possible de développer un modèle d'empoisonnement chronique par cette substance: cependant, les aléas des 3 phases de l'histoire biomédicale de cette toxine illustrent les difficultés inhérentes à cette recherche. L'hypothèse de son implication dans le développement du complexe Parkinson-SLA-démence reste ouverte.

– UNE TOXINE DISSÉMINÉE PAR LES VENTS ?

En Europe et en Amérique du Nord, la présence de BMAA produit par des cyanobactéries a également été démontrée dans les zones maritimes. Tout comme cela a été suggéré pour le BMAA de l'île de Guam, l'existence d'un phénomène de bioamplification a été proposée, allant des bactéries aux coquillages et crustacés, consommés en fin de chaîne par l'homme.

L'équipe du Prof William Camu (Montpellier, France), étudiant le lien possible entre résidence géographique et SLA, a rapporté en 2013 l'existence d'un lieu sur la côte méditerranéenne où le nombre de cas de SLA était plus élevé, et où la consommation



de coquillages est la plus importante. La toxine est produite par des cyanobactéries, mais a également été mise en évidence dans des diatomes, des algues microscopiques disséminées par les vents, qui peuvent être inhalées ainsi en milieu marin. Un phénomène analogue, dans lequel l'inhalation potentielle de sable -ou de microorganismes contenant du sable contaminé par des cyanobactéries- par les vétérans de la guerre du Golfe a fait partie des différentes hypothèses formulées pour tenter d'expliquer l'incidence plus élevée de SLA dans cette population.

Il est important de souligner que l'existence de points communs entre des observations expérimentales et cliniques ne suffit pas à elle seule à valider une hypothèse scientifique. Elle permet cependant d'orienter les recherches autour d'un certain nombre de pistes. Bien que l'origine de la SLA et des maladies apparentées ne soit pas encore identifiée, les données rapportées ci-dessus démontrent l'impact potentiel de toxines environnementales sur la dégénérescence des neurones moteurs, mais aussi la complexité inhérente de ces mécanismes. Enfin, il est important de noter que l'analogie -même très proche- entre des troubles comme ceux de la maladie de Guam et la SLA ne permet pas de conclure qu'il s'agit d'une même maladie. La prudence reste de mise quant aux extrapolations cliniques des hypothèses scientifiques.

– LA POLLUTION AU N-HEXANE : UN EXEMPLE DE CIBLAGE DIRECT DES NEURONES PAR LES DÉRIVÉS D'UN SOLVANT INDUSTRIEL

Le n-hexane est un solvant industriel utilisé notamment dans le collage des cuirs et des matières plastiques. Très neurotoxique, ce composé a été suspecté responsable de l'intoxication de plus de 100 ouvriers en Chine en 2009, et de la mort de 4 d'entre eux. Ce composé induit une neuropathie périphérique, c'est-à-dire une lésion des nerfs. En fait, le n-hexane ne présente pas une toxicité directe importante mais il est métabolisé (transformé) par l'organisme en des composés fortement neurotoxiques : les gamma-dicétones. Ces molécules sont véhiculées à l'intérieur de l'axone, un long filament très étroit qui véhicule les informations électriques d'un neurone pour communiquer ensuite cette information par voie chimique au(x) neurone(s) qui lui est (sont) connecté(s) en aval (voir Encadré 2). Sous l'action de ces substances toxiques, le transport de diverses molécules, notamment de grosse taille, est interrompu et le diamètre des axones augmente de façon démesurée : on parle alors d'axonopathie. La communication nerveuse est interrompue conduisant à des signes cliniques dont la gravité dépend du niveau d'empoisonnement, mais qui peuvent conduire à la mort. Dans le cas d'empoisonnement par le n-hexane, un effet direct du polluant (& dérivés) a ainsi été mis en évidence sur les neurones, effet visible à l'échelle anatomique. Ce n'est pas toujours le cas d'un grand nombre de polluants dont les éventuels effets chroniques sur la structure cérébrale sont beaucoup plus difficiles à mettre en évidence.



– POLLUTION DE L'AIR DANS LES CAMPAGNES ET DANS LES VILLES : UNE PORTE OUVERTE VERS LES MALADIES DE PARKINSON ET D'ALZHEIMER ?

MALADIE DE PARKINSON

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée par des troubles de la coordination des mouvements (rigidité, tremblements, mouvements incontrôlés). Elle touche 1.5% de la population de plus de 65 ans et est due à la destruction de certains types de neurones, et notamment des neurones contenant de la dopamine, regroupés au sein d'une région du cerveau dite « substance noire ». De plus, outre ces signes bien connus, on peut observer toute une pléthore de troubles accompagnateurs, et notamment des troubles digestifs, cardiaques, troubles de la vessie, troubles de la cognition et de l'humeur, etc.

A - UN RÔLE DES PESTICIDES DANS LA MALADIE DE PARKINSON ?

Il a été rapporté que le risque de développer la maladie de Parkinson est plus important dans les régions rurales, soulevant la question du rôle potentiel des pesticides dans le développement de cette maladie. Ainsi, une augmentation du risque de développer la maladie par exposition à des pesticides a été rapportée varier de 1.7 à 7 selon les études. Or, les risques liés à des pesticides concernent non seulement les professionnels en contact avec les composés chimiques, mais également la population générale contaminée par transport aérien, par l'eau et les aliments pollués. De plus, l'utilisation de pesticides contre les insectes représente une source importante de contamination pour une portion considérable de la population mondiale, notamment au sein de nos habitations. De nos jours, les pesticides et leurs métabolites sont identifiés à de faibles niveaux dans le corps humain.

Toutefois, il s'avère compliqué pour les scientifiques de quantifier l'exposition aux pesticides, car il s'agit pour cela de collecter des données fiables sur l'environnement et de les mettre en rapport avec chaque histoire individuelle. Ainsi, l'étude de l'impact environnemental sur les maladies chroniques observées à un âge avancé, telles que la maladie de Parkinson, est un défi de taille car l'exposition à des polluants peut avoir lieu pendant des décennies ou même toute une vie. De telles études doivent souvent faire appel aux souvenirs -parfois lointains- des patients, sont ainsi sujettes à des biais, et les patients sont rarement en mesure de rapporter de façon fiable des données sur la qualité de l'air respiré au cours de leur vie.



Diagramme 1
d'après (Rull and Ritz 2003)
Carte d'utilisation
des parcelles agricoles
à Shafter, pays de Kern,
Californie.
PLSS:
Public Land Survey System /
Système de statistiques
des terres publiques
Residential parcels /
Zones d'habitations (en bleu)
Vergers et récoltes :
Amandes
Raisins
Pommes
Kiwis
Pistaches
Prunes
Grandes cultures

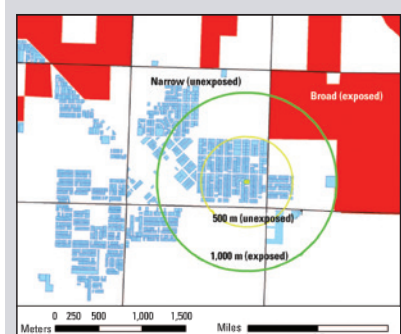


Diagramme 2
d'après (Rull and Ritz 2003)
Exemple d'exposition par
proximité résidentielle
à des applications
de parathion calculée sur
la base de la distance, et
de la définition des zones
d'exposition étroite et large,
1988.
Zone tampon de 500 m
Zone tampon de 1000 m
Sections PLSS
Public Land Survey System /
Système de statistiques
des terres publiques
Residential parcels /
Zones d'habitations
Potential parathion
Application sites /
Sites potentiels
d'application du parathion

(12)
PUR:
Pesticide
Report

B - CALCUL DU RISQUE LIÉ À L'EXPOSITION : LES ERREURS MÉTHODOLOGIQUES DU PASSÉ ?

Quantifier l'exposition aux pesticides requiert une grande rigueur scientifique car c'est sur la base de ces estimations que sont évalués les facteurs de risque liant le taux d'exposition d'un polluant à une maladie. Se pourrait-il que cette estimation déjà réalisée dans le passé dans des régions de forte exploitation agricole ait été trop imprécise ? C'est la question posée par l'équipe du Prof Beate Ritz (Université de Californie, Los Angeles) qui a lancé une étude observationnelle de grande envergure grâce à l'existence d'un système unique de rapports précis sur l'utilisation des pesticides en Californie.

Le système PUR¹², mis en place en Californie en 1974, fournit des données spatiales détaillées sur l'utilisation géographique des pesticides. Son but était notamment de déterminer la distance exacte entre les lieux de résidence et de travail et les surfaces polluées. Le développement par l'équipe du Prof. Ritz d'un modèle sophistiqué d'analyse par ordinateur des informations géographiques, en combinaison avec l'utilisation des pesticides, ainsi que l'adresse de résidence et le lieu de travail a permis d'estimer - avec une précision jusqu'alors inégalée - l'exposition moyenne à des composés chimiques spécifiques. Cette méthode a été validée pour le DDE, un métabolite du DDT (un pesticide interdit d'utilisation depuis les années 1980). De plus, ces données ont été enrichies par des questionnaires sur les composés chimiques utilisés régulièrement par les personnes interrogées.

Les diagrammes 1 et 2 illustrent l'approche développée par cette équipe, et soulignent les biais qui pourraient avoir affecté les estimations antérieures. Dans le Diagramme 1, un code de couleur (vert, mauve, marron, etc) est utilisé pour représenter schématiquement la nature des cultures (amandes, pommes, etc) effectuées dans une région agricole (Shafter, Californie). Les zones d'habitation apparaissent en bleu. Le Diagramme 2 illustre comment le niveau d'exposition peut être évalué différemment selon les études et ainsi aboutir à des conclusions distinctes.

De façon traditionnelle, dans les études passées, des frontières ont été arbitrairement définies par quadrillage: ces limites correspondent tout simplement aux lots de parcelles cadastrales (grille noire dans les diagrammes 1 et 2) mais ne reflètent aucunement l'exposition réelle aux pesticides. Même une grille plus fine ne pourrait permettre de mesurer la distance entre une habitation spécifique (point jaune sur le Diagramme 2) par rapport à une zone contaminée ou de prendre en considération des notions de voisinage et la diffusion de la pollution par l'eau ou le vent.

La méthode développée par le groupe du Prof Ritz afin de résoudre ce problème consiste à tracer des cercles de différente taille (zones tampon) en prenant pour centre l'habitation (point jaune dans le Diagramme 2) de chaque personne étudiée. L'habitation au centre du cercle (point jaune) n'a pas de parcelle contaminée («500 m, unexposed») jusqu'à une distance de 500 m (cercle jaune) mais démontre l'existence de zone exposée au polluant («1000 m, exposed») à une distance de 1000 m. Le calcul du risque pour les différentes habitations à l'aide de cette nouvelle méthode a conduit à suggérer l'existence d'importants biais (voir Encadré 1) de classification des zones polluées dans les études précédentes.

Notons que l'estimation de l'accroissement de mortalité publiée dans l'étude (NEJM, 2017) citée en introduction sur plus de 60 millions de personnes a été réalisée sur la base du code postal des individus concernés, et non d'une mesure directe de la pollution subie.

C - QUAND POLLUTION ET BAGAGE GÉNÉTIQUE SE RENFORCENT...

Les études non expérimentales décrites ci-dessus ont été complétées par une évaluation du lien entre différents facteurs de risque (génétiques, environnementaux, etc) et l'état de santé de la population étudiée. Ces données permettent de corréler les facteurs de risque avec le développement potentiel de la maladie de Parkinson (les données sont collectées pour des patients atteints de la maladie ainsi que pour des personnes «témoins» non malades).

L'équipe du Prof Ritz a démontré que le risque de présenter une maladie de Parkinson est augmenté par une exposition au paraquat et maneb, deux polluants qui agissent en synergie. Dans une longue étude intitulée PEG¹³ qui a duré de 2001 à nos jours et inclus un échantillon d'environ 800 personnes (environ 50% de malades, et 50% de témoins), la même équipe a démontré que l'augmentation du risque dépend du bagage génétique des individus, certains gènes conférant une sensibilité accrue au développement de la maladie en réponse aux polluants. Il est très improbable qu'un seul pesticide ou qu'une cause unique soit à l'origine de la maladie de Parkinson mais ces études ont le mérite de démontrer que des facteurs environnementaux potentiellement neurotoxiques peuvent agir en synergie avec un bagage génétique prédisposant pour accroître le risque de développer cette maladie neurodégénérative.



(13)
Parkinson's Gene and
Environment :
environnement et gènes
dans la maladie de Parkinson.

§7 QUELLE(S) POLLUTION(S)
POUR QUELLE(S)
NEUROTOXICITÉ(S) ?



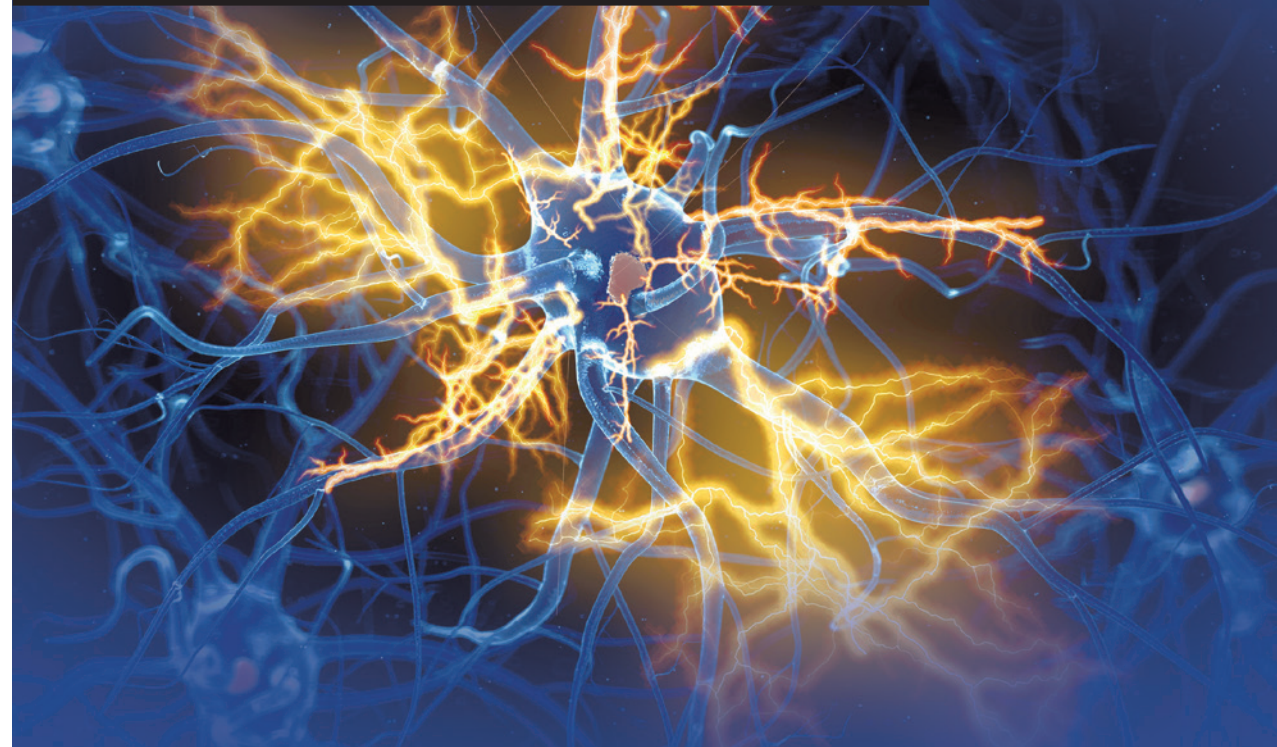
////////////////////
MALADIE D'ALZHEIMER

Mexico City, la capitale du Mexique, est une ville entourée de montagnes sur trois de ses côtés dont la population atteint 20 millions d'habitants. La grande majorité de cette population est exposée chaque jour aux gaz d'échappement de 4 millions de véhicules, émanant de carburants qui sont souvent de faible qualité. Située à 2240m d'altitude, la ville fait face de surcroît à un appauvrissement de la concentration en oxygène de l'air, conduisant à une combustion incomplète des hydrocarbures qui produisent des suies dans l'atmosphère. De plus, en raison de sa latitude et de son ensoleillement, Mexico City est soumise à de fortes quantités d'ozone et autres constituants du smog. Parce que les suies ont la propriété d'être hydrophobes (n'aiment pas l'eau), elles ne sont pas éliminées par les précipitations et sont inhalées dans une proportion significative.

À Mexico City, la prévalence de la maladie d'Alzheimer, une maladie neurodégénérative qui entraîne une perte progressive et irréversible des fonctions mentales et de la mémoire, est de 7.3 % de la population. Depuis 2 décennies, l'équipe du Prof Lilian Calderón effectue chaque année une campagne d'études dans la ville de Mexico City afin de recueillir des données sur le terrain d'une des villes les plus polluées du monde. Elle a ainsi rassemblé des données anatomiques et biologiques obtenues à partir d'autopsies effectuées chez le chien errant, mais aussi chez l'homme. Ses résultats démontrent la présence de PM 2.5 et de nanoparticules dans le foie, les ganglions lymphatiques¹⁴ mais aussi dans le cerveau. À ceci s'ajoutent des lésions anatomiques de l'épithélium intestinal (qui donne accès à la circulation sanguine) mais aussi nasal (qui peut constituer une voie d'accès au cerveau, comme vu précédemment). D'un point de vue biologique, de nombreuses molécules marquant la présence d'une inflammation ont été identifiées dans la circulation sanguine et certaines molécules - typiquement retrouvées dans des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer - sont identifiées chez l'enfant. Ainsi, l'inflammation mise en évidence par cette équipe dans les organismes soumis à une forte pollution chronique a été observée également au niveau du cerveau, un état que l'on qualifie de « neuroinflammatoire ». Cette neuroinflammation n'est pas observée dans les échantillons prélevés sur des chiens vivant dans des lieux moins pollués. Il faut toutefois noter que la présence de ces marqueurs de maladies neurodégénératives, même si elle est anormale, ne constitue pas une preuve indiscutable d'un lien de cause à effet avec une éventuelle future maladie d'Alzheimer. Aucune étude épidémiologique n'a jusqu'à présent évalué le lien entre pollution et maladie d'Alzheimer à Mexico City: seule l'étude taïwanaise citée précédemment a étudié (en un autre lieu) le lien statistique entre les 2 phénomènes. Cependant, la mise en évidence de processus neuro-inflammatoires dans des environnements pollués soulève la question du rôle joué par la neuro-inflammation dans l'effet des polluants sur le cerveau.

(14) Les « usines » du système immunitaire dans lesquelles les cellules immunitaires contribuent à la lutte contre les pathogènes.

§8 **LA NEURO-INFLAMMATION :
UNE REACTION IMMUNITAIRE
AU SEIN DU CERVEAU**



////////////////////
Le système immunitaire est un système complexe composé de nombreux organes et types cellulaires qui travaillent en étroite collaboration afin de protéger l'ensemble de l'organisme. Lorsque le système immunitaire détecte l'invasion d'un organisme par des agents pathogènes (ex : bactéries, virus) ou par des cellules devenues cancéreuses, il met alors en jeu tout un processus de défense qui vise à reconnaître, isoler puis détruire l'ennemi. De façon simplifiée, on peut dire que le système immunitaire se divise en une composante **innée**, fonctionnelle dès la naissance, et une composante **acquise** ou **adaptative**, qui s'adapte aux caractéristiques propres à chaque pathogène rencontré par un organisme au cours de sa vie et confère une immunité - dès lors permanente - contre ce dernier.

Le **système immunitaire inné** est composé de différents types de cellules circulant dans le sang qui sont capables, en réponse à une infection, d'ingérer un corps étranger (par exemple, une bactérie ayant pénétré au niveau d'une blessure) et de le dégrader. Certaines de ces cellules peuvent aussi prélever un « motif moléculaire » représentatif de l'agresseur (bactérie, dans notre exemple) et le présenter aux cellules du **système immunitaire adaptatif** qui fabriquent alors des anticorps dirigés spécifiquement contre l'agresseur. Ce processus est à la base du mécanisme d'action des vaccins.

La reconnaissance initiale d'un pathogène par les cellules du système immunitaire inné induit une réponse dite « inflammatoire », c'est-à-dire la libération de molécules dont le rôle est d'une part, d'attirer d'autres cellules immunitaires sur les lieux de l'infection, puis de mettre en jeu toute une série de processus visant à détruire la bactérie ou le virus agresseur. De plus, certaines de ces molécules stimulent la circulation sanguine dans

les tissus lésés et augmentent la perméabilité des parois des vaisseaux sanguins, d'où un accroissement de la température des régions enflammées et l'origine du terme « inflammation ».

Comment les envahisseurs sont-ils éliminés ?

Les phénomènes d'oxydation chimique jouent un rôle important dans la dénaturation des substances étrangères. Il est toutefois important pour un organisme infecté de limiter ces phénomènes afin que ces derniers ne nuisent pas à l'organisme lui-même. C'est le rôle de l'étape « anti-inflammatoire » au cours de laquelle d'autres molécules réversent le processus et ramènent le tout à la normale.

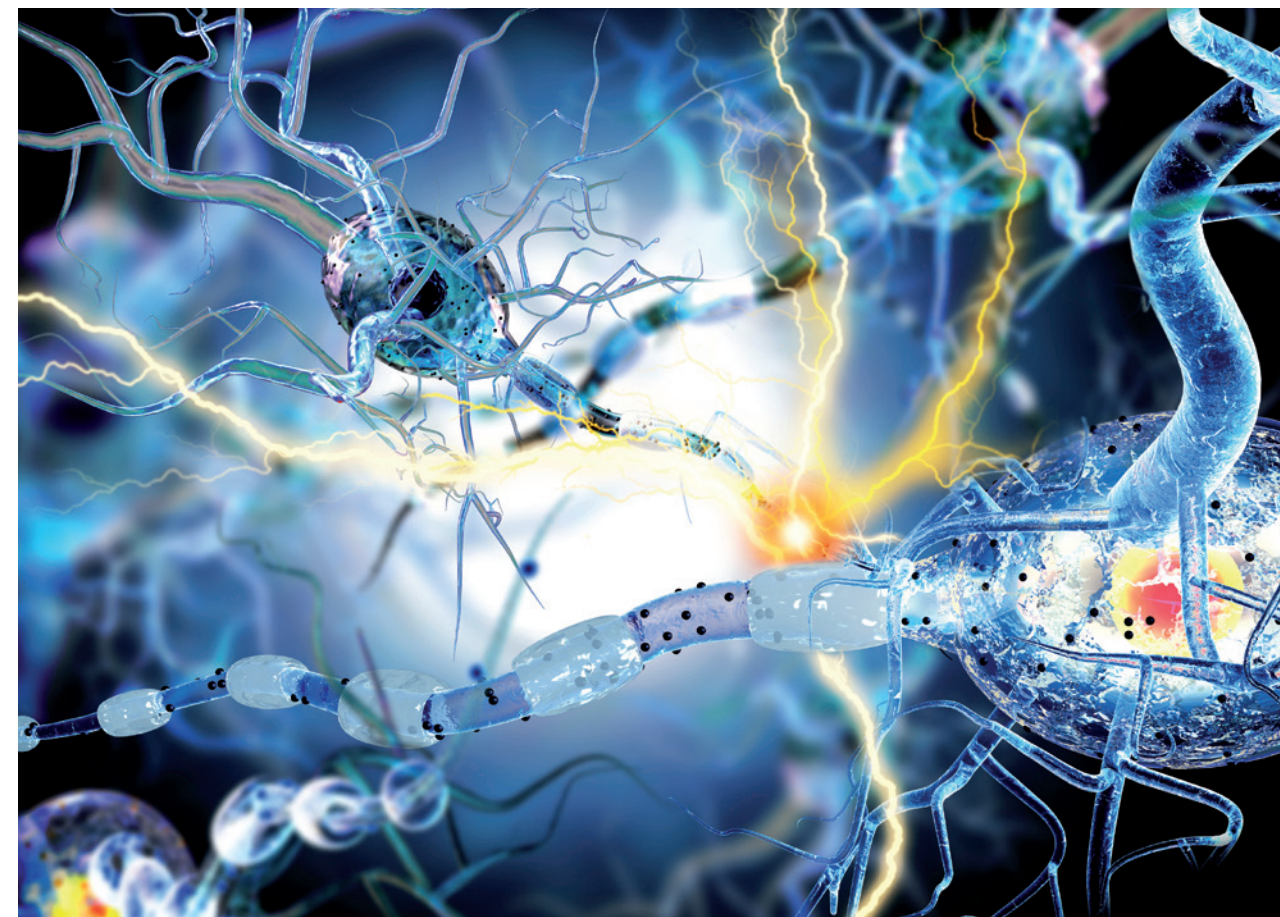
Les récents progrès scientifiques ont permis d'identifier une grande variété d'agents dans le déclenchement de l'immunité innée. Ainsi, avant même d'être en mesure d'identifier un pathogène avec précision (comme le fait un anticorps), l'organisme reconnaît un certain nombre de motifs communs à un certain nombre d'agents considérés comme étrangers à l'organisme, tel que le matériel viral ou bactérien. Toutefois, les réactions immunitaires sont également déclenchées par certaines molécules – normalement présentes et cachées à l'intérieur des cellules. Lors d'une blessure, les cellules sont détruites, libérant ainsi ces molécules normalement cachées. Mais les bactéries ou les virus peuvent également induire une destruction cellulaire et le même phénomène de diffusion à l'extérieur des cellules. La présence anormale de ces molécules traduit dans les deux cas des dommages cellulaires, ce qui déclenche l'immunité. Ainsi, ce second système augmente la sensibilité du système de détection, en détectant les dommages potentiellement causés par des pathogènes.

Il existe toute une série de processus inflammatoires dont le but principal commun est d'éliminer à la fois les pathogènes et les débris cellulaires. Certains chercheurs ont proposé le terme « alarmine » afin de désigner les « indicateurs de lésion » qui lancent ainsi l'alarme (voir Diagramme 3). Il se déclenche alors une cascade de réactions inflammatoires dont le but ultime est d'éradiquer l'agent ayant entraîné – ou susceptible d'induire – des lésions. On peut noter que certains agents polluants comme les métaux, et notamment le plomb, peuvent entraîner des modifications de l'ADN qui jouent dès lors le rôle d'alarmine (voir ci-dessous & Diagramme 3).

– UN SYSTÈME IMMUNITAIRE PROPRE AU CERVEAU

Globalement, le cerveau est relativement isolé du système immunitaire : l'accès des cellules immunitaires au cerveau est très restreint et contrôlé, probablement afin de protéger les neurones – dont la plupart ne peuvent pas se régénérer – de toute « attaque » incontrôlée par le système immunitaire.

Or, il existe au sein du cerveau des cellules non neuronales dites « microglies ». La fonction de ces cellules est en quelque sorte comparable à celle des cellules du système



immunitaire inné : tout comme ces dernières, les microglies exercent une surveillance étroite au sein du cerveau, inspectant en permanence leur environnement. De structure très ramifiée (voir Diagramme 4), ces cellules sont capables de mouvements dynamiques, envoyant puis rétractant leurs propres extensions à proximité, afin de surveiller la nature du milieu qui les entoure.

Ainsi, toute intrusion d'un pathogène dans le cerveau peut être détectée grâce à ces microglies qui sont alors activées et déclenchent des réactions visant à éradiquer l'envahisseur, tout comme le fait le système immunitaire en périphérie. Ces dernières décennies, il a été démontré que l'immense majorité des molécules inflammatoires utilisées par le système immunitaire sont également fabriquées et libérées par les microglies : on parle de **neuro-inflammation**.

La neuro-inflammation est toujours délétère pour le système nerveux car les processus de réparation au sein du cerveau sont limités. On observe des phénomènes neuro-inflammatoires dans des maladies aussi variées que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la dépression, le SIDA, l'accident vasculaire cérébral, la sclérose en plaques, l'autisme, le trauma crânien, le syndrome de la guerre du golfe et la SLA pour ne citer que quelques-unes d'entre elles. Il est important de noter qu'à l'heure actuelle, les avis des scientifiques divergent encore dans de nombreux cas sur la nature (cause ou conséquence ?) de la neuro-inflammation dans les maladies précitées. Toutefois, les avis convergent sur le fait qu'une neuro-inflammation devenue chronique joue un rôle délétère : en effet, non maîtrisés, les processus neuro-inflammatoires agressent les neurones eux-mêmes, entraînant ainsi leur destruction (neuro-dégénérescence) comme ils le feraient à l'encontre de pathogènes.



— LES POLLUANTS
ATMOSPHÉRIQUES
SONT-ILS COUPABLES
D'INDUIRE UNE
NEURO-INFLAMMATION
CHRONIQUE ?

L'EFFET DES MÉTAUX

L'équipe de Nasser Zawia (Université de Rhode Island, USA) a démontré que des primates et rongeurs qui ont été exposés à des métaux lourds dans leur jeune âge produisent des molécules typiques de la maladie d'Alzheimer et perturbent la mémoire lorsqu'ils sont âgés. Il est important de souligner que ce processus est augmenté lorsqu'ils ont été exposés de façon chronique au cours de leur jeune âge et non à l'âge adulte. Que font les métaux lourds au sein du cerveau ?

Cette équipe a mis en évidence des phénomènes de modification épigénétique (voir Encadré 3) de l'ADN par les métaux lourds. Il est intéressant de noter que, parmi les modifications épigénétiques répertoriées, il existe des changements de structure chimique de l'ADN qui le rendent plus proche de l'ADN bactérien. Or, suite à une telle modification, l'ADN concerné est alors reconnu par les cellules immunitaires comme une alarmine. Normalement, des récepteurs dits TLRs (Toll-Like Receptors) sont stimulés par l'ADN de bactéries digérées ou détruites afin d'alerter le système immunitaire inné d'une infection. Les neurones possèdent également de tels récepteurs (TLRs) dans leurs compartiments intracellulaires, qui, en cas d'attaque virale ou bactérienne peuvent lancer un véritable signal d'alarme ou entraîner un « suicide cellulaire ». L'ADN cellulaire modifié par les métaux lourds pourrait déclencher de fausses alarmes en raison de sa similarité avec l'ADN bactérien et induire une réponse inflammatoire. Ce phénomène a été suggéré pour le plomb, mais aussi le mercure et le cadmium par exemple. D'autres agents tels que les sels d'aluminium sont capables de déclencher la réponse inflammatoire directement, sans mettre en jeu une modification épigénétique de l'ADN.

(15)
C'est-à-dire en culture dans un environnement contrôlé, hors d'un organisme.

L'EFFET DU DIESEL

L'équipe du Prof Michelle Block (Université de l'Indiana, Indianapolis) a étudié la toxicité des particules de diesel au sein du cerveau, mais également in vitro¹⁵. Dans ces dernières conditions, les chercheurs ont démontré que les particules de diesel entraînent des réactions inflammatoires et oxydatives et tuent les neurones à dopamine (ciblés par la maladie de Parkinson).

Au sein du cerveau, les scientifiques ont également observé une activation des microglies et une neuro-inflammation induite par les particules de diesel, notamment dans la substance noire, la région cérébrale lésée dans la maladie de Parkinson. Le processus – mis en évidence in vitro – de déclenchement de la neuro-inflammation par les particules de diesel n'est toutefois pas encore clair : ces particules pénètrent-elles directement dans le cerveau ? Si oui, font-elles (uniquement) par la voie olfactive (décrite ci-dessus) ? Bien que la présence de PM dans le cerveau humain ait été démontrée, certaines données suggèrent que les polluants pourraient également entraîner une inflammation d'abord au niveau du sang, inflammation qui induirait à son tour des réactions secondaires d'oxydation dans le cerveau.

Les particules de diesel sont-elles directement responsables de l'activation des microglies et une activation chronique est-elle à l'origine de la destruction (lente mais irréversible) des neurones avoisinants ? Une neuro-inflammation chronique a malheureusement le potentiel d'entraîner le cerveau dans un cercle vicieux incontrôlé, en générant par exemple des lésions cellulaires et la libération d'alarmines qui activent à leur tour l'immunité cérébrale, renforçant le processus neuro-inflammatoire (voir Diagramme 3 & Diagramme 4). Il est important de noter que contrairement à une inflammation « périphérique » (hors système nerveux), la neuro-inflammation a été démontrée durer des mois, même après la disparition de l'agent ayant causé l'inflammation d'origine. Il semble donc que les propriétés anti-inflammatoires du cerveau soient plus fragiles, ou restreintes, et elles sont notamment altérées par l'âge, le bagage génétique ou le stress par exemple. Enfin, on peut noter que le problème de la pollution est compliqué par le phénomène d'« adsorption » au cours duquel une molécule se lie à une autre et est transportée de façon conjointe. Ainsi, les scientifiques ont démontré l'existence d'hydrocarbures aromatiques adsorbés (liés) sur des PM au sein du cerveau : plus de 300 composés chimiques ont la capacité de se lier aux particules de diesel, augmentant la complexité du phénomène.

Un processus analogue opère-t-il pour d'autres maladies comme la maladie d'Alzheimer, par exemple ? À quel point ce processus est-il régulé par d'autres paramètres comme le bagage génétique de la personne exposée aux polluants ?

ENCADRÉ 3

L'ADN

est le support de l'information génétique propre à chaque individu. Cette molécule, présente au sein de chacune de nos cellules, contient un code qui résulte de la séquence ordonnée de 4 éléments, les nucléotides, équivalant à un alphabet de 4 « lettres » A, T, C et G. La taille du génome humain est de plus de 3 milliards de nucléotides. Ceci équivaut pour un texte imprimé sur des pages de format standard (1500 caractères par page) à 2 millions de pages, un très long livre ! Chaque cellule a sa propre copie complète du livre. La différence génétique entre deux humains issus de familles tout à fait distinctes est typiquement de 0.1%. Ceci correspond à des déviations de séquence d'environ 3 millions de nucléotides. Selon l'existence et la combinaison de différences (mutations) dans le code génétique – le contenu du livre – certains changements peuvent être sans effet. D'autres, toutefois, peuvent présenter des conséquences – positives ou négatives – très importantes pour la santé de l'individu et sa sensibilité aux maladies.

L'ÉPIGÉNÉTIQUE

désigne des changements de l'ADN sans modification de la séquence génétique. En général, l'épigénétique affecte la possibilité de déchiffrer les séquences génétiques, autrement dit de lire le contenu du livre. Cette « lisibilité » ou accessibilité de l'ADN évolue naturellement au cours de l'enfance et tout au long de la vie. Mais des influences de l'environnement peuvent causer des modifications épigénétiques, qui sont héréditaires dans une certaine proportion des cas. Souvent, il s'agit de modifications chimiques de l'environnement proche de l'ADN. Les influences environnementales peuvent modifier la lisibilité de l'information génétique via des modifications épigénétiques de l'ADN, exerçant ainsi une influence non négligeable sur la fonction d'un organisme.

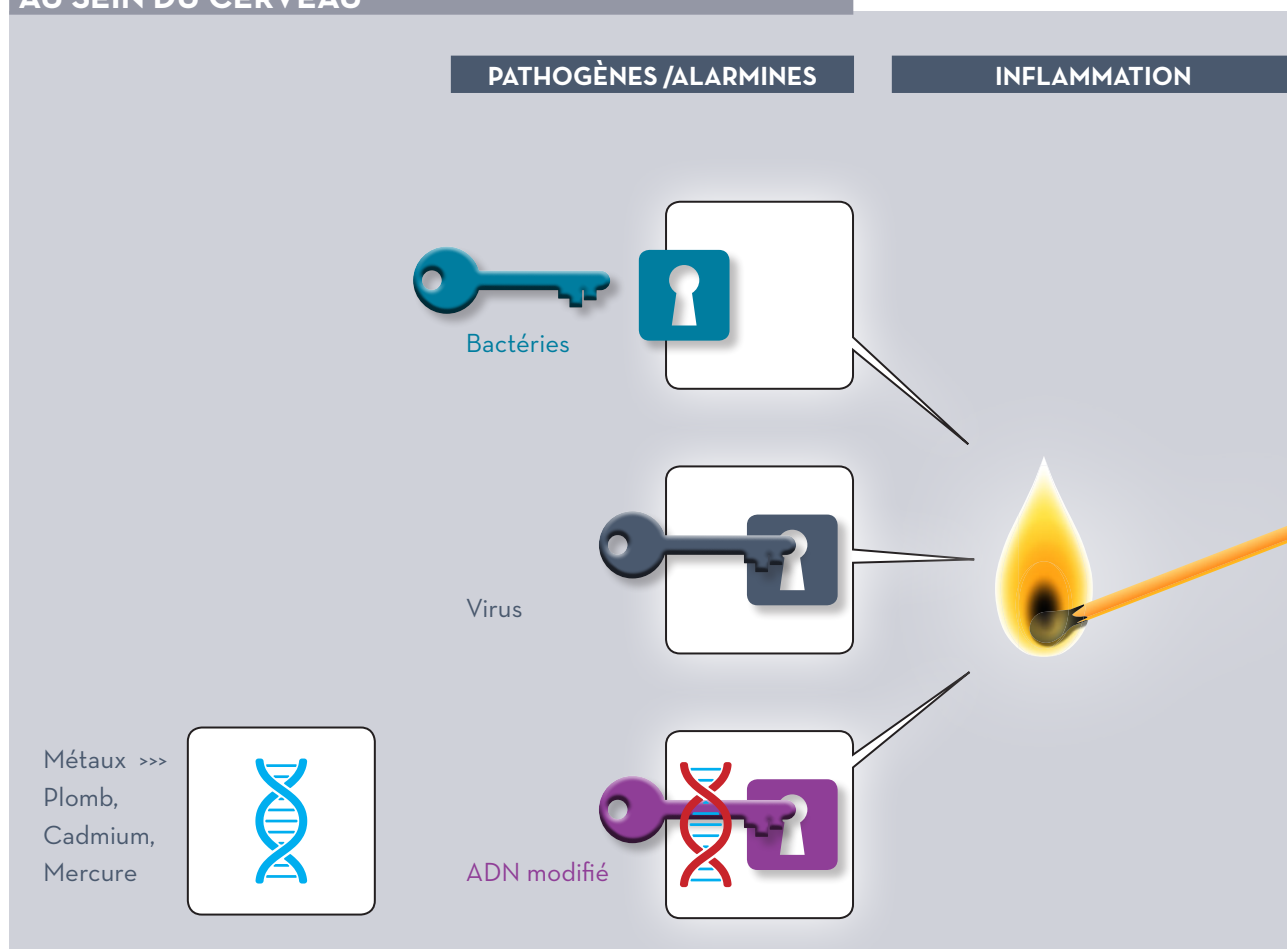


Diagramme 3 illustrant de façon schématique le déclenchement de l'inflammation en réponse aux pathogènes et alarmines. Les cellules du système immunitaire ont la capacité de détecter des agents pathogènes tels que les bactéries (représentées par une clé bleue) ou les virus (représentés par une clé grise). Ces agents sont détectés grâce à la présence de récepteurs (représentés par des serrures) spécialisés, présents à la surface, mais aussi à l'intérieur des cellules. Lorsqu'un pathogène est reconnu par un récepteur du système immunitaire inné (les serrures), il se déclenche alors une cascade de réactions chimiques qui aboutit à la libération de molécules inflammatoires. Cette inflammation induit d'autres réactions qui contribuent à éradiquer le pathogène. Il a été démontré que les métaux lourds ont la capacité d'entraîner des modifications épigénétiques de l'ADN (voir Encadré 3). L'ADN ainsi modifié joue à son tour le rôle d'alarmine : détecté par le système immunitaire, il peut déclencher une inflammation.

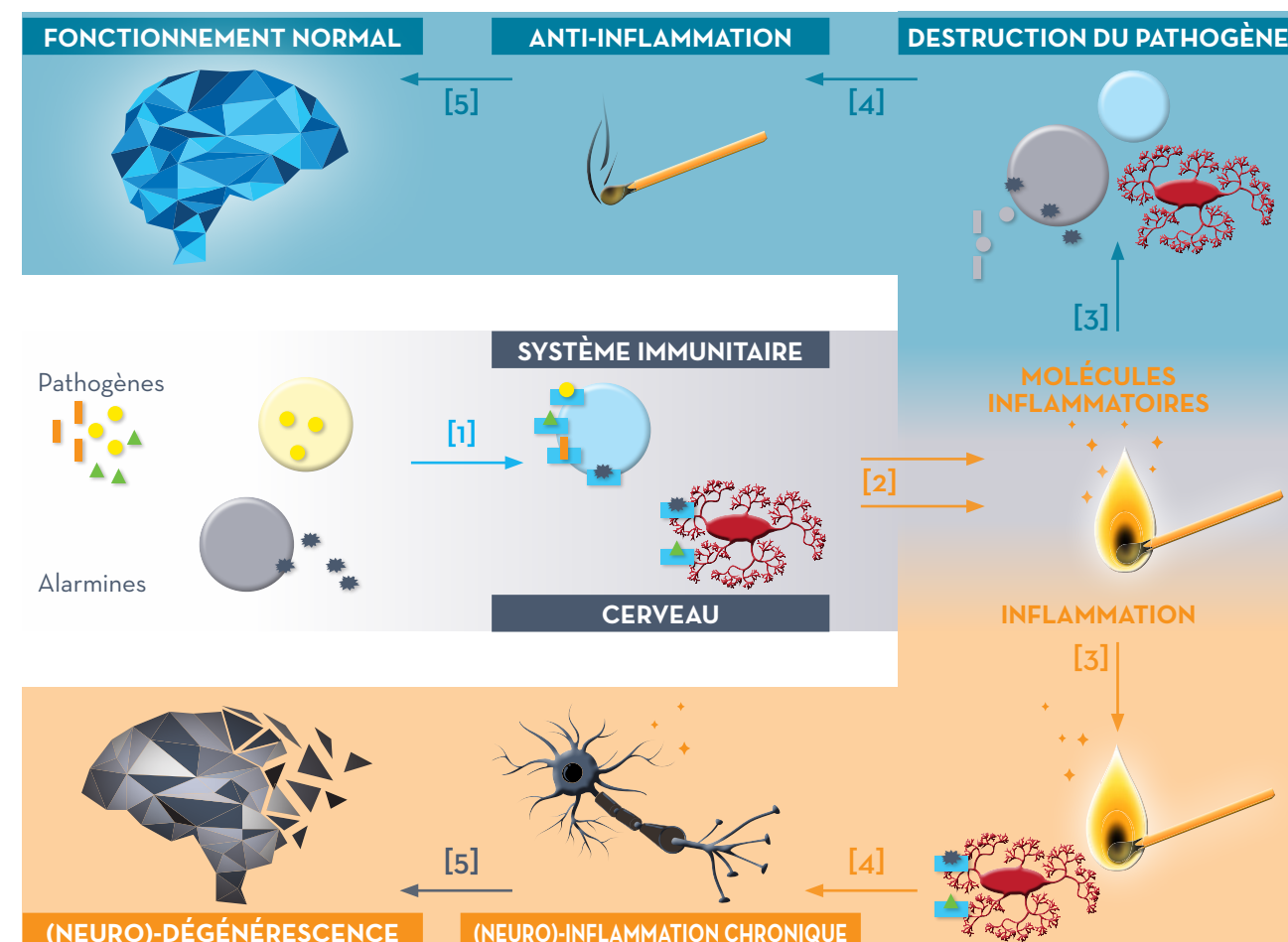


Diagramme 4

[1] Les pathogènes (tels que bactéries, en orange ou virus, en jaune) présents dans l'environnement cellulaire ou à l'intérieur des cellules qu'ils infectent (ici, un virus à l'intérieur de la cellule représentée en jaune pâle) sont détectés **[1]** par des cellules spécialisées du système immunitaire (en bleu clair). Ces mêmes cellules sont capables également de détecter certains signaux (en gris) qui signalent une lésion dans l'environnement cellulaire (cellule lésée en gris). La détection de ces alarmines entraîne **[2]** la fabrication et la libération de molécules inflammatoires (étoiles oranges) dont le rôle est à la fois d'attirer d'autres cellules du système immunitaire en renfort, et de déclencher des réactions qui conduisent à la destruction (**[3]**, voie en haut à droite) des agents détectés et/ou des cellules infectées (en gris). Bien que davantage contrôlé, ce processus d'inflammation existe dans le système nerveux central (**[3]**, voie du bas), suite à l'activation soit de cellules immunitaires périphériques, soit de cellules cérébrales, les microglies (en rouge).

Si un processus anti-inflammatoire efficace (**[4]**, voie du haut, en bleu) n'entre pas en jeu rapidement, l'organisme se retrouve alors dans un état d'inflammation chronique (**[4]**, voie du bas, en orange) qui peut alors entretenir un environnement cellulaire délétère et ainsi conduire à une dégénérescence neuronale (**[5]**, voie du bas, en gris). On parle alors de neuro-inflammation. Cet état peut s'auto-entretenir, notamment en raison de l'accumulation de débris cellulaires qui ont le potentiel d'activer l'immunité. La présence maintenue de particules polluantes (triangles verts) pourrait également constituer un processus de stimulation permanente de l'inflammation.

Notons qu'il n'existe pas de véritable consensus sur le rôle de la neuro-inflammation dans le déclenchement des maladies neuro-dégénératives. Certains chercheurs considèrent qu'elle en est la cause, alors que d'autres y voient une conséquence, par exemple en réaction à la mort neuronale. La mise en évidence de processus (neuro)-inflammatoires dans des milieux pollués et/ou en réponse à des particules polluantes de type particules de diesel soulève la question du rôle joué par ces dernières dans un certain nombre de maladies neuro-dégénératives ou de troubles du développement. Bien qu'un effet inflammatoire des particules de diesel ait été démontré, les voies et l'intensité de cette activation sont encore mal déterminées à l'heure actuelle (voir texte).

CONCLUSION

En conclusion, l'étude des effets de la pollution environnementale sur la santé humaine, et notamment au plan neurologique & psychiatrique, suggère l'existence d'un lien entre les deux paramètres mais l'étude de cette problématique très complexe va requérir encore de nombreux travaux. D'abord, d'un point de vue estimatif, puisqu'elle met en jeu des études épidémiologiques dont les difficultés auxquelles elles sont confrontées demeurent significatives. De plus, la toxicité dépend bien sûr de la nature des polluants, du taux d'exposition, (augmentant avec la concentration du polluant et la durée d'exposition) mais aussi des interactions entre divers polluants - dont la combinaison est quasi infinie. Enfin, les mécanismes de neurotoxicité des polluants sont variés et dépendent des polluants eux-mêmes, mais également des conditions dans lesquelles ils s'exercent.

Certains polluants industriels et/ou ménagers peuvent exercer un effet *direct* au sein même des neurones, comme c'est le cas lors d'une intoxication au n-hexane, qui affecte l'intégrité même de la structure neuronale.

Toutefois, les polluants tels que les métaux et les particules de diesel exercent aussi un effet toxique *indirect*. Il a ainsi été démontré que ces agents sont capables d'activer le système immunitaire, entraînant une inflammation. Les voies et conditions d'activation de ce processus sont encore floues à l'heure actuelle. Toutefois, si l'activation des microglies - un système immunitaire propre au cerveau - devient chronique, elle peut entraîner une neuro-inflammation lente, mais soutenue et irréversible. De telles conditions peuvent constituer un facteur de risque pour les neurones (maladies neurodégénératives), notamment en raison du fait que la genèse de nouveaux neurones au sein du cerveau adulte est un phénomène très limité. Les processus de réparation sont ainsi beaucoup plus compliqués et moins prononcés dans le cerveau que dans les autres organes. Il a été suggéré que ce processus pourrait avoir lieu à de divers degrés dans la maladie de Parkinson, mais peut-être aussi déclencher ou aggraver d'autres processus neurodégénératifs. La question reste en suspens à l'heure actuelle.

Enfin, l'impact des polluants sur le risque de développer certains troubles neurologiques comme la maladie de Parkinson dépend du bagage génétique; de même, l'âge et les conditions environnementales (stress, alimentation, présence d'une infection, etc) affectent la susceptibilité à la pollution. Si les données épidémiologiques restent un outil précieux dans la détection du risque potentiel de certains polluants, elles ne peuvent toutefois remplacer les approches scientifiques complémentaires qui seront nécessaires à l'identification des processus toxiques. Bien que longue et coûteuse, l'étude des effets chroniques de la pollution environnementale (via une exposition longue à de faibles doses en laboratoire) pourrait se révéler irremplaçable pour évaluer la toxicité de certains polluants.

BIBLIOGRAPHIE

Les quelques articles cités ci-dessous ne constituent aucunement une liste exhaustive des ouvrages utilisés pour la rédaction de cette brochure. Ils donnent la référence d'un article clé des auteurs dont une partie du travail de recherche a été présentée dans cette brochure. Lesdits travaux scientifiques sont publiés en anglais.

- Block, M. L. and L. Calderon-Garciduenas (2009). «Air pollution: mechanisms of neuroinflammation and CNS disease.» Trends Neurosci 32(9): 506-516.
- Jung, C. R., et al. (2015). «Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan.» J Alzheimers Dis 44(2): 573-584.
- Rull, R. P. and B. Ritz (2003). «Historical pesticide exposure in California using pesticide use reports and land-use surveys: an assessment of misclassification error and bias.» Environ Health Perspect 111(13): 1582-1589.
- Spencer, P. S., et al. (2010). «Neurotoxic cycad components and Western Pacific ALS/PDC.» Ann Neurol 68(6): 975-976; author reply 976.
- Anenberg, S. C., et al. (2017). «Impacts and mitigation of excess diesel-related NOx emissions in 11 major vehicle markets.» Nature 545(7655): 467-471.
- Di, Q., et al. (2017). «Air Pollution and Mortality in the Medicare Population.» New England Journal of Medicine 376(26): 2513-2522.

neurex
neuroscience upper-rhine network

BROCHURE NEUREX

« NEUROSCIENCES & GRAND PUBLIC » N°1

POLLUTION ENVIRONNEMENTALE
& MALADIES DU CERVEAU :
LES PISTES ACTUELLES

AUTEUR
/
DR PASCALE PIGUET

NEUREX
BIRMANNSGASSE 8
UNIVERSITÉ DE BÂLE
CH-4055 BÂLE - SUISSE
Pascale.piguet@unibas.ch

PUBLIÉ PAR NEUREX
PARC D'INNOVATION
BLD GONTHIER D'ANDERNACH
F-67400 ILLKIRCH - FRANCE

DIRECTEUR DE PUBLICATION
/
DR PAUL PÉVET

RÉVISION
ÉDITION DE LA VERSION ALLEMANDE
/
PROF DR JOSEF BISCHOFBERGER
UNIVERSITÉ DE BÂLE - SUISSE

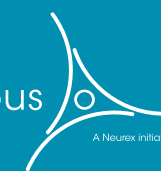
REMERCIEMENTS

Nous remercions nos partenaires: Program Interreg V Upper Rhine «Transcending borders with every project», Neurex, CNRS, INSERM, Université de Strasbourg, Région Grand Est, Département du Bas-Rhin, Département du Haut-Rhin, Eurométropole Strasbourg, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Bernstein Center Freiburg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Freiburg, Neurozentrum Freiburg, Universität Freiburg, Universität Basel, Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel, Kanton Basel-Stadt, Kanton Basel-Landschaft, Confédération suisse.

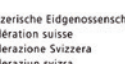
L'auteur remercie
Domitille Boudard, Stéphanie Klipfel
& Laurent Nexon
pour la relecture attentive de ce document

Conception graphique: Martine Landat

NeuroCampus



A Neurex initiative



NEUROSCIENCES
& GRAND PUBLIC

WWW.NEUREX.ORG



neurex
neuroscience · upper-rhine · network

