



**HAL**  
open science

# Exposition aux contaminants d'origine alimentaire et risque de démence chez le sujet âgé – Cohorte des 3 Cités – Bordeaux

Pauline Duquenne

## ► To cite this version:

Pauline Duquenne. Exposition aux contaminants d'origine alimentaire et risque de démence chez le sujet âgé – Cohorte des 3 Cités – Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03577316

**HAL Id: dumas-03577316**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03577316v1>**

Submitted on 16 Feb 2022

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

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

**AGROCAMPUS OUEST**

CFR Angers  CFR Rennes

<p>Année universitaire : 2020-2021 Spécialité : / Spécialisation (et option éventuelle) : Data science pour la biologie</p>	<p><b>Mémoire de fin d'études</b></p> <p><input type="checkbox"/> d'ingénieur d'AGROCAMPUS OUEST (École nationale supérieure des sciences agronomiques, agroalimentaires, horticoles et du paysage), école interne de L'institut Agro (Institut national d'enseignement supérieur pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> de master d'AGROCAMPUS OUEST (École nationale supérieure des sciences agronomiques, agroalimentaires, horticoles et du paysage), école interne de L'institut Agro (Institut national d'enseignement supérieur pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement)</p> <p><input type="checkbox"/> de Montpellier SupAgro (étudiant arrivé en M2)</p> <p><input type="checkbox"/> d'un autre établissement (étudiant arrivé en M2)</p>
---	--

**Exposition aux contaminants d'origine alimentaire et risque de démence chez le sujet âgé – Cohorte des 3 Cités – Bordeaux**

Par : Pauline DUQUENNE

*Soutenu à Rennes, le 18 juin 2021*

**Devant le jury composé de :**

Président :

Autres membres du jury (Nom, Qualité)

Maître de stage : Cécilia SAMIERI

Mathieu EMILY

Enseignant référent : François HUSSON

*Les analyses et les conclusions de ce travail d'étudiant n'engagent que la responsabilité de son auteur et non celle d'AGROCAMPUS OUEST*

Ce document est soumis aux conditions d'utilisation  
«Patrimoine-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de Modification 4.0 France»  
disponible en ligne <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



## Remerciements

Je tiens à remercier mon encadrante Cécilia Samieri, pour sa disponibilité, sa bienveillance, son implication et sa pédagogie pendant ce stage. J'ai beaucoup appris à ses côtés, pour les aspects épidémiologiques notamment.

Je tiens également à remercier Aline Thomas et Jeanne Neuffer, qui ont su m'accueillir virtuellement, en m'invitant notamment à des séminaires hebdomadaires. Aussi, elles m'ont aidé sur des points techniques et je les en remercie.

Je remercie de la même façon l'équipe VINTAGE et sa directrice, Stéphanie Debette, qui m'ont accueilli pour ce stage.

Je suis également reconnaissante envers l'équipe pédagogique de l'Agrocampus pour la qualité des enseignements reçus, les connaissances que j'ai acquises durant cette année de formation particulière.

# Sommaire

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>1 ETAT DE L'ART</b> .....	<b>2</b>
1.1 CONTAMINANTS DANS L'ALIMENTATION .....	2
1.2 CONTAMINANTS ALIMENTAIRES, NEUROTOXICITE ET VIEILLISSEMENT CEREBRAL .....	3
1.3 OBJECTIFS SPECIFIQUES DE L'ETUDE .....	3
<b>2 METHODES</b> .....	<b>4</b>
2.1 POPULATION D'ANALYSE .....	4
2.2 VARIABLES D'INTERET .....	4
2.3 METHODES STATISTIQUES .....	6
2.3.1 <i>Analyse de données temps-événement par modèle de Cox</i> .....	6
2.3.2 <i>Stratégie d'analyse</i> .....	8
<b>3 RESULTATS</b> .....	<b>11</b>
3.1 POPULATION D'ETUDE .....	11
3.2 ANALYSE DESCRIPTIVE .....	12
3.2.1 <i>Analyse principale : analyse par marqueurs candidats (14 contaminants dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES)</i> .....	12
3.2.2 <i>Analyse secondaire (1) : analyse exploratoire par profils de co-apport en contaminants pour chaque famille</i> .....	14
3.2.3 <i>Analyse secondaire (2) : analyse exploratoire sur la matrice totale de contaminants</i> .....	16
3.3 ANALYSE MULTIVARIABLE : APPORTS EN CONTAMINANTS ALIMENTAIRES ET RISQUE DE DEMENCE .....	16
3.3.1 <i>Analyse principale : analyse par marqueurs candidats (14 contaminants dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES)</i> .....	16
3.3.2 <i>Analyse secondaire (1) : analyse exploratoire par profils de co-apport en contaminants pour chaque famille</i> .....	17
3.3.3 <i>Analyse secondaire (2) : analyse exploratoire sur la matrice totale de contaminants</i> .....	17
<b>4 DISCUSSION</b> .....	<b>19</b>
4.1 SYNTHÈSE DES RESULTATS .....	19
4.2 CONFRONTATION A LA LITTÉRATURE .....	19
4.2.1 <i>Mécanismes potentiels</i> .....	19
4.2.2 <i>Cohérence des résultats avec la littérature</i> .....	20
4.2.3 <i>Bénéfices et risques de la consommation de poisson</i> .....	20
4.2.4 <i>Forces de l'étude</i> .....	21
4.2.5 <i>Limites de l'étude</i> .....	21
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>23</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>24</b>
<b>SITOGRAPHIE</b> .....	<b>26</b>

## Figures

Figure 1 : Chronologie de la cohorte 3C (ligne de temps grisée, légende bleue) et de l'étude épidémiologique faisant l'objet du stage (inscriptions en police rouge) ..... 4

Figure 2 : Etapes de réalisation de la base de données des apports individuels en contaminants d'origine alimentaire, cohorte des 3 Cités, Bordeaux, 2001-2002..... 5

Figure 3 : Description (médiane, intervalle interquartile, courbe de densité) des apports quotidiens en 14 contaminants alimentaires dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES ..... 13

Figure 4 : Principales sources alimentaires des 14 substances dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES ..... 14

Figure 5 : Cercles des corrélations des apports en contaminants alimentaires par famille, sur le premier plan factoriel (en abscisse : la première composante principale ; en ordonnée : la deuxième composante principale) ..... 15

Figure 6 : Manhattan plot de l'association entre les 281 contaminants alimentaires et le risque de démence avec valeurs brutes, non transformées, dans un modèle de Cox multivariable<sup>1</sup>, cohorte 3C Bordeaux ..... 18

## Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population à l'inclusion de l'analyse (t2 de l'étude 3C) chez les participants ayant développé une démence par rapport à ceux restés sans démence au cours des 15 années de suivi ..... 11

Tableau 2 : Description (moyenne, écart-type) des apports quotidiens en 14 contaminants alimentaires dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES, classées par famille d'appartenance ..... 12

Tableau 3 : Risques relatifs de démence associés aux 14 contaminants alimentaires dont le risque sanitaire ne peut être écarté selon l'ANSES dans un modèle de Cox multivariable, cohorte 3C Bordeaux<sup>1</sup> ..... 16

Tableau 4 : Association entre les scores factoriels issus des ACP par famille de contaminants alimentaires, dans un modèle de Cox multivariable<sup>1</sup>, cohorte 3C Bordeaux... 17

## Introduction

La démence est la principale maladie cérébrale liée à l'âge. C'est un syndrome caractérisé par l'altération de la mémoire et d'au moins une autre fonction cognitive, dont l'amplitude est suffisamment importante pour affecter les activités quotidiennes des malades. Elle touche aujourd'hui plus de 50 millions de personnes dans le monde, avec 10 millions de nouveaux cas chaque année (OMS, 2020). La forme la plus courante de la démence est la maladie d'Alzheimer, qui représente entre 60 et 70% des cas de démence (OMS, 2020). Bien que la démence touche principalement les personnes âgées (99% des cas de maladie d'Alzheimer sont diagnostiqués après 65 ans), il est important de préciser que la maladie n'est pas une conséquence normale de la vieillesse. Il s'agit d'une maladie multifactorielle, qui résulte à la fois d'une prédisposition génétique et de facteurs de risque environnementaux. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement étiologique contre la démence ou la maladie d'Alzheimer. Il est alors primordial de connaître les facteurs de risque ou de protection de la démence afin de la retarder, en formulant des recommandations, par exemple, sur un certain mode de vie à privilégier. Cette maladie engendre d'importantes conséquences économiques et sociales, mais elle touche également énormément les proches des malades. C'est pourquoi elle est aujourd'hui considérée comme une priorité de santé publique (OMS, 2020). Un plan d'action mondial de santé publique contre la démence a notamment été approuvé par l'OMS en 2017.

Plusieurs facteurs de risque de la démence sont établis. L'âge, un faible niveau de scolarité ou l'allèle  $\epsilon 4$  du génotype apolipoprotéine E en sont les principaux. Il existe également des facteurs du mode de vie qui influent sur le risque de démence, notamment l'obésité, la consommation d'alcool et de tabac (Livingston et al., 2020). Parmi les facteurs du mode de vie, la nutrition représente un facteur de risque important et intéressant, en raison de son caractère potentiellement modifiable par la prévention. De nombreuses études épidémiologiques ont montré l'impact de la nutrition sur le risque de démence. Elles suggèrent globalement qu'avoir une alimentation saine, comme par exemple adopter une diète de type méditerranéen, diminue le risque de démence (Scarmeas, et al., 2018). De nombreux nutriments sont bénéfiques pour le cerveau, en particulier les acides gras omega-3 à longue chaîne apportés par la consommation de poisson (Thomas et al., 2020). Cependant, la nutrition apporte également des contaminants, d'origines multiples. Les contaminants peuvent être soit ajoutés intentionnellement dans les aliments (additifs, pesticides, produits issus des emballages, etc.), soit être issus de l'environnement extérieur (d'origine naturelle : mycotoxines, métaux présents dans les sols, ou issus de la pollution industrielle : dioxines, furanes, retardateurs de flamme bromés, acides perfluoroalkyliques, etc) (EAT2, ANSES). Nous y sommes exposés de façon chronique, en très faible concentration, dans l'alimentation quotidienne. (Traoré et al., 2016). De plus, la toxicité de plusieurs contaminants alimentaires sur les systèmes biologiques et les organes (y compris le cerveau) est démontrée (EAT2, ANSES). Il est donc primordial de s'intéresser à leur impact sur la santé, notamment la santé cérébrale, qui a été beaucoup moins étudiée que d'autres pathologies comme le cancer, en relation avec les contaminants environnementaux. Un lien entre contamination chimique et risque de démence est suspecté. Par exemple, l'impact du mercure sur la santé cérébrale est connu depuis longtemps (Yegambaram et al., 2015). Cependant, il existe un large panel de contaminants chimiques apportés notamment par l'alimentation, qui n'ont pas été explorés en relation avec la démence.

L'objectif général est d'étudier l'association entre un large panel de contaminants issus de l'alimentation et le risque ultérieur de développer de la démence chez le sujet âgé. La première partie de cette étude fait un bref état de l'art épidémiologique sur le sujet. Cette partie nous aidera à formuler nos objectifs spécifiques. Ensuite, les méthodes seront exposées dans la deuxième partie (population d'étude, expositions et événement d'étude, méthodes statistiques utilisées pour répondre à l'objectif et stratégie d'analyse). Dans la troisième partie, les résultats obtenus seront exposés. Puis, dans la discussion, ceux-ci seront confrontés à la littérature après un rappel des principaux résultats. Nous discuterons également des limites et forces de notre étude et ouvrirons enfin sur les perspectives de recherche à l'issue du stage.

# 1 Etat de l'art

## 1.1 Contaminants dans l'alimentation

En France, l'exposition aux contaminants alimentaires de la population infantile et adulte a commencé à être évaluée par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) au début des années 2000, dans les Etudes de l'Alimentation Totale (ANSES, 2019). Réalisées à l'échelle nationale, les EAT ont eu pour objectif de surveiller l'exposition des populations à des substances chimiques présentes dans les aliments : résidus de produits phytosanitaires, contaminants de l'environnement, composés néoformés, toxines naturelles, additifs, substances migrant des matériaux au contact des denrées alimentaires, éléments traces ou minéraux par exemple. Ces substances peuvent être naturellement présentes dans l'aliment, ou proviennent d'une contamination d'origine environnementale ou résultantes d'activité humaines, industrielles, agricoles, domestiques. Elles peuvent être introduites lors des étapes de production, transformation ou de conservation des aliments. L'EAT a consisté à prélever sur différents points de vente les aliments régulièrement consommés par la population, les préparer tels qu'ils sont consommés, les mixer en des échantillons dits « composites » pour en réduire le nombre, puis les analyser pour rechercher un certain nombre de substances toxiques et nutriments. Deux études ont été réalisées, l'EAT1 entre 2000 et 2004 et l'EAT2 entre 2006 et 2010. Lors de la seconde étude de l'alimentation totale (EAT2), 445 substances d'intérêt ont été recherchées dans 212 aliments de base (Sirot et al., 2009).

A partir de ces données sur les concentrations moyennes en contaminants dans les principaux aliments en France issues des EAT, il est possible en épidémiologie d'estimer, pour une population donnée, l'exposition individuelle moyenne aux contaminants d'origine alimentaire. Il faut pour cela avoir recueilli les habitudes alimentaires de chaque individu de la population de façon précise, à partir d'une enquête dédiée, puis de croiser ces données de consommation alimentaire avec les données de contamination des EAT. On obtient les apports moyens individuels en contaminants tels que caractérisés dans les EAT. C'est ce qui a été fait en France à partir des données de l'étude INCA, pour caractériser l'exposition aux mélanges chimiques de la population Française. L'EAT2 s'appuie sur les données de consommations alimentaires issues de l'étude INCA, réalisée par l'ANSES en 2006-2007, décrivant les habitudes alimentaires des adultes et des enfants de plus de 3 ans, en France.

Parmi les 445 substances mesurées dans les aliments caractéristiques de l'alimentation française dans l'EAT2, 210 avaient des concentrations supérieures à la limite de détection. Les substances peuvent être catégorisées en 10 grandes familles : contaminants inorganiques, des minéraux, des dioxines, des perfluorés, des dioxines, des retardateurs de flamme bromés, des mycotoxines, des pesticides, des phyto-estrogènes ou des additifs (Traoré et al., 2016). Les substances ont été hiérarchisées en trois catégories selon le risque santé associé : risque pouvant être écarté pour la population générale, risque ne pouvant être écarté pour certaines populations (en raison d'un possible dépassement de la Valeur Toxicologique de Référence) et l'impossibilité de conclure quant au risque (si les substances ne présentent pas de VTR robuste, notamment).

Malgré le fait que les contaminants soient ingérés en très faible concentration, l'exposition régulière pendant des années pourrait avoir un impact sur la santé. L'EAT 2 expose les risques pour la santé de certains contaminants. Comme évoqué précédemment, beaucoup d'études ont été réalisées sur les métaux lourds. Ainsi par exemple, l'arsenic inorganique peut entraîner des lésions cutanées, des cancers (poumon, vessie, peau, foie, rein, prostate), des maladies cardiovasculaires ou encore une perturbation du métabolisme du glucose et du diabète. Le cadmium est un autre métal lourd naturellement présent dans la croûte terrestre classé comme « cancérigène pour l'homme » par le centre international de recherche sur le cancer (IARC). Notre intérêt dans cette étude est d'analyser l'impact des contaminants alimentaires sur la santé cérébrale, qui a été moins étudiée dans la littérature.

## **1.2 Contaminants alimentaires, neurotoxicité et vieillissement cérébral**

Le cerveau est très vulnérable aux facteurs de stress environnementaux. Des études précliniques et cliniques ont associé l'exposition aux métaux, aux solvants, aux pesticides ou encore plus récemment aux perturbateurs endocriniens avec différents mécanismes de neurotoxicité et avec une diminution des performances cognitives (Yegambaram et al., 2015). Toutefois, beaucoup de travaux ont été menés *in vitro* ou chez l'animal et on recense relativement peu de travaux chez l'homme (Yegambaram et al., 2015). Les études épidémiologiques se sont surtout focalisées sur le neuro-développement, une période de susceptibilité majeure du cerveau à la toxicité des polluants environnementaux (Rice et al., 2000). Beaucoup moins de travaux ont été conduits en population âgée, alors que le cerveau vieillissant a une plasticité réduite et s'avère également extrêmement vulnérable aux toxiques (Weiss et al., 2000). La pollution environnementale a été peu étudiée en lien avec le risque de démence. Les études se sont concentrées principalement sur les individus davantage exposés par leur activité professionnelle (agriculteurs notamment). Parmi les plus étudiés, on retrouve les métaux lourds, dont la neurotoxicité est connue depuis les années xxx. Par exemple, le mercure est un contaminant neurotoxique connu comme étant un facteur de risque de la démence (Yegambaram et al., 2015). De plus, dans une étude de cohorte composée de 1089 hommes âgés de 69 ans en moyenne, il a été démontré que l'exposition chronique à faible dose au plomb, mesurée par un biomarqueur osseux, était associée à une augmentation du déclin des performances cognitives visuospatiales au cours du temps (Weisskopf et al., 2007). En dehors des métaux lourds, les pesticides ont fait l'objet de plusieurs études en lien avec les événements liés au vieillissement cérébral (risque de démence, d'Alzheimer, de Parkinson, performances et déclin cognitif), mais surtout en population exposée professionnellement (Aloizou et al., 2020). En population générale, les travaux sont très limités. Une étude écologique espagnole comprenant plus de 17 000 cas de maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson,...) recensés dans les registres hospitaliers reportait une prévalence plus élevée de maladie d'Alzheimer dans les régions du sud de l'Espagne davantage exposées aux pesticides (Parrón et al., 2011). Les dioxines sont également des contaminants alimentaires potentiellement impliqués dans le risque de démence, puisque leur rôle neurotoxique a été démontré au travers d'études *in-vivo* et *in-vitro* (Yegambaram et al., 2015). Une étude de cohorte italienne menée dans une zone très polluée au nord du pays, comprenant 699 sujets âgés de 63 ans en moyenne, a montré une association entre les niveaux plasmatiques de PCB (polychlorobiphényles) et le risque de démence après 9 années de suivi en moyenne (Raffetti et al., 2020). Dans cette dernière étude, le rôle médiateur des maladies cardiovasculaires a également été étudié, sans résultat significatif. Cependant, cela nous permet de souligner la relation proche entre le vasculaire et le risque de démence. Les contaminants peuvent exercer un effet délétère indirect sur le cerveau, par une médiation vasculaire, ce qui peut augmenter le nombre de contaminants ayant un potentiel effet biologique sur la démence.

## **1.3 Objectifs spécifiques de l'étude**

Il existe une forte plausibilité biologique pour une association délétère entre plusieurs contaminants alimentaires et le risque de développer une maladie cérébrale liée à l'âge, dont la démence est la principale représentante. Cependant, très peu de travaux épidémiologiques ont été menés chez l'homme entre exposition aux contaminants alimentaires et risque de démence, notamment en population générale. De plus, aucune étude de grande ampleur n'a analysé l'ensemble de l'exposition aux contaminants alimentaires en lien avec la démence.

L'objectif spécifique de ce travail est d'explorer les associations entre l'exposition à l'ensemble des contaminants alimentaires tels que recensés dans les EAT et le risque de développer une démence sur une période de 15 ans suivant l'enquête nutritionnelle, dans une grande cohorte de sujets âgés en population générale, la cohorte des 3-Cités (3C).



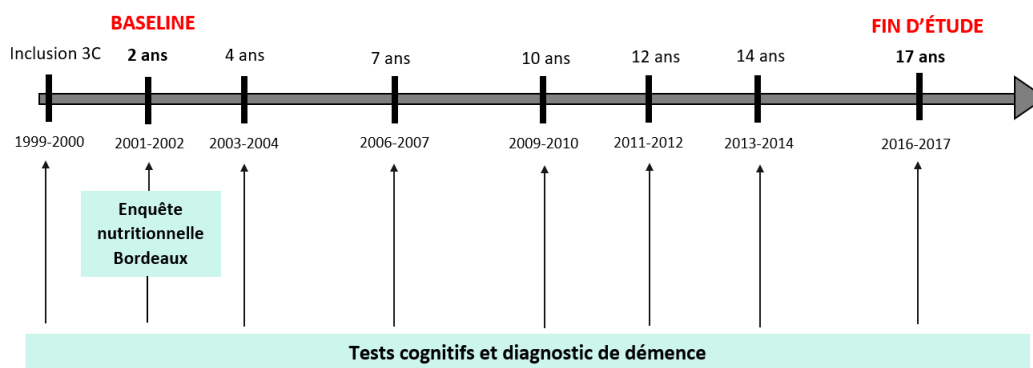
## 2 Méthodes

### 2.1 Population d'analyse

Les données utilisées dans cette étude sont issues de l'étude des Trois Cités (3C), une étude de cohorte prospective initiée en 1999-2000 (t0) ayant pour objectif général d'analyser la relation entre facteurs vasculaires et démence. Les participants inclus, au nombre de 9294, et ont été recrutés dans les villes de Bordeaux (n = 2104), Dijon (n = 4931) et Montpellier (n = 2259). Les critères d'inclusion étaient d'être inscrits sur les listes électorales de l'une des trois villes, être âgé de 65 ans ou plus et de ne pas être institutionnalisé (The 3C study group, 2003). Les participants ont été suivis à 2 ans (t2), 4 ans, 7 ans, 10 ans, 12 ans, 14 ans, 17 ans. A Bordeaux, une enquête nutritionnelle a été réalisée lors du suivi à 2 ans.

L'étude 3C a effectivement débuté en 1999-2000 mais les données d'exposition alimentaire ont été recueillies au premier suivi à 2 ans, entre 2000 et 2001 selon les individus (**Figure 1**). Le temps de base de notre analyse ne correspond alors pas au temps d'inclusion t0, mais au temps t2. L'étude est toujours en cours mais le dernier suivi exploitable est le suivi à 17 ans. Notre période d'étude est alors d'environ 15 ans.

**Figure 1 : Chronologie de la cohorte 3C (ligne de temps grisée, légende bleue) et de l'étude épidémiologique faisant l'objet du stage (inscriptions en police rouge)**



Seuls les participants bordelais ayant participé à l'enquête nutritionnelle et cognitive à t2 sont éligibles à l'inclusion dans notre étude. Aussi, il faut avoir été suivi au moins une fois après t2, c'est-à-dire avoir au moins une visite de diagnostic de démence après l'enquête nutritionnelle. Cependant, certains de ces participants étaient déjà déments à l'inclusion ou à t2. Ceux-ci sont alors exclus de notre analyse car l'objectif est d'étudier le risque de survenue de la démence, de façon prospective.

### 2.2 Variables d'intérêt

- Évènement étudié : incidence de la démence

Les participants 3C ont été examinés pour la démence à chaque suivi. Ce diagnostic est établi par un neurologue à partir des tests neuropsychologiques réalisés à domicile par une psychologue. Le dossier de ces individus a été revu et le diagnostic validé par un comité indépendant de neurologues à partir des critères de la quatrième édition du *Diagnostic and Statistican Manual of Mental Disorders (DSM)* (Bell, 1994).

- Variables d'exposition : contaminants alimentaires

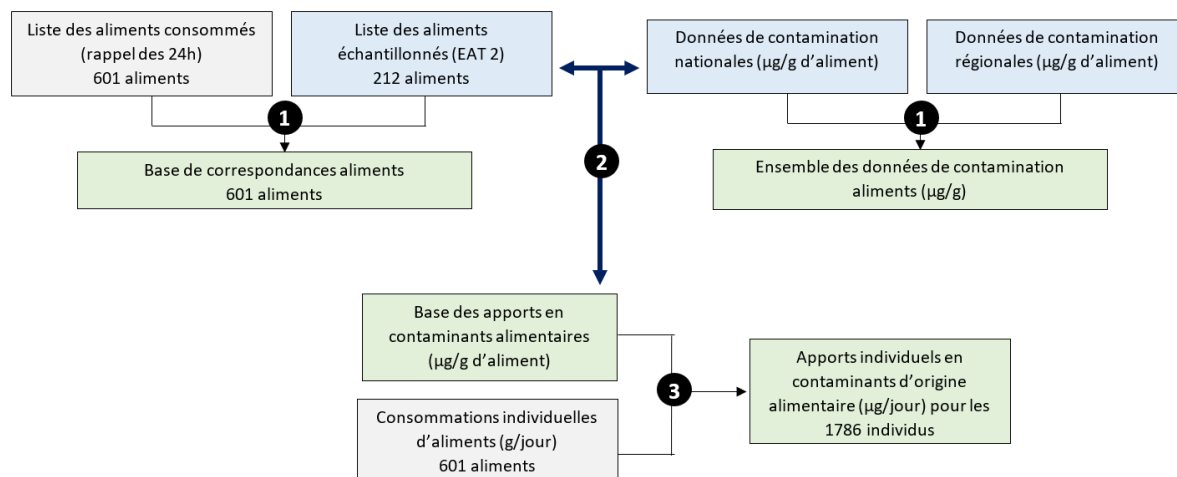
**Enquête alimentaire : Rappel des 24 heures (3C).** L'enquête nutritionnelle réalisée lors du suivi à 2 ans à Bordeaux a été menée par des diététiciennes qui se sont rendues au domicile des participants, pour recueillir leurs habitudes alimentaires à travers notamment un rappel des 24 heures. Ce rappel consistait à enregistrer tous les aliments et les boissons consommées dans les dernières 24h, ainsi que les quantités (recueil de la taille des portions), le week-end n'étant pas considéré. A partir de cette enquête, les apports quotidiens individuels en principaux nutriments (glucides, lipides, protides, vitamines, minéraux, etc.) a pu être

estimé (Féart et al., 2007), en croisant les données de consommation alimentaire avec des tables de composition (contenant la composition en nutriments de milliers d'aliments consommés habituellement en France). Un travail similaire d'estimation des apports en polyphénols à partir du rappel des 24h et de tables de composition en polyphénols d'accès public a été effectué ultérieurement. (Lefevre-Arbogast et al., 2018)

**Tables de teneur en contaminants alimentaires (ANSES).** Le même travail pourrait être entrepris pour estimer les apports non pas en nutriments, mais en contaminants alimentaires. Ce travail n'avait jusque-là pas été mené dans 3C. Des tables de teneur en contaminants sont disponibles à partir de l'étude de l'alimentation totale française 2 (EAT 2) de l'ANSES, qui a été menée en 2006 et avait pour objectif de surveiller l'exposition de la population française à des substances chimiques présentes dans les aliments. Des mesures ont été effectuées par l'ANSES dans 212 aliments représentatifs de la consommation alimentaire des Français. Pour chaque type d'aliment, les dosages étaient composés de 15 échantillons différents du même aliment (origine, variété, cuisson, préparation). C'est en croisant ces données de teneur en contaminants pour les principaux aliments consommés en France en 2006 avec les apports alimentaires quotidiens individuels recueillis dans l'enquête nutritionnelle qu'ont été estimés les apports individuels en contaminants des participants 3C.

**Estimation des apports individuels en contaminants alimentaires (3C x ANSES).** Un premier travail d'estimation des apports en contaminants dans 3C avait été mené par une stagiaire master 1 en 2020, l'année précédent mon propre stage. Dans mon stage, j'ai repris (en corrigeant les erreurs) et amélioré ce premier travail. J'ai notamment inclus les pesticides qui n'avaient pas été incorporés dans le premier travail. Plusieurs visioconférences ont été réalisées avec l'ANSES pour établir la méthodologie. La **figure 2** présente les différentes étapes de la réalisation de la base de données. Il y a au total 445 contaminants, cependant puisqu'un contaminant peut faire référence à la molécule et ses métabolites, le nombre de contaminants a été réduit à 281. Cette partie de création de la base contenant les variables d'exposition pour 1786 sujets 3C a représenté une partie importante du début du stage (environ 1 mois).

**Figure 2 : Etapes de réalisation de la base de données des apports individuels en contaminants d'origine alimentaire, cohorte des 3 Cités, Bordeaux, 2001-2002.**



**Données de contamination alimentaire.** L'ANSES dans l'EAT 2 a hiérarchisé les contaminants en 3 niveaux de risque : les substances dont le risque peut être écarté pour la population, celles dont le risque ne peut être écarté, et celles pour lesquelles il a été impossible de conclure quant au risque. Ces substances se répartissent en **10 grandes familles** : les contaminants inorganiques, les additifs, les minéraux, les dioxines, les mycotoxines, les néoformés, les perfluorés, les pesticides, les phyto-estrogènes et les retardateurs de flamme bromés. Dans l'EAT 2, des précisions sont apportées sur 14 contaminants alimentaires dont

le risque ne peut être écarté. Comme expliqué ci-après, ces **14 contaminants dont le risque ne peut être écarté** seront mes **variables d'exposition d'intérêt principal** dans ce stage.

### *Variables d'exposition d'intérêt*

Les contaminants sur lesquels notre intérêt se porte en premier sont les 14 dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES. En effet, nous savons d'ores et déjà qu'ils représentent un risque pour l'homme, notre étude cherche donc à savoir si la démence peut faire partie de ces risques. Ces 14 contaminants dont le risque ne peut être écarté sont 5 contaminants inorganiques, 1 néoformé, 2 mycotoxines, 2 minéraux, 2 dioxines, 1 pesticide et 1 additif.

Dans une seconde approche, plus exploratoire (non centrée sur des contaminants), nous nous intéresserons aux 9 grandes familles de contaminants (les minéraux ne seront pas étudiés dans cette partie). Nous caractériserons pour chaque famille des profils d'apports en contaminants par ACP. L'ACP permet d'analyser des données quantitatives et de visualiser les corrélations entre les différentes variables, en réduisant la dimension par l'utilisation de composantes principales. Les composantes principales sont des variables composites, résumées de l'information, qui expliquent au mieux la variance des données. En épidémiologie, elles sont souvent utilisées pour définir une variable d'exposition ou un événement « composite », qui définit un profil. Par exemple, en épidémiologie nutritionnelle, une ACP sur les variables de consommation alimentaire permet de définir des profils de consommation alimentaire, qui sont ensuite analysés en relation avec le risque de maladies dans des modèles de survie. Une ACP par famille sera réalisée afin d'extraire la première composante principale, qui **résumant au mieux le co-apport en contaminants alimentaires pour chaque famille** de marqueurs. Le premier plan factoriel de chaque ACP est donc celui qui nous intéressera dans cette analyse.

La dernière approche est la plus exploratoire, en effet, la matrice totale de 281 contaminants est utilisée afin d'étudier chaque contaminant de façon individuelle, pour ne passer à côté d'aucune possible association. Parmi ces 281 contaminants se trouvent les 14 contaminants dont le risque ne peut être écarté étudiés lors de la première approche.

- Covariables d'ajustement

L'étude 3C permet l'accès à d'autres données sur les participants par le biais d'examens cliniques et de questionnaires à l'inclusion ou lors des différents suivis. Les données disponibles incluent des caractéristiques socio-démographiques (âge, sexe, niveau d'étude), des indicateurs de mode de vie (activité physique, corpulence), d'état de santé physique et psychologique, les facteurs de risque vasculaires (diabète, hypercholestérolémie), etc. Dans cette étude, nous nous intéresserons aux variables qui peuvent exercer un effet de confusion dans la relation entre les expositions (contaminants) et l'évènement (incidence de démence). Ces facteurs sont choisis par rapport à ce qui est identifié dans la littérature : nous incluons ici l'âge, le sexe, le niveau d'études, le principal facteur de risque génétique de la démence Alzheimer (génotype APOE4), mais aussi des variables concernant le mode de vie dont la consommation d'alcool, de tabac, et l'indice de masse corporelle.

## **2.3 Méthodes statistiques**

### **2.3.1 Analyse de données temps-événement par modèle de Cox**

Nous souhaitons étudier les associations entre les expositions aux différents contaminants alimentaires et le risque de démence à 17 ans dans notre étude. L'objectif de l'épidémiologie analytique est d'étudier les relations entre des expositions et un événement d'intérêt. Ici, l'évènement d'intérêt est la survenue de la démence au cours du temps d'étude. Nous sommes en présence d'un cas particulier de données longitudinales puisque le passage de l'état sain à la démence est définitif, ce sont des données de survie. Une des caractéristiques de l'analyse des données de survie est le fait que tous les individus n'observeront pas l'évènement. Dans notre étude, cela signifie que certains individus ne seront pas déments au bout des 15 ans. Ce sont des observations incomplètes, on parle alors de censure à droite. La censure est ici le décès ou la sortie d'étude. Le temps d'évènement est le

temps de de survenue de la démence ou le temps de censure. La méthode la plus utilisée en analyse de données de survie est le modèle à risques proportionnels ou modèle de Cox (1972). En effet, il prend en compte la censure et les temps d'apparition de la démence, ce qui permet d'utiliser toute l'information disponible.

- Tests d'hypothèse

Lors de l'utilisation de modèles de Cox, les estimateurs obtenus sont distribués selon une loi normale, ce qui permet de calculer des intervalles de confiance et de réaliser des tests. Le test réalisé est la nullité du paramètre grâce au test de Wald. On rejette l'hypothèse nulle si la p-valeur est inférieure à 5%. Si l'on rejette  $H_0$ , le paramètre est significativement différent de 0 et la variable étudiée est associée au risque de survenue de l'évènement (ici la démence).

- Gestion de la censure et troncature à gauche

**Censure à droite** : comme évoqué au début de la partie 1.3.1., une des caractéristiques des données de survie est la présence d'observations censurées, certains sujets ne subiront pas l'évènement au cours de suivi. La période d'observation (15 ans ici) peut prendre fin avant que la démence ait été observée ou un individu peut quitter l'étude avant la fin sans présenter de démence. L'information est alors partielle, le temps d'apparition est supérieur à un certain temps connu. C'est ce qui est appelé censure à droite, cela est pris en compte par le modèle de Cox.

**Censure par intervalle** : les suivis dans la cohorte 3C étant à des temps fixes, l'âge précis d'apparition de la démence est inconnu. C'est ce qu'on appelle la censure par intervalle. Pour gérer cette censure par intervalle, l'âge de démence est défini comme étant l'âge médian entre le suivi auquel le diagnostic de démence est établi et le suivi précédent. Dans le cas où le sujet décède sans présenter de démence, on considère l'âge du dernier suivi comme l'âge de censure et non l'âge de décès à cause d'incertitude sur l'apparition d'une démence entre ces deux temps.

**Troncature à gauche** : tous les individus ne sont pas entrés dans l'étude au même âge et ne sont donc pas tous à risque en même temps si on considère leur âge chronologique. On parle de troncature à gauche. Elle est prise en compte par des entrées retardées dans le modèle de Cox.

- Gestion des données manquantes

Le modèle de Cox suppose d'avoir des données complètes. Exclure tous les individus ayant des données manquantes ne peut pas être réalisé car les effectifs de notre étude seraient fortement réduits. Seuls les individus observant des données manquantes pour les principaux facteurs de confusion (âge au temps d'inclusion  $t_2$ , sexe, niveau d'étude, APOE4) sont exclus des analyses. Pour les autres covariables, si le taux de valeurs manquantes est inférieur à 3%, on choisira d'imputer à la catégorie de référence (pour les variables catégorielles) ou à la médiane (pour les variables continues).

- Hypothèses du modèle

Il existe deux hypothèses majeures dans le modèle de Cox, l'hypothèse de log-linéarité et l'hypothèse des risques proportionnels.

**Log-linéarité** : il existe une relation log-linéaire entre les variables explicatives du modèle et le risque. Dans le cas d'une variable explicative continue, le risque relatif correspond au risque associé à une augmentation d'une unité de la variable, quelque soit sa valeur. C'est donc une hypothèse forte, à vérifier. Pour cela, les résidus de Martingale et leur courbe lissée seront étudiés pour déterminer si la relation entre la variable d'intérêt et le risque respecte l'hypothèse de log-linéarité ou non. Dans le cas où cette hypothèse n'est pas respectée, nous transformerons la variable explicative, comme décrit dans le paragraphe 1.3.2.1 (traitement des variables d'exposition) ci-dessous.

**Risques proportionnels** : l'autre nom du modèle de Cox est « modèle à risques proportionnels ». En effet, les fonctions de risque de démence de deux individus sont proportionnelles. Cette hypothèse sera également vérifiée dans différents modèles à l'aide des résidus de Schoenfeld.

### 2.3.2 Stratégie d'analyse

Étant donné le peu d'informations trouvées dans la littérature sur l'association entre les contaminants alimentaires et la santé cérébrale, nous sommes dans le cadre d'une **analyse exploratoire**. Nous ne nous appuyons pas sur des hypothèses spécifiques reliant une exposition donnée à la santé cérébrale, et nous souhaitons exploiter un maximum les données d'exposition disponibles. **La stratégie d'analyse sera donc en deux temps.**

La première partie de notre analyse sera une **analyse par « marqueurs candidats »**, centrée sur les 14 contaminants alimentaires dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES, puisque l'on sait que les populations sont fortement exposées à ces contaminants et qu'ils peuvent représenter un danger pour la santé, y compris cérébrale.

Ensuite, dans la deuxième partie, nous conduirons **une analyse exploratoire**, sans se limiter à un contaminant alimentaire particulier. Le premier volet de cette analyse exploratoire étudiera les **familles de contaminants** de façon globale, sous la forme de profils de co-apport en contaminants. Cette analyse par profils complète l'analyse par marqueurs candidats, en prenant en compte la co-consommation de tous les contaminants d'une même famille, dont les sources alimentaires peuvent différer. Le second volet analysera la **matrice totale des 281 contaminants** alimentaires individuellement.

#### 2.3.2.1 Analyse principale : analyse par marqueurs candidats (14 substances dont le risque ne peut être écarté)

Les contaminants alimentaires dont le risque ne peut être écarté pour la population selon l'ANSES sont analysés dans cette partie.

- Analyses descriptives univariées

Les distributions des 14 contaminants alimentaires dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES seront représentées sous la forme de *boxplots*, d'*histogrammes* et de *violin plots*. Les *violin plots* sont une combinaison de l'histogramme (densité de probabilité des données à différentes valeurs, lissée par un estimateur de densité de noyau) et de la boxplot sur un même graphique, ils seront donc privilégiés pour la représentation graphique des variables. Nous conduirons également une analyse bivariée en étudiant les corrélations deux à deux entre les contaminants sous la forme de *corrélogrammes*.

L'origine alimentaire de ces contaminants sera ensuite étudiée en relevant les deux groupes d'aliments les plus contributeurs. Il existe une trentaine de groupes alimentaires dans notre étude, tous ne seront pas représentés.

- Traitement des variables d'exposition

Comme cela a été vu dans la partie 1.3.1., en utilisant des modèles de Cox, il y a 2 hypothèses à respecter, la proportionnalité et la log-linéarité. Ces deux hypothèses seront vérifiées pour les 14 contaminants alimentaires.

Pour l'hypothèse de log-linéarité, le graphique des résidus de Martingale issus d'un modèle de Cox incluant la variable d'exposition d'intérêt (sous forme « brute ») comme variable dépendante et le risque d'événement comme variable à expliquer, permet de déterminer si l'on a une forme linéaire ou non. Si la courbe lissée des résidus de Martingale est une droite, la forme de la relation est log-linéaire. Si ce n'est pas le cas, une transformation de la variable d'exposition doit être appliquée.

Nous choisirons en première intention une **transformation logarithmique** de la variable concernée, et les résidus de Martingale seront de nouveau analysés. Si la forme de la relation au risque de démence n'est toujours pas log-linéaire malgré la transformation

paramétrique, la variable sera **transformée au moyen de splines pénalisées**, ce qui permet de modéliser une relation non-linéaire de façon souple. A noter que nous n'avons pas utilisé les splines en première intention car ils induisent l'utilisation d'une fonction à plusieurs paramètres ce qui complique l'interprétation des résultats.

- Analyse multivariable de la relation entre marqueurs candidats et risque de démence

L'association entre le risque de démence et chacun des 14 contaminants alimentaires sera étudiée au moyen de modèles de Cox séparés, ajustés sur les facteurs de confusion potentiels. Dans ces modèles, le contaminant sera utilisé sous la forme déterminée précédemment par la vérification de l'hypothèse de log-linéarité. Les contaminants seront donc soit utilisés de façon brute (centrés réduits), soit sous forme transformée par fonction logarithmique, ou par fonctions splines. Les modèles sont ajustés sur les facteurs évoqués précédemment : âge, sexe, niveau d'études, APOE4, alcool, tabac, IMC. Pour les 14 contaminants alimentaires, l'analyse des résidus de Schoenfeld permet d'affirmer que l'hypothèse de proportionnalité est respectée.

### **2.3.2.2 Analyse secondaire (1) : analyse exploratoire par profils de co-apport en contaminants pour chaque famille**

- Analyse descriptives multidimensionnelles par famille

Dans cette partie, les familles de substances sont étudiées dans leur ensemble, sous la forme de profils, par analyse en composante principale (ACP). Une ACP par famille est réalisée pour définir de nouvelles variables, des profils de co-apport en contaminants alimentaires, comme décrit plus haut à la section 1.2. Ces ACP font également office d'analyse descriptive, car elles permettent de visualiser les corrélations entre différents contaminants d'une même famille. Nous nous arrêterons au premier plan factoriel de chaque ACP dans cette analyse, ce qui correspond aux deux premières composantes principales, qui expliquent le maximum de la variance des données.

On interprète chaque composante principale en fonction du score factoriel lui étant associé. Cela signifie qu'un score factoriel élevé pour la première composante principale est associé à des apports plus élevés pour les variables étant bien projetées sur le premier axe principal. Chaque score factoriel associé à chaque composante représente une nouvelle variable, composite, qui sera introduite ensuite dans le modèle de Cox.

- Analyse multivariable de la relation entre profils de co-apport en contaminants par famille, et risque de démence

De la même façon que pour l'analyse principale, les hypothèses du modèle sont vérifiées pour les scores factoriels des deux premières composantes de chaque analyse en composantes principales conduites sur chaque famille. Afin d'étudier l'association entre le risque de démence et les familles de substances, les scores factoriels des composantes principales 1 et 2 sont utilisés dans des modèles de Cox. Deux modèles par famille sont alors réalisés, pour chacune des deux composantes, toujours ajustés sur les mêmes facteurs.

### **2.3.2.3 Analyse secondaire (2) : analyse exploratoire sur la matrice totale de contaminants**

Dans cette partie, l'ensemble des contaminants alimentaires couverts par l'EAT2 sont analysés.

- Analyses descriptives univariées et analyses bivariées

Pour l'analyse descriptive univariée, nous choisirons deux contaminants par famille, ceux associés aux apports moyens les plus élevés. La représentation de ces contaminants se fera sous la forme de *violin plots*, comme précédemment.

- Traitement des variables d'exposition

Contrairement à l'analyse principale centrée sur 14 contaminants candidats, il est difficile de vérifier l'hypothèse de log-linéarité pour les 281 variables. Les variables seront donc utilisées sans transformation en première intention (sauf pour les 14 contaminants de l'analyse principale, pour lesquels nous utiliserons la transformation définie dans l'analyse principale). Nous contrôlerons la robustesse des résultats à la transformation des variables d'exposition *a posteriori*, en répétant les analyses multivariées avec une transformation logarithmique appliquée à l'ensemble des variables d'exposition, et nous comparerons les résultats obtenus par les deux approches (avec ou sans transformation).

- Analyse multivariable de la relation entre les 281 contaminants et le risque de démence

L'analyse multivariable se fait au travers de 281 modèles de Cox, 1 par contaminant, ajusté sur les mêmes facteurs d'ajustement que pour l'analyse principale. Les p-valeurs seront extraites de chaque modèle puis représentées par un *Manhattan plot*. Il s'agit d'une représentation graphique très utilisée en génétique, qui permet de représenter sur un unique graphique les résultats (sous la forme de P valeur) d'un très grand nombre de modèles (un pour chaque variant génétique dans les analyses pangénomiques). Dans notre analyse nous représenterons les P valeurs de la relation entre chacun des 281 contaminants et le risque de démence, en mettant en évidence le seuil  $\alpha=5\%$  de significativité, et le seuil ajusté pour les tests multiples avec la méthode FDR. Cette représentation permettra de remarquer rapidement les contaminants dont l'association au risque de démence est significative.

#### 2.3.2.4 Correction pour les tests multiples

Le grand nombre de modèles réalisés dans cette étude nous amène au problème des tests multiples. En effet, lors de ces modèles, nous rejetons  $H_0$  au risque de 5%. Lorsque l'on réalise ce même test de façon répétée, le risque de se tromper dans le rejet de  $H_0$  augmente.

Il est alors nécessaire de procéder à une correction pour les tests multiples. Dans notre étude, celle qui sera utilisée est la méthode du False Discovery Rate (FDR) de Benjamini-Hochberg. Cette méthode consiste à trier les p-valeurs des  $n$  tests effectués par valeur ascendante, de leur attribuer chacune un rang ( $k$ ) et enfin de multiplier chaque p-valeur par le  $n/k$ . Cette correction sera appliquée pour les trois niveaux d'analyses.

Il est possible de corriger les p-valeurs ou de corriger le seuil de p-valeur (le seuil original étant fixé à 5%). Ces deux possibilités sont équivalentes et seront toutes deux utilisées dans notre étude, avec la méthode FDR.

### 3 Résultats

#### 3.1 Population d'étude

La population a été choisie en suivant ce qui a été décrit au paragraphe 1.1. L'étude 3C comprenait à l'inclusion 2104 sujets bordelais. Parmi ceux-ci, 1786 sujets ont été enquêtés pour la nutrition à t2. Les sujets non suivis au moins une fois après t2 sont retirés de l'échantillon soit 125 sujets. Les sujets éligibles à l'inclusion de l'analyse sont alors au nombre de 1533. Certains sujets, dont ceux étant déjà déments à t0 ou à t2 (n=60) et les sujets sans données renseignées pour les facteurs d'ajustement principaux, soient l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et le génotype APOE4 (n=151) sont exclus. Notre population d'étude se compose donc de 1322 individus.

Cette population est âgée en moyenne de 75,8 ans en 2001-2002 ([tableau 1](#)). Davantage de femmes composent notre échantillon (62,3%). Moins de la moitié de la population (41%) a un niveau d'études équivalent au lycée ou supérieur. Dans cette population, 24,8% deviendront déments pendant les 15 ans d'étude. Les participants qui ont développé une démence dans les 15 ans étaient, à l'inclusion de l'analyse (t2 de 3C), plus âgés, moins éduqués, plus souvent porteurs de l'APOE4 et plus souvent diabétiques.

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population à l'inclusion de l'analyse (t2 de l'étude 3C) chez les participants ayant développé une démence par rapport à ceux restés sans démence au cours des 15 années de suivi**

Caractéristiques	Total	Futurs déments	Non déments	Cox univariable <sup>1</sup>
	1322	328 (24.8)	994 (75.2)	
<b>Variables principales d'ajustement</b>				
Age à t2 (années)	75,8 (4,8)	77,4 (4,6)	75,2 (4,7)	
Sexe (femmes)	823 (62,3)	228 (69,5)	595 (59,9)	0,82
Education (lycée et supérieur)	540 (40,8)	114 (34,8)	426 (42,9)	<b>0,04</b>
APOE4, allèle ε4 du gène APOE	241 (18,2)	70 (21,3)	171 (17,2)	<b>0,006</b>
<b>Mode de vie</b>				
IMC <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	26,5 (4,1)	26,2 (4,1)	26,5 (4,1)	0,80
Alcool (g/j)	10,1 (11,6)	9,1 (10,1)	10,4 (12,0)	0,78
Tabac				0,80
Jamais fumé	842 (64,7)	225 (69,7)	617 (63,0)	
< 10 paquets/an	151 (11,6)	33 (10,2)	118 (12,1)	
10-20 paquets/an	81 (6,2)	19 (5,9)	62 (6,3)	
20-30 paquets/an	77 (5,9)	15 (4,6)	62 (6,3)	
> 30 paquets/an	151 (11,6)	31 (9,6)	120 (12,3)	
<b>Facteurs de comorbidité</b>				
Antécédents de maladie cardiovasculaire	402 (30,4)	104 (31,7)	298 (30,0)	0,21
Hypertension	1025 (77,5)	265 (80,8)	760 (76,5)	0,21
Hypercholestérolémie	763 (57,7)	204 (62,2)	559 (56,3)	0,16
Diabète	125 (9,6)	40 (12,5)	85 (8,7)	<b>&lt;0,001</b>
Dépression	78 (6,0)	25 (7,7)	53 (5,4)	0,05

<sup>1</sup>P-valeur du modèle de Cox univariable à entrée retardée (avec l'âge comme échelle de temps)

<sup>2</sup>IMC : Indice de Masse Corporelle



## 3.2 Analyse descriptive

### 3.2.1 Analyse principale : analyse par marqueurs candidats (14 contaminants dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES)

Les apports quotidiens en 14 contaminants dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES sont décrits dans le [tableau 2](#) (moyennes, écart-type) et à la [figure 3](#) (violin plots).

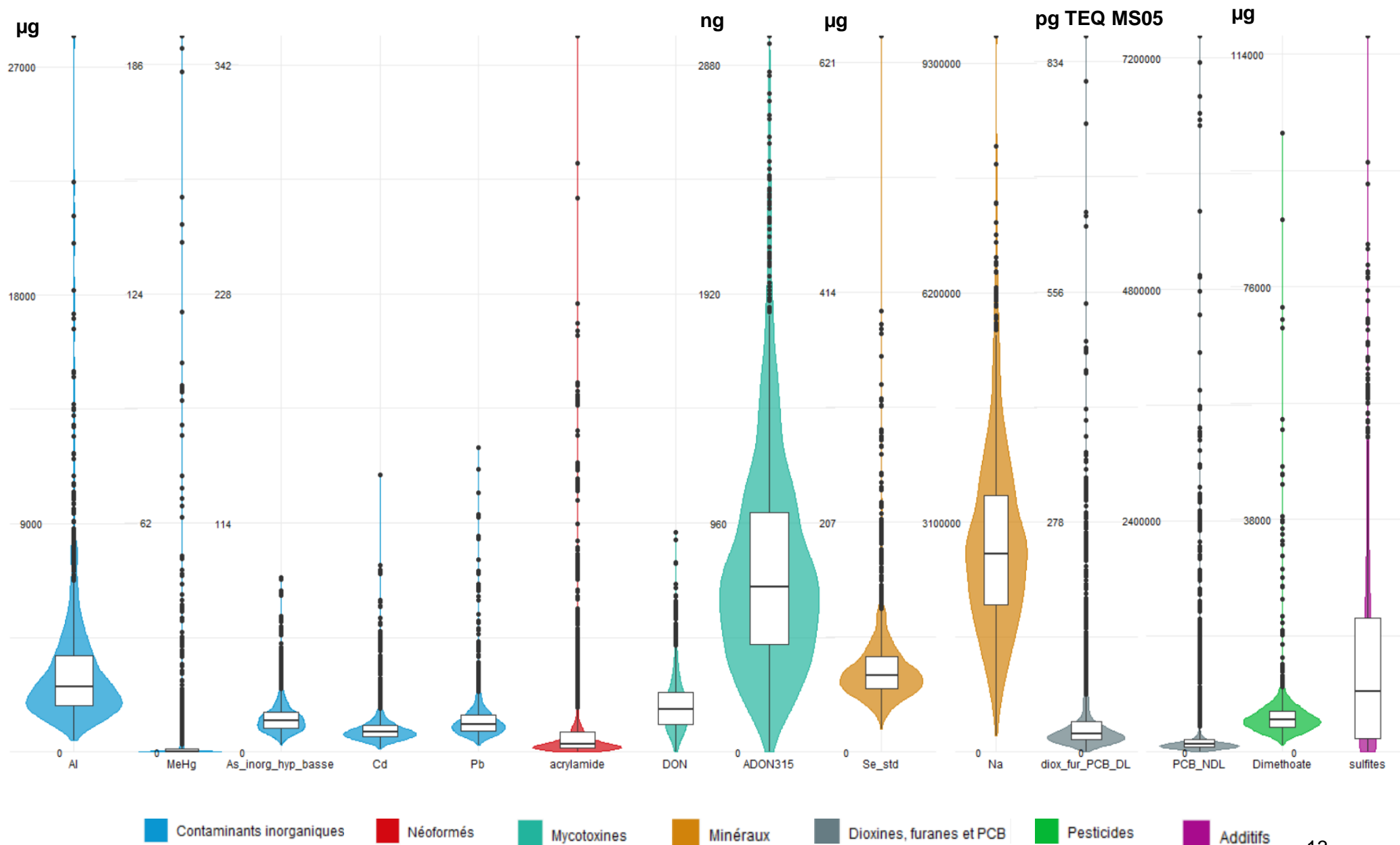
**Tableau 2 : Description (moyenne, écart-type) des apports quotidiens en 14 contaminants alimentaires dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES, classées par famille d'appartenance**

Famille d'appartenance	Contaminant alimentaire	Apports quotidiens	
		Moyenne	Ecart-type
<b>Contaminants inorganiques (µg/jour)</b>	Arsenic inorganique	17,3	9,1
	Cadmium	12,0	9,6
	Plomb	16,0	11,4
	Aluminium	3148,1	2237,8
	Mercure organique	11,9	18,2
<b>Composés néoformés (ng/jour)</b>	Acrylamide	15527,1	32500,9
<b>Mycotoxines (ng/jour)</b>	Déoxynivalénol	23261,1	13505,1
	Dérivés acétylés du déoxynivalénol	778,9	464,8
<b>Minéraux (µg/jour)</b>	Sodium	2,8.10 <sup>6</sup>	1,2.10 <sup>6</sup>
	Sélénium	77,7	41,4
<b>Dioxines et PCB (pg TEQ OMS05/jour)</b>	Dioxines et PCB-DL	49,1	80,2
	PCB-NDL	3,1.10 <sup>5</sup>	7,6.10 <sup>5</sup>
<b>Résidus de pesticides (mg/kg)</b>	Diméthoate	6,1	5,8
<b>Additifs (µg/jour)</b>	Sulfites	14556,6	15678,9

PCB : polychlorobiphényles – DL : Dioxin Like – NDL : Non Dioxin Like

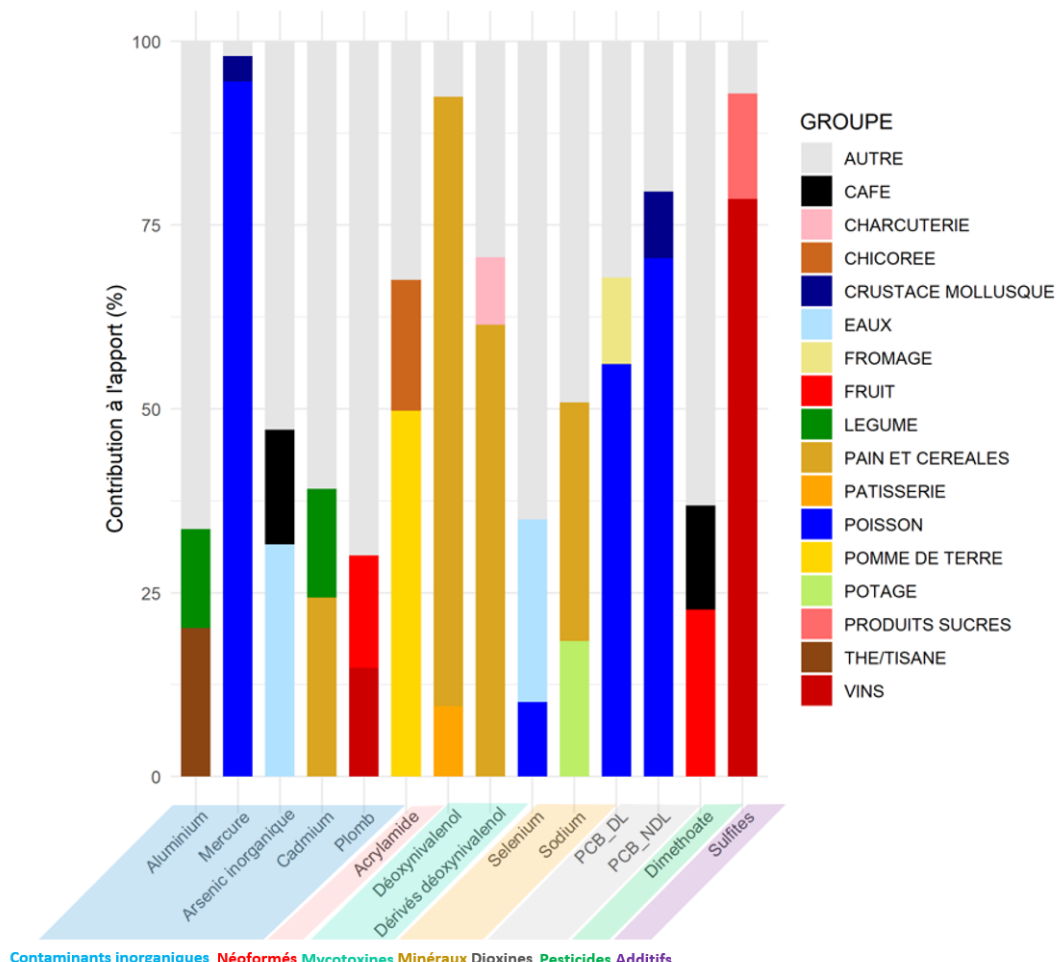
La [figure 3](#) montre les distributions des apports en substances via l'alimentation dont le risque ne peut être écarté. Les distributions sont globalement asymétriques, avec des valeurs extrêmes pour quelques individus. Cela peut s'expliquer par l'origine des données, un unique rappel des 24h, et par le fait que beaucoup de contaminants proviennent d'aliments qui ne sont pas consommés quotidiennement. C'est le cas par exemple du poisson, source de métaux lourds et de PCB. On observe ainsi une distribution particulièrement asymétrique pour les PCB (en gris). Ces données sont cependant plausibles puisqu'elles correspondent à des individus ayant consommé une grande quantité de poisson et/ou des crustacés ou mollusques, qui sont des sources majeures de PCB.

**Figure 3 : Description (médiane, intervalle interquartile, courbe de densité) des apports quotidiens en 14 contaminants alimentaires dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES**



Après avoir étudié la distribution des contaminants dont le risque ne peut être écarté, on s'intéresse à l'origine alimentaire de ces contaminants. Pour chaque substance, la [figure 4](#) recense les deux groupes d'aliments les plus contributeurs à l'apport individuel. Pour exemple, les aliments contenant du méthylmercure sont exclusivement des produits de la mer : les poissons, crustacés et mollusques. Pour d'autres contaminants, les sources alimentaires sont multiples. Par exemple, pour l'aluminium, les sources majoritaires sont les légumes et le thé, mais cela ne dépasse pas 50% de l'apport.

**Figure 4 : Principales sources alimentaires des 14 substances dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES**

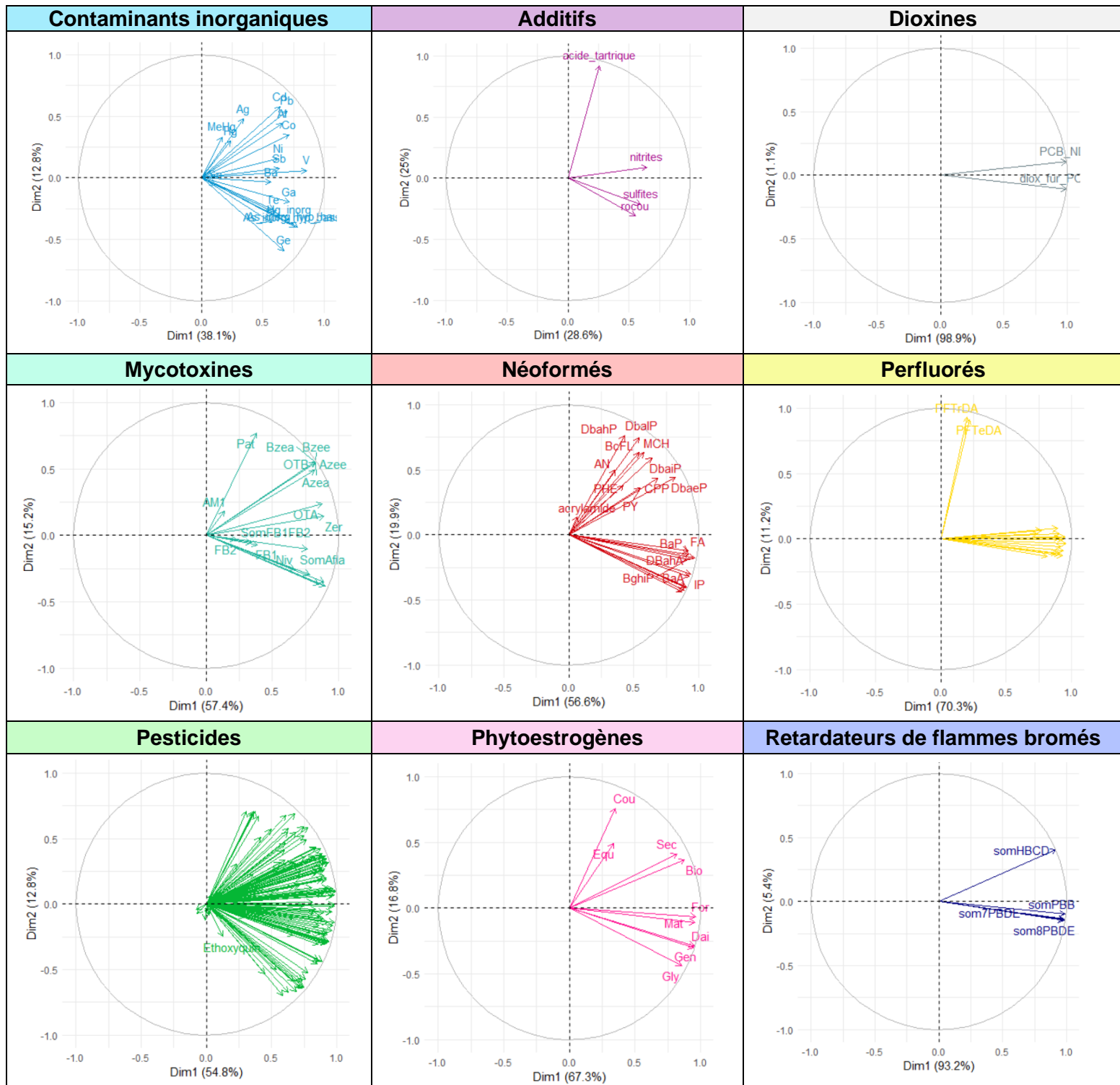


### 3.2.2 Analyse secondaire (1) : analyse exploratoire par profils de co-apport en contaminants pour chaque famille

Dans cette partie, nous nous intéressons aux familles d'appartenance des contaminants alimentaires. Une analyse en composantes principales est effectuée pour chaque famille pour définir des profils de co-apport en contaminants, qui représentent les variables d'exposition d'intérêt pour cette analyse secondaire. En réalisant une ACP par famille et en représentant le cercle de corrélations des variables, les relations entre les contaminants alimentaires d'une même famille sont mises en évidence. L'axe des abscisses représente la première composante et l'axe des ordonnées la seconde. La [figure 5](#) illustre le résultat pour les 9 familles d'intérêt dans cette analyse secondaire.

Pour l'analyse multivariable, nous avons choisi de sélectionner uniquement la première composante principale car elle explique une grande part de la variance de nos données. Pour la plupart des familles, la première composante est associée à une augmentation de l'apport de tous les contaminants.

**Figure 5 : Cercles des corrélations des apports en contaminants alimentaires par famille, sur le premier plan factoriel (en abscisse : la première composante principale ; en ordonnée : la deuxième composante principale)**



### 3.2.3 Analyse secondaire (2) : analyse exploratoire sur la matrice totale de contaminants

Pour l'analyse descriptive de tous les contaminants de notre étude, les deux contaminants alimentaires les plus concentrés en moyenne chez les individus par famille sont décrits, étant donné le grand nombre de contaminants alimentaires couverts par l'ANSES. Comme pour les contaminants dont le risque ne peut être écarté dans l'analyse principale, les distributions sont asymétriques.

## 3.3 Analyse multivariable : apports en contaminants alimentaires et risque de démence

### 3.3.1 Analyse principale : analyse par marqueurs candidats (14 contaminants dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES)

Les relations entre l'exposition aux 14 contaminants alimentaires et le risque de démence sont décrites dans le [tableau 3](#). Seule la relation entre l'exposition aux PCB (DL et NDL) et le risque de démence est significative au seuil  $\alpha=5\%$  sans ajustement pour les tests multiples. **Chaque augmentation d'un écart-type de PCB NDL augmente le risque de démence de 11% (intervalle de confiance 1%, 23%), et chaque augmentation de PCB DL augmente le risque de démence de 12% (intervalle de confiance 2%, 23%). Cependant, ces associations ne résistent pas à l'ajustement sur les tests multiples (P-valeur ajustée = 0.20 pour PCB DL et NDL).**

**Tableau 3 : Risques relatifs de démence associés aux 14 contaminants alimentaires dont le risque sanitaire ne peut être écarté selon l'ANSES dans un modèle de Cox multivariable, cohorte 3C Bordeaux<sup>1</sup>**

Contaminant	RR <sup>2</sup> [IC 95%]	P-valeur	P-valeur ajustée <sup>3</sup>
S(Aluminium)	-	0.06	0.26
Log(Arsenic)	0.87[0.67-1.12]	0.28	0.47
S(Cadmium)	-	0.32	0.47
Méthylmercure	1.00[0.99-1.01]	0.09	0.33
Sodium	1.00[1.00-1.00]	0.76	0.77
S(Plomb)	-	0.34	0.47
S(Sélénium)	-	0.22	0.47
Sulfites	0.97[0.83-1.14]	0.73	0.77
Acrylamide	0.90[0.79-1.03]	0.12	0.34
ADON315	0.96[0.86-1.09]	0.55	0.69
DON	0.98[0.87-1.11]	0.77	0.77
PCB NDL	1.11[1.01-1.23]	<b>0.03</b>	0.20
PCB DL	1.12[1.02-1.23]	<b>0.02</b>	0.20
Log(Diméthoate)	0.87[0.68-1.12]	0.29	0.47

PCB : polychlorobiphényles – DL : Dioxin Like – NDL : Non Dioxin Like

<sup>1</sup>Ajusté sur les facteurs principaux d'ajustement (sexe, niveau d'études, APOE4) et sur les facteurs de mode de vie (IMC, consommation d'alcool et de tabac)

<sup>2</sup>Pour +1sd (variables brutes) ou +1 unité log(x) (variables log-transformées). Un risque relatif unique ne peut être calculé pour les variables transformées par fonction splines.

<sup>3</sup>Correction de la p-valeur pour les comparaisons multiples avec la méthode du FDR (False Discovery Rate) de Benjamini-Hochberg

### 3.3.2 Analyse secondaire (1) : analyse exploratoire par profils de co-apport en contaminants pour chaque famille

Les résultats de l'association entre le risque de démence et chaque score factoriel est présentée dans le [tableau 4](#). Seule la relation entre le score factoriel de la première composante de l'ACP de la famille des dioxines est significative au seuil  $\alpha=5\%$  sans ajustement pour les tests multiples. Chaque augmentation d'un écart-type du score factoriel augmente le risque de démence de 9% (intervalle de confiance 1%, 16%). Cependant, cette association ne résiste pas à l'ajustement sur les tests multiples (p-valeur ajustée = 0.18). Ce résultat est cohérent avec les résultats obtenus dans lors de l'analyse principale. En effet, les dioxines comprennent les PCB DL et les PCB ND.

**Tableau 4 : Association entre les scores factoriels issus des ACP par famille de contaminants alimentaires, dans un modèle de Cox multivariable<sup>1</sup>, cohorte 3C Bordeaux.**

Score factoriel	RR <sup>2</sup> [IC 95%]	P-valeur	P-valeur ajustée <sup>3</sup>
S(Contaminants inorganiques, composante 1)	-	0.10	0.23
Additifs, composante 1	0.94 [0.83-1.07]	0.34	0.51
Dioxines, composante 1	1.09 [1.01-1.16]	<b>0.02</b>	0.18
Mycotoxines, composante 1	0.99 [0.96-1.03]	0.58	0.65
S(Néoformés, composante 1)	-	0.24	0.43
Perfluorés, composante 1	1.01 [0.98-1.04]	0.52	0.65
Pesticides, composante 1	1.00 [0.99-1.01]	0.72	0.72
Phytoestrogènes, composante 1	0.92 [0.84-1.01]	0.10	0.23
Retardateurs de flammes bromés, composante 1	1.04 [0.99-1.09]	0.10	0.23

<sup>1</sup>ajusté sur les facteurs d'ajustement principal (sexe, niveau d'études, APOE4) et les facteurs de mode de vie (IMC, consommation d'alcool et de tabac)

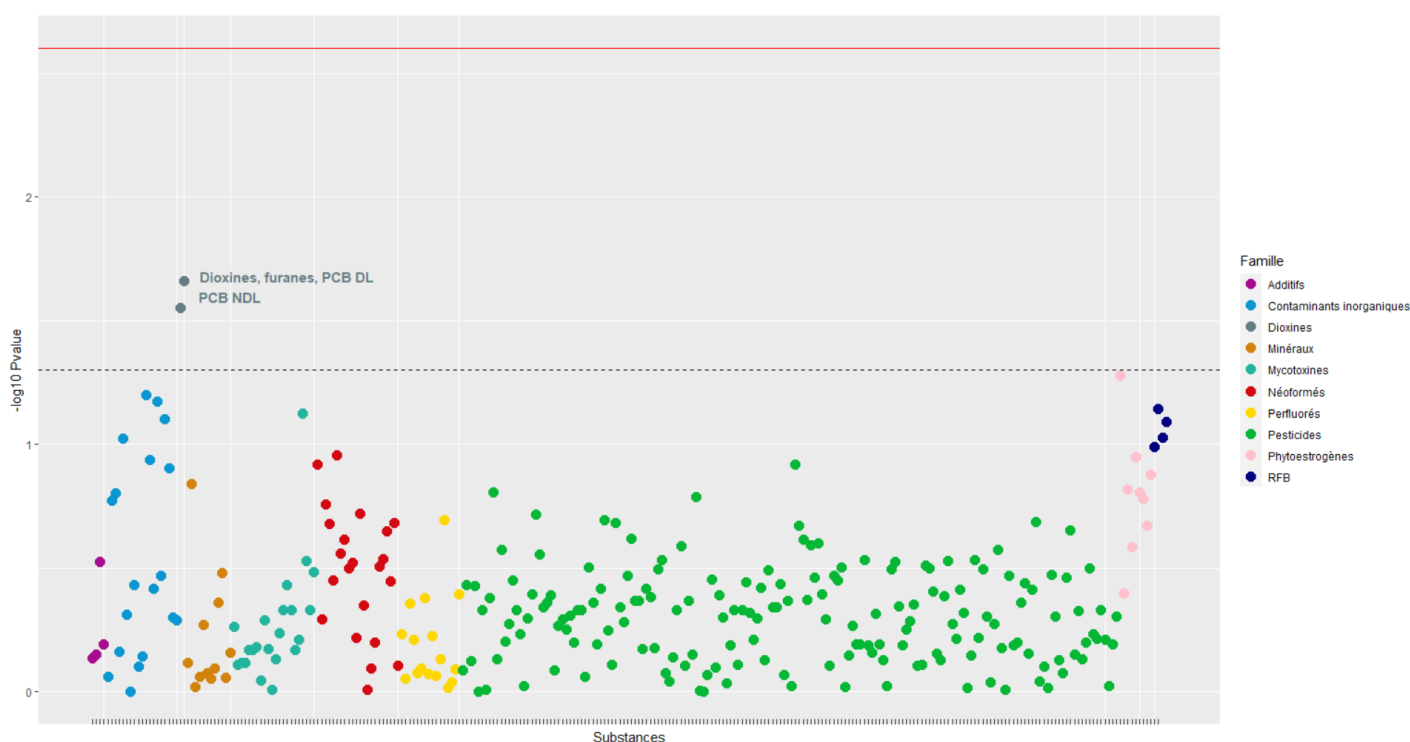
<sup>2</sup>Pour +1sd (variables brutes) ou +1 unité log(x) (variables log-transformées). Un risque relatif unique ne peut être calculé pour les variables transformées par fonction splines.

<sup>3</sup>Correction de la p-valeur avec la méthode du FDR (False Discovery Rate) de Benjamini-Hochberg

### 3.3.3 Analyse secondaire (2) : analyse exploratoire sur la matrice totale de contaminants

La [figure 7](#) illustre les p-valeurs de l'association entre les 281 contaminants alimentaires et le risque de démence. Les variables ont été utilisées sans transformation en première intention (sauf pour les 14 contaminants dont le risque ne peut être écarté qui ont été transformés si nécessaire lors de l'analyse principale). Afin de corriger pour les tests multiples (281 tests), le seuil de p-valeur a été corrigé à l'aide de la méthode FDR. Le nouveau seuil est établi à 0.0025. Le Manhattan plot représente ce seuil corrigé (ligne rouge) et le seuil non corrigé à 5%.

**Figure 6 : Manhattan plot de l'association entre les 281 contaminants alimentaires et le risque de démence avec valeurs brutes, non transformées, dans un modèle de Cox multivariable<sup>1</sup>, cohorte 3C Bordeaux**



<sup>1</sup>ajusté sur les facteurs d'ajustement principal (sexe, niveau d'études, APOE4) et les facteurs de mode de vie (IMC, consommation d'alcool et de tabac)

Ligne pointillée : seuil non corrigé alpha = 0.05

Ligne rouge : seuil corrigé alpha = 0.0025

On remarque uniquement deux contaminants dont l'association au risque de démence est significative au seuil non corrigé de 5%. Il s'agit des PCB NDL et des dioxines et PCB DL, résultats qui avait déjà été trouvés lors du premier niveau d'analyse sur les 14 contaminants dont le risque ne peut être écarté. De façon cohérente avec l'analyse principale où ces associations ne ressortaient plus significatives après correction de la P-valeur pour les tests multiples ([Tableau 3](#)), la P valeur est inférieure au seuil corrigé dans cette analyse sur la matrice entière ([Figure 7](#)). Aucune association entre les 281 contaminants et le risque de démence n'est significative au seuil corrigé par la méthode FDR.

Afin de contrôler la robustesse des résultats, une transformation logarithmique est appliquée aux valeurs des 281 contaminants alimentaires. La même analyse multivariable a été réalisée avec ces variables transformée et le Manhattan plot a également été construit à l'aide de ces nouveaux résultats. Il n'en résulte aucune différence notable entre les deux analyses. Dans l'analyse après transformation log, seules les associations entre les PCB DL ou PCB NDL et le risque de démence sont significatives au seuil de 5%. Aucun contaminant alimentaire n'est significatif après correction du seuil par la méthode FDR, comme avec les valeurs non transformées.

## 4 Discussion

### 4.1 Synthèse des résultats

Pour rappel, l'objectif de notre étude était d'explorer les associations entre les contaminants alimentaires et la survenue de la démence sur une période de 15 ans. Pour cela, la base d'apports individuels en contaminants a été complétée et enrichie, afin d'obtenir une base de données composées de 1786 individus et 281 contaminants. Nous sommes dans le cadre de multiples expositions, sans hypothèses particulières sur une exposition spécifique à cibler, nous sommes alors dans une analyse exploratoire. Pour réaliser cette analyse, plusieurs stratégies complémentaires ont été mises en place.

La première étape a consisté à analyser les 14 contaminants alimentaires dont le risque ne peut être écarté selon l'ANSES. Lors de cette étape, nous avons montré que les distributions d'apports en contaminants étaient pour la plupart asymétriques, comme c'est le cas pour les contaminants dont les sources alimentaires ne sont pas consommés quotidiennement, comme le poisson pour le mercure ou les PCB. Cela est complété par l'étude des sources alimentaires de ces 14 contaminants. Les analyses multivariées à l'aide de modèles de Cox ont permis de mettre en évidence une association significative entre l'apport en PCB et le risque de démence. Cependant, on peut exclure une erreur de première espèce, et que cette association soit uniquement liée au hasard.

La deuxième étape, plus exploratoire, a consisté à analyser l'ensemble des 281 contaminants. Nous avons tout d'abord travaillé à l'échelle des familles de contaminants en recherchant un potentiel « effet famille » qui serait porté par l'ensemble des contaminants d'une même famille (qui sont impliqués dans les mêmes mécanismes physiopathologiques). Nous avons caractérisé le profil de co-apports en contaminants d'une même famille par l'utilisation de scores factoriels du premier plan des ACP. La seule association significative retrouvée était une association entre la première composante de l'ACP de la famille des dioxines, qui était un résumé presque parfait de l'apport en PCB DL et PCB NDL, et le risque de démence. Comme attendu, cela coïncidait avec les résultats de la première étape. Cependant, comme dans la première étape, une fois les p-valeurs corrigées pour les tests multiples, cette association n'apparaissait plus comme statistiquement significative. Puis, en dernier lieu, les 281 contaminants alimentaires ont été analysés de façon individuelle. Aucune nouvelle association entre un nouveau contaminant et la survenue de la démence n'a été identifiée lors de cette étape.

### 4.2 Confrontation à la littérature

Le principal résultat de notre étude est la mise en évidence d'une association entre les apports quotidiens en dioxines, provenant principalement de la consommation de poisson et fruits de mer, et le risque de démence. Cependant l'association corrigée pour les tests multiples n'était pas significative, on ne peut donc pas exclure qu'elle soit une « fausse découverte » par le fait du hasard. Il convient donc de considérer ce résultat comme très préliminaire et nécessitant confirmation dans des études ultérieures, et de le discuter avec prudence.

#### 4.2.1 Mécanismes potentiels

Parmi les dioxines, on retrouve les PCB « *Dioxin Like* » et les PCB « *Non Dioxin Like* ». Les PCB ont été largement utilisés dans le commerce, mais ont été interdits à partir des années 1980 en raison de leur impact délétère sur l'environnement et la santé. Cependant, ceux-ci sont toujours présents dans l'environnement, et l'homme s'y trouve toujours exposé notamment via l'alimentation. En effet, les PCB sont des « polluants organiques persistants » (POPs) qui s'accumulent dans les tissus lipidiques des êtres vivants. La teneur très élevée en lipides du cerveau explique d'ailleurs en partie la neurotoxicité des PCB, démontrée dans des études *in vivo* (Sul et al., 2009) et *in vitro* (Latchney et al., 2013). Les PCB peuvent avoir un impact neurotoxique direct sur le tissu cérébral, mais pas seulement. Il a également été démontré que l'exposition aux PCB était associée au développement de maladies chroniques



telles que des maladies cardiovasculaires ou des cancers (Lee et al., 2007). La démence étant très associée à la santé cardiovasculaire (Livingston et al., 2020), les PCB pourraient également augmenter le risque de démence via effet indirect sur le système vasculaire.

#### **4.2.2 Cohérence des résultats avec la littérature**

Les résultats de notre étude sont globalement cohérents avec ceux trouvés dans la littérature. Sur le développement cérébral, une étude slovaque a montré une association significative entre les PCB dans le sérum maternel et une diminution du développement neurologique à l'âge de 16 mois chez 750 enfants. Les auteurs suggèrent que ces effets pourraient être expliqués par différents mécanismes neuro-développementaux in utero, notamment une perturbation endocrinienne, une modification des neurotransmetteurs ou encore une réduction des hormones thyroïdiennes (Park et al., 2010). Il a également été montré que l'exposition aux PCB affectait le fonctionnement intellectuel chez les adultes et les enfants. Pour les enfants, une étude a été menée aux États-Unis, sur 212 nouveau-nés dont la mère avait consommé du poisson contaminé aux PCB provenant du lac Michigan (Jacobson, Jacobson, 1996). L'étude a montré que l'exposition prénatale aux PCB était associée à des fonctions intellectuelles moins élevées chez l'enfant. Chez les adultes, c'est une étude similaire qui a été menée sur plus de 500 adultes de plus de 49 ans, ayant consommé du poisson des grands lacs, comprenant le lac Michigan (Schantz et al., 2001). Celle-ci a montré que l'exposition aux PCB, mesurés dans le sang, est associée à une dégradation de la mémoire.

Une étude plus récente explorait l'association entre les PCB et le risque de démence dans une cohorte incluant 527 adultes habitant dans une zone très polluée du nord de l'Italie. Le risque de démence était augmenté chez les participants ayant les niveaux sériques de PCB les plus élevés. Les auteurs concluaient à une causalité possible entre l'exposition aux PCB et l'apparition de la démence (sans que la causalité soit formellement démontrée par cette étude observationnelle). Cependant, dans les modèles ajustés sur un certain nombre de facteurs de confusion, l'association n'était plus statistiquement significative. Les auteurs soulignaient également le fait que d'autres facteurs devaient être pris en compte comme facteur de confusion potentiel comme les habitudes alimentaires, l'activité physique ou les autres risques environnementaux (Raffetti et al., 2020).

Enfin, une étude canadienne est en contradiction avec ces résultats et ceux de étude. Il s'agit d'une étude sur une population âgée se basant sur la concentration plasmatique en PCB et organochlorine pesticides (Medehouenou et al., 2019). Celle-ci ne démontre pas d'association entre les PCB et le risque de démence.

#### **4.2.3 Bénéfices et risques de la consommation de poisson**

Comme identifié dans notre étude, les sources alimentaires principales des dioxines sont le poisson, les fruits de mer, et les crustacés. Pourtant, la consommation de poisson apporte aussi des nutriments protecteurs pour le cerveau, en particulier les acides gras omega-3 à longue chaîne, qui sont associés à une réduction du risque de démence, de maladie d'Alzheimer en particulier, de déclin cognitif et d'atrophie cérébrale avec l'âge (Thomas et al., 2020, Scarmeas et al., 2018). La consommation de produits de la mer est la principale source d'omega-3 à longue chaîne chez l'homme (car la biosynthèse endogène est faible dans cette espèce). Etant donné que le poisson apporte à la fois des nutriments essentiels à la structure et au fonctionnement cérébral, et des polluants (métaux lourds, dioxines), Il est essentiel de se questionner sur la balance entre les bénéfices et les risques que peut apporter la consommation de poisson.

Une récente étude s'est attardée sur ce rapport bénéfice risque en relation avec la mortalité cardiovasculaire, étudiant spécifiquement les PCB alimentaires et les acides gras (Donat-Vargas et al., 2020). Grâce à deux cohortes suédoises (n=69498 sujets âgés de 78 ans (hommes) ans ou 81 ans (femmes) en moyenne) et à un questionnaire de fréquence alimentaire passé à l'inclusion dans l'étude, les apports en PCB et en omega-3 ont été estimés. Les PCB provenant du régime alimentaire étaient associés de manière dose-dépendante à

une augmentation de la mortalité liée aux maladies cardio-vasculaires, tandis que l'apport d'oméga-3 était associé de façon dose-dépendante avec une mortalité plus faible. L'effet bénéfique de la consommation de poisson sur le système cardiovasculaire semblait compromis par la co-exposition aux PCB, l'étude de l'interaction n'a pas montré de relation protectrice des oméga-3 pour les niveaux élevés de PCB. Le bénéfice peut donc n'être observé que lorsque le poisson consommé n'est pas contaminé aux PCB. Les auteurs discutaient dans l'article le fait que, en fonction des zones d'approvisionnement du poisson consommé, certaines populations pouvaient consommer des produits de la mer plus contaminés en PCB (par exemple, dans les pays nordiques et baltiques). Cela pourrait donc être plus difficile pour ces populations d'atteindre les niveaux désirés d'apports en oméga-3 pour espérer voir un bénéfice sur le cerveau, sans excéder les potentielles conséquences négatives des PCB.

Une seule étude à notre connaissance s'est intéressée au rapport bénéfice risque de la consommation de poisson sur la maladie d'Alzheimer, en analysant le méthylmercure et les oméga-3 (Morris et al., 2016). Chez 544 participants du Rush Memory and Aging Project dont 286 ont été autopsiés après le décès, la consommation de poisson avant le décès était associée à un niveau plus faible de neuropathologie Alzheimer à l'autopsie, notamment chez les porteurs de l'APOE4. Les concentrations en méthylmercure dans le cerveau ont été analysées, et il n'y avait pas de corrélation entre ces niveaux et le niveau de neuropathologie Alzheimer, faisant conclure aux auteurs que le bénéfice de la consommation de poisson sur l'Alzheimer (lié aux oméga-3 notamment) pouvait surpasser le risque liés à la contamination en méthylmercure.

Dans 3C, une association protectrice entre les niveaux plasmatiques d'oméga-3 et une diminution du risque de déclin cognitif, de démence et d'atrophie cérébrale a été trouvée récemment (Thomas et al., 2020). Etant donnée l'association entre dioxines (apportées par la consommation de produits de la mer, tout comme les oméga-3 à longue chaîne) et une augmentation de risque de démence suggérée dans notre travail, une étude approfondie du rapport entre les bénéfices et les risques de la consommation de poisson devra être menée dans 3C par la suite.

#### **4.2.4 Forces de l'étude**

Cette grande étude prospective est unique pour plusieurs raisons. Elle dispose de données d'évènement (incidence de la démence) provenant d'un long suivi (15 ans) avec un diagnostic posé par un neurologue et une validation des cas incidents par un comité d'experts. On peut également qualifier notre taille d'échantillon d'importante, avec plus de 1300 individus. A notre connaissance, notre étude est la première à s'intéresser à un si large panel de contaminants alimentaires, comprenant des pesticides, des minéraux, des additifs, des dioxines etc (280 substances au total). L'analyse menée combine 2 stratégies complémentaires, une partie ciblée sur des contaminants en particulier, s'appuyant sur les résultats de l'ANSES, et une partie plus exploratoire. L'ensemble de cette stratégie a permis à la fois d'analyser spécifiquement les contaminants qui posent le plus de risque potentiel pour la santé selon l'ANSES, mais aussi d'explorer l'ensemble de la matrice de contaminants pour mettre en évidence de possibles associations nouvelles avec des contaminants non priorisés par l'ANSES mais qui pourraient poser un risque spécifique pour la santé cérébrale.

#### **4.2.5 Limites de l'étude**

La principale limite de l'étude est de ne se baser que sur un unique rappel des 24h. Les données recueillies représentent les consommations alimentaires d'un seul jour de la semaine, ce qui n'est pas forcément représentatif des réelles habitudes alimentaires des participants, en particulier pour les aliments qui ne sont pas consommés quotidiennement (comme le poisson). A l'inverse, il suffit qu'un individu ait consommé du poisson la veille de cette enquête alimentaire pour avoir une contamination aux dioxines assez élevée, et ce, même s'il n'en consomme pas régulièrement. Il y a donc une erreur de mesure de l'exposition inhérente à la méthode d'enquête, qu'il n'est pas possible de corriger par une méthode statistique. Toutefois, il est généralement admis que les données issues d'un unique rappel

des 24h apportent des estimations moyennes correctes à l'échelle d'une population large (comme celle de notre analyse), et cet unique rappel a montré des relations cohérentes entre certains nutriments et le risque de démence dans de précédents travaux (Lefèvre-Arbogast et al. 2016). De plus, les apports en nutriments estimés par le rappel des 24h corrélaient significativement avec les sources alimentaires estimées par une autre méthode d'enquête, un fréquentiel alimentaire. Ces éléments apportent des arguments en faveur de la validité des mesures d'exposition nutritionnelle obtenues par ce rappel des 24h.

Parmi les autres limites à mentionner, lors du croisement des données de 3C et celles de l'ANSES, une correspondance a pu être imparfaite entre les aliments de l'EAT 2 et celles du rappel des 24h de 3C. Cette correspondance a été établie lors du stage de Master 1 en 2020, par le biais de moyennes d'aliments, de recettes, et a été corrigée et confortée au cours de ce stage. Cela a pu également générer des erreurs de classification des apports en contaminants.

Enfin, malgré la taille importante de l'échantillon, celle-ci était possiblement insuffisante pour étudier des expositions multiples. Avec la taille d'échantillon qui était la nôtre, aucune association n'a résisté à la correction sur les tests multiples à l'aide de la méthode FDR, et on ne peut pas exclure que les associations suggérées entre dioxines et risque de démence n'aient été trouvées par le fait du hasard. Il faut donc interpréter ces résultats avec grande prudence, qui doivent être considérés comme préliminaires et nécessitant d'être validés, possiblement à l'aide de biomarqueurs sanguins.

## Conclusion

Notre objectif principal était d'explorer les associations entre les contaminants alimentaires et le risque de démence dans une grande cohorte de sujets âgés en population générale (cohorte des 3 Cités). Nous avons mis en évidence une association significative entre les dioxines et le risque de démence au seuil  $\alpha=5\%$ , ne résistant cependant pas à la correction pour les tests multiples. Nous avons discuté ce résultat avec précaution en gardant à l'esprit le risque de faire une erreur de première espèce (conclure à tort à une association fautive qui n'existe dans l'échantillon que par le fait du hasard). Cependant, il est à noter que ce résultat concorde globalement avec les études épidémiologiques dans la littérature, ce qui apporte un argument en faveur de la plausibilité de l'association.

Les principales sources alimentaires des dioxines sont le poisson, les fruits de mer et crustacés et le fromage. Le tiers des participants avec des apports en dioxine les plus élevés (dernier tertile du score factoriel de l'ACP sur la famille « dioxines ») consommaient en moyenne 87g de poisson, 33g de crustacés et 67g de fromage (analyses complémentaires non montrées dans ce rapport). Il est difficile avec ce travail de faire le lien avec les recommandations nationales pour la consommation de poisson (2 fois par semaine, dont 1 poisson gras, soit 500g par semaine en moyenne) car nous ne disposons pas de la fréquence hebdomadaire de la consommation de poisson à partir du rappel des 24h.

On sait que le poisson a des bénéfices pour la santé cérébrale au travers des Omega-3 notamment et que ces bénéfices peuvent être compromis par l'exposition aux dioxines. Il sera intéressant d'étudier le rapport entre les bénéfices et les risques de la consommation de poisson dans la cohorte 3C.

L'étude alimentaire sur laquelle se basent nos données étant un unique rappel des 24h peut amener des erreurs dans l'estimation des apports en nutriments et en contaminants, c'est pourquoi ce résultat devra être confirmé dans d'autres travaux, utilisant notamment des biomarqueurs sanguins de contaminants.

Cette étude de l'association entre les contaminants alimentaires et le risque de démence pourra être complétée dans le cadre du projet FRM « Environnement santé » : Exposome chimique et risque de démence, en collaboration avec l'IRSET à Rennes, dans lequel je souhaite poursuivre sur un projet de thèse à l'Université de Bordeaux, à l'issue de ce master 2.

## Bibliographie

3C STUDY GROUP. Vascular Factors and Risk of Dementia: Design of the Three-City Study and Baseline Characteristics of the Study Population. *Neuroepidemiology*. 2003. Vol. 22, n° 6, pp. 316-325. DOI [10.1159/000072920](https://doi.org/10.1159/000072920).

ALOIZOU, Athina-Maria, SIOKAS, Vasileios, VOGIATZI, Christina, PERISTERI, Eleni, DOCEA, Anca Oana, PETRAKIS, Demetrios, PROVATAS, Antonios, FOLIA, Vasiliki, CHALKIA, Charikleia, VINCETI, Marco, WILKS, Martin, IZOTOV, Boris N., TSATSAKIS, Aristidis, BOGDANOS, Dimitrios P. et DARDIOTIS, Efthimios, 2020. Pesticides, cognitive functions and dementia: A review. *Toxicology Letters*. 15 juin 2020. Vol. 326, pp. 31-51. DOI [10.1016/j.toxlet.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.03.005).

ANSES, 2011. The Second Total Diet Study (TDS2) - Part 2: pesticide residues, additives, acrylamide, polycyclic aromatic hydrocarbons. Rapp. d'expert. (405 pp.). (ANSES, Maisons-Alfort).

BALDI, Isabelle, LEBAILLY, Pierre, MOHAMMED-BRAHIM, Brahim, LETENNEUR, Luc, DARTIGUES, Jean-François et BROCHARD, Patrick, 2003. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *American Journal of Epidemiology*. 1 mars 2003. Vol. 157, n° 5, pp. 409-414. DOI [10.1093/aje/kwf216](https://doi.org/10.1093/aje/kwf216).

BELL, Carl C., 1994. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *JAMA*. 14 septembre 1994. Vol. 272, n° 10, pp. 828-829. DOI [10.1001/jama.1994.03520100096046](https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520100096046).

DONAT-VARGAS, C., BELLAVIA, A., BERGLUND, M., GLYNN, A., WOLK, A. et ÅKESSON, A., 2020. Cardiovascular and cancer mortality in relation to dietary polychlorinated biphenyls and marine polyunsaturated fatty acids: a nutritional-toxicological aspect of fish consumption. *Journal of Internal Medicine*. 2020. Vol. 287, n° 2, pp. 197-209. DOI <https://doi.org/10.1111/joim.12995>.

FÉART, Catherine, JUTAND, Marthe A., LARRIEU, Sophie, LETENNEUR, Luc, DELCOURT, Cécile, COMBE, Nicole et BARBERGER-GATEAU, Pascale, 2007. Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly community dwellers and association with socio-demographic characteristics: data from the Bordeaux sample of the Three-City Study. *The British Journal of Nutrition*. novembre 2007. Vol. 98, n° 5, pp. 1046-1057. DOI [10.1017/S0007114507756520](https://doi.org/10.1017/S0007114507756520).

JACOBSON, Joseph L. et JACOBSON, Sandra W., 1996. Intellectual Impairment in Children Exposed to Polychlorinated Biphenyls in Utero. *New England Journal of Medicine*. 12 septembre 1996. Vol. 335, n° 11, pp. 783-789. DOI [10.1056/NEJM199609123351104](https://doi.org/10.1056/NEJM199609123351104).

LATCHNEY, Sarah E., HEIN, Amy M., O'BANION, M. Kerry, DICICCO-BLOOM, Emanuel et OPANASHUK, Lisa A., 2013. Deletion or activation of the aryl hydrocarbon receptor alters adult hippocampal neurogenesis and contextual fear memory. *Journal of Neurochemistry*. 2013. Vol. 125, n° 3, pp. 430-445. DOI <https://doi.org/10.1111/jnc.12130>.

LEFÈVRE-ARBOGAST, Sophie, FÉART, Catherine, DARTIGUES, Jean-François, HELMER, Catherine, LETENNEUR, Luc et SAMIERI, Cécilia, 2016. Dietary B Vitamins and a 10-Year Risk of Dementia in Older Persons. *Nutrients*. 26 novembre 2016. Vol. 8, n° 12. DOI [10.3390/nu8120761](https://doi.org/10.3390/nu8120761).

LEFÈVRE-ARBOGAST, Sophie, GAUDOUT, David, BENSALÉM, Julien, LETENNEUR, Luc, DARTIGUES, Jean-François, HEJBLUM, Boris P., FÉART, Catherine, DELCOURT, Cécile et SAMIERI, Cécilia, 2018. Pattern of polyphenol intake and the long-term risk of dementia in older persons. *Neurology*. 29 mai 2018. Vol. 90, n° 22, pp. e1979-e1988. DOI [10.1212/WNL.0000000000005607](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005607).

LIVINGSTON, Gill, HUNTLEY, Jonathan, SOMMERLAD, Andrew, AMES, David, BALLARD, Clive, BANERJEE, Sube, BRAYNE, Carol, BURNS, Alistair, COHEN-MANSFIELD, Jiska, COOPER, Claudia, COSTAFREDA, Sergi G, DIAS, Amit, FOX, Nick, GITLIN, Laura N, HOWARD, Robert, KALES, Helen C, KIVIMÄKI, Mika, LARSON, Eric B, OGUNNIYI, Adesola,

ORGETA, Vasiliki, RITCHIE, Karen, ROCKWOOD, Kenneth, SAMPSON, Elizabeth L, SAMUS, Quincy, SCHNEIDER, Lon S, SELBÆK, Geir, TERI, Linda et MUKADAM, Naaheed, 2020. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. août 2020. Vol. 396, n° 10248, pp. 413-446. DOI [10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6).

MEDEHOUEYOU, Thierry Comlan Marc, AYOTTE, Pierre, CARMICHAEL, Pierre-Hugues, KRÖGER, Edeltraut, VERREAULT, René, LINDSAY, Joan, DEWAILLY, Éric, TYAS, Suzanne L., BUREAU, Alexandre et LAURIN, Danielle, 2019. 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. *Environmental Health: A Global Access Science Source*. 14 juin 2019. Vol. 18, n° 1, pp. 57. DOI [10.1186/s12940-019-0494-2](https://doi.org/10.1186/s12940-019-0494-2).

MEDINA-PIZZALI, María, ROBLES, Pamela, MENDOZA, Mónica et TORRES, Celeste, 2018. [Arsenic Intake: Impact in Human Nutrition and Health]. *Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Publica*. mars 2018. Vol. 35, n° 1, pp. 93-102. DOI [10.17843/rpmesp.2018.351.3604](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3604).

MORRIS, Martha Clare, BROCKMAN, John, SCHNEIDER, Julie A., WANG, Yamin, BENNETT, David A., TANGNEY, Christy C. et VAN DE REST, Ondine, 2016a. Association of Seafood Consumption, Brain Mercury Level, and APOE  $\epsilon$ 4 Status With Brain Neuropathology in Older Adults. *JAMA*. 2 février 2016. Vol. 315, n° 5, pp. 489-497. DOI [10.1001/jama.2015.19451](https://doi.org/10.1001/jama.2015.19451).

MORRIS, Martha Clare, EVANS, Denis A., BIENIAS, Julia L., TANGNEY, Christine C., BENNETT, David A., WILSON, Robert S., AGGARWAL, Neelum et SCHNEIDER, Julie, 2003a. Consumption of Fish and n-3 Fatty Acids and Risk of Incident Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*. 1 juillet 2003. Vol. 60, n° 7, pp. 940. DOI [10.1001/archneur.60.7.940](https://doi.org/10.1001/archneur.60.7.940).

PARK, Hye-Youn, HERTZ-PICCIOTTO, Irya, SOVCIKOVA, Eva, KOCAN, Anton, DROBNA, Beata et TRNOVEC, Tomas, 2010. Neurodevelopmental toxicity of prenatal polychlorinated biphenyls (PCBs) by chemical structure and activity: a birth cohort study. *Environmental Health*. décembre 2010. Vol. 9, n° 1, pp. 1-13. DOI [10.1186/1476-069X-9-51](https://doi.org/10.1186/1476-069X-9-51).

PARRÓN, Tesifón, REQUENA, Mar, HERNÁNDEZ, Antonio F. et ALARCÓN, Raquel, 2011. Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicology and Applied Pharmacology*. novembre 2011. Vol. 256, n° 3, pp. 379-385. DOI [10.1016/j.taap.2011.05.006](https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.05.006).

RAFFETTI, Elena, DONATO, Francesco, DE PALMA, Giuseppe, LEONARDI, Lucia, SILEO, Claudio et MAGONI, Michele, 2020. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and risk of dementia and Parkinson disease: A population-based cohort study in a North Italian highly polluted area. *Chemosphere*. décembre 2020. Vol. 261, pp. 127522. DOI [10.1016/j.chemosphere.2020.127522](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.127522).

RICE, D. et BARONE, S., 2000. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*. juin 2000. Vol. 108 Suppl 3, pp. 511-533. DOI [10.1289/ehp.00108s3511](https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511).

RONDEAU, Virginie, JACQMIN-GADDA, Hélène, COMMENGES, Daniel, HELMER, Catherine et DARTIGUES, Jean-François, 2009. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort. *American Journal of Epidemiology*. 15 février 2009. Vol. 169, n° 4, pp. 489-496. DOI [10.1093/aje/kwn348](https://doi.org/10.1093/aje/kwn348).

SCARMEAS, Nikolaos, ANASTASIOU, Costas A et YANNAKOULIA, Mary, 2018. Nutrition and prevention of cognitive impairment. *The Lancet Neurology*. 1 novembre 2018. Vol. 17, n° 11, pp. 1006-1015. DOI [10.1016/S1474-4422\(18\)30338-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30338-7).

SCHANTZ, Susan L., GASIOR, Donna M., POLVEREJAN, Elena, MCCAFFREY, Robert J., SWEENEY, Anne M., HUMPHREY, Harold E.B. et GARDINER, Joseph C., 2001. Impairments of Memory and Learning in Older Adults Exposed to Polychlorinated Biphenyls via Consumption of Great Lakes Fish. *Environmental Health Perspectives*. juin 2001. Vol. 109, n° 6, pp. 605. DOI [10.1289/ehp.01109605](https://doi.org/10.1289/ehp.01109605).

SIROT, V., VOLATIER, J. L., CALAMASSI-TRAN, G., DUBUISSON, C., MÉNARD, C., DUFOUR, A. et LEBLANC, J. C., 2009. Core food of the French food supply: second Total Diet Study. *Food Additives & Contaminants: Part A*. 1 mai 2009. Vol. 26, n° 5, pp. 623-639. DOI [10.1080/02652030802695506](https://doi.org/10.1080/02652030802695506).

THOMAS, Aline, BAILLET, Marion, PROUST-LIMA, Cécile, FÉART, Catherine, FOUBERT-SAMIER, Alexandra, HELMER, Catherine, CATHELIN, Gwénaëlle et SAMIERI, Cécilia, 2020. Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy, cognitive decline, and dementia risk. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. 8 octobre 2020. DOI [10.1002/alz.12195](https://doi.org/10.1002/alz.12195).

TRAORÉ, T., BÉCHAUX, C., SIROT, V. et CRÉPET, A., 2016. To which chemical mixtures is the French population exposed? Mixture identification from the second French Total Diet Study. *Food and Chemical Toxicology*. décembre 2016. Vol. 98, pp. 179-188. DOI [10.1016/j.fct.2016.10.028](https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.10.028).

TRAORÉ, T., FORHAN, A., SIROT, V., KADAWATHAGEDARA, M., HEUDE, B., HULIN, M., DE LAUZON-GUILLAIN, B., BOTTON, J., CHARLES, M.A. et CRÉPET, A., 2018. To which mixtures are French pregnant women mainly exposed? A combination of the second French total diet study with the EDEN and ELFE cohort studies. *Food and Chemical Toxicology*. janvier 2018. Vol. 111, pp. 310-328. DOI [10.1016/j.fct.2017.11.016](https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.016).

WEISS, B., 2000. Vulnerability to pesticide neurotoxicity is a lifetime issue. *Neurotoxicology*. avril 2000. Vol. 21, n° 1-2, pp. 67-73.

WEISSKOPF, Marc G., PROCTOR, Susan P., WRIGHT, Robert O., SCHWARTZ, Joel, SPIRO, Avron III, SPARROW, David, NIE, Huiling et HU, Howard, 2007. Cumulative Lead Exposure and Cognitive Performance Among Elderly Men. *Epidemiology*. janvier 2007. Vol. 18, n° 1, pp. 59-66. DOI [10.1097/01.ede.0000248237.35363.29](https://doi.org/10.1097/01.ede.0000248237.35363.29).



YEGAMBARAM, Manivannan, MANIVANNAN, Bhagyashree, BEACH, Thomas et HALDEN, Rolf, 2015. Role of Environmental Contaminants in the Etiology of Alzheimer's Disease: A Review. *Current Alzheimer Research*. 24 février 2015. Vol. 12, n° 2, pp. 116-146. DOI [10.2174/1567205012666150204121719](https://doi.org/10.2174/1567205012666150204121719).

ZAGANAS, Ioannis, KAPETANAKI, Stefania, MASTORODEMOS, Vassileios, KANAVOURAS, Konstantinos, COLOSIO, Claudio, WILKS, Martin F. et TSATSAKIS, Aristidis M., 2013. Linking pesticide exposure and dementia: What is the evidence? *Toxicology*. mai 2013. Vol. 307, pp. 3-11. DOI [10.1016/j.tox.2013.02.002](https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.02.002).

## Sitographie

OMS, 2016. La démence. In : WHO [en ligne]. Septembre 2020. [Consulté le 12 avril 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.

ANSES, 2019 - Les études de l'Alimentation Totale (EAT), février 2019. [en ligne]. [Consulté le 24 mai 2021]. Disponible à l'adresse : <https://www.anses.fr/fr/content/les-%C3%A9tudes-de-l'alimentation-totale-eat>

 	<b>Diplôme :</b> Master <b>Spécialité :</b> <b>Spécialisation / option :</b> Data science pour la biologie <b>Enseignant référent :</b> François Husson
<b>Auteur(s) :</b> Pauline DUQUENNE  <b>Date de naissance* :</b> 16/11/1999	<b>Organisme d'accueil :</b> Centre de recherche en santé publique de Bordeaux <b>Adresse :</b> 35, place Pey Berland - 33000 Bordeaux
<b>Nb pages :</b> 23 <b>Annexe(s) :</b> 0	<b>Maître de stage :</b> Cécilia SAMIERI
<b>Année de soutenance :</b> 2021	
<b>Titre français :</b> Exposition aux contaminants d'origine alimentaire et risque de démence chez le sujet âgé – Cohorte des 3 Cités – Bordeaux	
<b>Titre anglais :</b> Food contaminant exposure and dementia risk in older persons – The Three-City cohort – Bordeaux	
<b>Résumé (1600 caractères maximum) :</b> <b>Introduction :</b> La démence est la principale maladie cérébrale du vieillissement, recensant plus de 50 millions de cas aujourd'hui. Il n'existe pas de traitement à cette maladie, la prévention est alors très importante. C'est une maladie multifactorielle, avec des facteurs de risque tels que l'âge, le niveau de scolarité, mais aussi des facteurs environnementaux tels que l'IMC, la pollution, la nutrition. Cependant, une part du risque environnemental reste inconnu. Nous nous intéressons ici plus particulièrement aux expositions environnementales en lien avec la démence. En effet, le cerveau est très vulnérable aux facteurs de stress environnementaux, tels que les métaux ou les solvants. La principale source d'exposition à ces contaminants est l'alimentation. Nous y sommes alors tous exposés, de façon quotidienne, à faible dose. <b>Méthodes :</b> En croisant les données alimentaires issues d'une enquête nutritionnelle de la cohorte des 3-Cités (1322 individus suivis pour la démence) et les données de l'ANSES (teneur en contaminants dans les aliments) nous obtenons une base d'apports individuels pour 1322 individus et 281 contaminants. Nous sommes en présence de données de survie (15 ans de suivi) et utilisons les modèles de Cox afin d'étudier l'association des apports en contaminants avec le risque de démence. Des facteurs de confusion identifiés dans la littérature sont pris en considération, et les p-valeurs sont corrigées à l'aide de la méthode du False Discovery Rate. <b>Résultats/Conclusion :</b> Les apports en dioxines ont été associés à un risque plus élevé de démence (p-valeur : 0.02, RR = 1.09 [1.01-1.16]), cependant celle-ci ne résiste pas à la correction pour les tests multiples (p-valeur corrigée : 0.20). Ce résultat est tout de même cohérent avec les hypothèses biologiques et les études épidémiologiques. Il sera à confirmer dans d'autres études.	
<b>Abstract (1600 caractères maximum) :</b> <b>Introduction :</b> Dementia is the leading brain disease of aging, with more than 50 million cases today. There is no treatment for this disease, so prevention is very important. It is a multifactorial disease, with risk factors such as age or low education level, also environmental factors such as BMI, pollution, nutrition. However, a part of environmental risk remains unknown. We are particularly interested in environmental exposures related to dementia. The brain is highly vulnerable to environmental stressors, such as metals or solvents. The main source of exposure to these contaminants is food. We are all exposed to it, everyday, in low doses. <b>Methods :</b> By crossing dietary data from the Three-City cohort nutritional survey (1322 individuals followed for dementia) and ANSES data (contaminants in food) We obtain a base of individual intakes for 1322 individuals and 281 contaminants. We have survival data (15 years of follow-up) and use Cox models to study the association of contaminant intakes with the risk of dementia. Confounding factors identified in the literature are considered, and p-values are corrected using the False Discovery Rate method. <b>Results/Conclusion:</b> Dioxin intakes have been associated with a higher risk of dementia (p-value: 0.02, RR = 1.09 [1.01-1.16]), however it does not withstand correction for multiple tests (p-value corrected: 0.20). This result is still consistent with biological assumptions and epidemiological studies. It has to be confirmed in other studies.	
<b>Mots-clés :</b> démence, contaminant alimentaire, cognition, cohorte des 3-Cités	
<b>Key Words:</b> dementia, food contaminant, cognition, Three-City cohort	

\* Élément qui permet d'enregistrer les notices auteurs dans le catalogue des bibliothèques universitaires