

SANTÉ
ENVIRONNEMENT
TRAVAIL

SEPTEMBRE 2021

ÉTUDES ET ENQUÊTES

EFFETS À COURT ET LONG TERME
DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE
EXTÉRIEURE SUR LES TROUBLES
NEUROLOGIQUES ET MENTAUX :
OPPORTUNITÉ POUR LA RÉALISATION
D'UNE ÉVALUATION QUANTITATIVE
D'IMPACT SUR LA SANTÉ

Résumé

Effets à court et long terme de la pollution atmosphérique extérieure sur les troubles neurologiques et mentaux : opportunité pour la réalisation d'une évaluation quantitative d'impact sur la santé

Introduction : Un nombre croissant d'études épidémiologiques analysent le lien entre l'exposition à la pollution atmosphérique extérieure et les troubles neurologiques. L'objectif de cette étude est de mettre à jour les connaissances sur le sujet et envisager la faisabilité d'une évaluation quantitative d'impact sur la santé (EQIS) en France.

Méthode : Une recherche dans la base de données PubMed a été entreprise de janvier 2000 à décembre 2019 associant les impacts à court et long terme des PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, NO_x et de l'O₃ avec les troubles mentaux ou comportementaux et les maladies du système nerveux, selon la classification internationale des maladies (CIM-10). Il s'agissait de recueillir pour chaque couple pathologie - polluant, la méta-analyse et/ou la revue de littérature la plus récente ainsi que les études individuelles ultérieures et de les classer selon le niveau de preuve. Les relations concentration-risque (ou risques relatifs) les plus pertinentes ont été sélectionnées et les données d'incidence ou de prévalence disponibles en France ont été recherchées pour permettre la réalisation d'une éventuelle EQIS.

Résultats : Concernant l'exposition à long terme aux PM_{2,5}, les études rapportent des relations concentration risque les plus robustes pour les troubles du spectre autistique (TSA) (RR : 1,68 (IC 95% : 1,20 ; 2,34)) chez les enfants depuis la période périnatale jusqu'à 8 ans ainsi que pour une exposition prénatale (RR : 1,06 (IC 95% : 1,01 ; 1,11), les troubles dépressifs (RR : 1,12 (IC 95% : 0,97 ; 1,29)), la démence (RR : 3,26 (IC 95% : 1,20 ; 5,31)) chez les adultes de plus de 50 ans et la maladie de Parkinson (RR : 1,06 (IC 95% : 0,99 ; 1,14)) chez les adultes de plus de 40 ans.

En France, les indicateurs de santé pertinents et disponibles à ce jour dans la base de données du Système national des données de santé (SNDS) sont la prévalence des TSA et l'incidence de la maladie de Parkinson.

Discussion : Après l'examen de la littérature et des indicateurs disponibles en France, une étude de faisabilité d'EQIS peut être envisagée pour le couple exposition à long terme aux PM_{2,5} et prévalence des TSA, et incidence de maladie de Parkinson. Ces recommandations seront revues dans le cadre du programme de surveillance Air et Santé de Santé publique France à mesure de l'évolution des connaissances et de la disponibilité des indicateurs de santé en France. Cependant, il est important de noter que les preuves issues de la littérature et la disponibilité des données pour la France concernant une relation entre troubles neurologiques et exposition à la pollution de l'air ne sont pas au même niveau que la relation entre les pathologies cardiovasculaires ou respiratoires et l'exposition à la pollution de l'air.

MOTS CLÉS : TROUBLES NEUROLOGIQUES, POLLUTION DE L'AIR, PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂, NO_x, O₃, ÉVALUATION QUANTITATIVE DES IMPACTS SANITAIRES, EQIS, TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE, TROUBLE DÉFICIT DE L'ATTENTION AVEC OU SANS HYPERACTIVITÉ, DÉMENCE, ALZHEIMER, PARKINSON, DÉPRESSION, SUICIDE

Citation suggérée : Durou A. Effets à court et long terme de la pollution atmosphérique extérieure sur les troubles neurologiques : opportunité pour la réalisation d'une évaluation quantitative d'impact sanitaire. Saint-Maurice : Santé publique France, 2021. 48 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

ISSN : 2534-6539 - ISBN-NET : 979-10-289-0732-7 - RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE — DÉPÔT LÉGAL : SEPTEMBRE 2021

Abstract

Short and long term effects of outdoor air pollution on neurological and mental disorders: opportunity for carrying out a quantitative health impact assessment

Introduction: A growing number of epidemiological studies are examining the link between exposure to outdoor air pollution and neurological disorders. The aim of this study is to update knowledge on the subject and to consider the feasibility of a quantitative health impact assessment in France.

Methods: We performed a search in PubMed database from January 2000 to December 2019 associating short and long term impacts of PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂, NO_x and O₃ with mental or behavioral disorders and diseases of the nervous system, according to the International Classification of Disease (ICD-10). For each pathology-pollutant pair, the most recent meta-analysis and/or literature review as well as subsequent individual studies were collected and classified according to the level of evidence. We then selected the most relevant concentration-response function – CRF (or relative risks) and sought which incidence or prevalence data are available in France to allow the implementation of an EQIS.

Results: Concerning long-term exposure to PM_{2.5}, studies report more robust CRF for autism spectrum disorders (ASD) (RR: 1.68 (95% CI: 1.20, 2.34)) in children from birth to 8 years of age and for prenatal exposure (RR : 1.06 (95% CI: 1.01, 1.11)), depressive disorders (RR: 1.12 (95% CI: 0.97, 1.29)), dementia (RR: 3.26 (95% CI: 1.20, 5.31)) in adults over 50 years of age and Parkinson's disease (RR: 1.06 (95% CI: 0.99, 1.14)) in adults over 40 years of age. In France, to date, relevant health indicators available in the National Health Data System (SNDS) are available for the prevalence of ASD and the incidence of Parkinson's disease.

Discussion: After reviewing the literature and indicators available in France, a feasibility study for an HIA may be conducted for long-term exposure to PM_{2.5} and prevalence of ASD, and incidence of Parkinson's disease. These recommendations will be reviewed as part of the Air and Health Surveillance Program of Santé publique France (the French national public health agency) as knowledge evolves and health indicators become available in France. However, it is important to note that the evidence from the literature and the data availability for France concerning a relationship between neurological disorders and exposure to air pollution is not at the same level of evidence as the relationship between cardiovascular or respiratory pathologies and exposure to air pollution.

KEY WORDS: NEUROLOGICAL DISORDERS, AIR POLLUTION, PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂, NO_x, O₃, QUANTITATIVE HEALTH IMPACT ASSESSMENT, AUTISTIC SPECTRUM DISORDER, ATTENTION DEFICIT AND HYPERACTIVITY DISORDER, DEMENTIA, ALZHEIMER, PARKINSON, DEPRESSION, SUICIDE

Participation à cette étude et à la rédaction du rapport

Amélie Durou, direction santé environnement travail, Santé publique France

Remerciements pour leur contribution

Sylvia Medina, direction santé environnement travail, Santé publique France

Guillaume Boulanger, direction santé environnement travail, Santé publique France

Edwige Bertrand, direction scientifique et internationale, Santé publique France

Frédéric Moisan, direction santé environnement travail, Santé publique France

Christine Chan-Chee, direction santé environnement travail, Santé publique France

Vérène Wagner, direction appui, traitement et analyses de données, Santé publique France

Imane Khireddine, direction des maladies non transmissibles et traumatismes, Santé publique France, chargée de la relecture du rapport

Alexis Elbaz, direction santé environnement travail, Santé publique France, chargé de la relecture du rapport

Bénédicte Jacquemin, Institut national de la santé et de la recherche médicale, chargé de la relecture du rapport

Acronymes et sigles

| | |
|-------------------------|--|
| ACS | Aide à la complémentaire santé |
| ADN | Acide désoxyribonucléique |
| ALD | Affections longue durée |
| ApoE | Allèle E4 de l'apolipoprotéine E |
| ATMP | Accidents du travail et maladies professionnelles |
| BHE | Barrière hématoencéphalique |
| CépiDC | Centre d'épidémiologie des causes médicales de décès |
| CIM10 | Classification internationale des maladies - 10 ^e révision |
| CMU-C | Couverture maladie universelle complémentaire |
| Cnam | Caisse nationale de l'assurance maladie |
| CNSA | Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie |
| DRO | Dérivés réactifs de l'oxygène |
| EQIS | Évaluation quantitative d'impact sanitaire |
| IMC | Indice de masse corporelle |
| Inserm | Institut national de la santé et de la recherche médicale |
| MAAD | Maladie d'Alzheimer et autres démences |
| MCO | Médecine chirurgie et obstétrique |
| MET | Récepteur membranaire à activité tyrosine kinase |
| NO₂ | Dioxyde d'azote |
| NO_x | Oxydes d'azote |
| O₃ | Ozone |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| PHE | <i>Public Health England</i> |
| PM_{2.5} | Particules fines de diamètre aérodynamique moyen ou inférieur à 2,5 µm |
| PM₁₀ | Particules fines de diamètre aérodynamique moyen ou inférieur à 10 µm |
| PPB | Partie par milliard (<i>Parts per billion</i>) |
| RR | Risque relatif |
| SNC | Système nerveux central |
| SNDS | Système national de données de santé |
| Sniiram | Système national d'information interrégimes de l'assurance maladie |
| SSE | Statut socio-économique |
| TSA | Trouble du spectre autistique |
| TDAH | Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 7 |
| MÉTHODE | 8 |
| 1. Pertinence des indicateurs pour la surveillance en santé publique | 8 |
| 1.1 Recherche documentaire | 8 |
| 1.2 Niveau de preuve et opportunité pour la réalisation de l'EQIS | 9 |
| 1.3 Indicateurs d'exposition | 9 |
| 1.4 Effets à court et long terme | 9 |
| 1.5 Indicateurs de santé des troubles neurologiques et mentaux | 10 |
| 2. Faisabilité d'une évaluation quantitative d'impact sur la santé (EQIS) en France | 10 |
| RÉSULTATS | 11 |
| 1. Revue des études épidémiologiques | 11 |
| 2. Pertinence pour la surveillance en santé publique..... | 13 |
| 2.1 Niveau de preuve | 13 |
| 2.2 Analyse de la littérature..... | 14 |
| 2.3 Sélection des indicateurs de santé et risques relatifs | 25 |
| 3. Disponibilité des données en France (SNDS)..... | 28 |
| Pour les troubles du spectre autistique (TSA)..... | 29 |
| Pour la maladie d'Alzheimer et autres démences (MAAD)..... | 29 |
| Pour la maladie de Parkinson | 29 |
| Pour les troubles dépressifs | 30 |
| CONCLUSION | 31 |
| Bibliographie | 32 |
| ANNEXE | 38 |
| Annexe 1. Études épidémiologiques sur le lien entre la pollution de l'air et les troubles neurologiques et mentaux, indicateurs de santé et risque relatifs présentés pour une augmentation de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ | 38 |
| Annexe 2. Grille de calcul du score de qualité des études sélectionnées | 47 |
| Annexe 3. Données de conversion pour l'ozone et le dioxyde d'azote selon l'Organisation mondiale de la santé, en part par milliards (ppb) en microgrammes par mètres cube ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)..... | 48 |

INTRODUCTION

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 4,2 millions de personnes meurent prématurément chaque année dans le monde des suites d'une exposition à l'air extérieur pollué [1]. Une exposition à long terme à des particules fines ($PM_{2.5}$) augmente le risque de développer des maladies cardiovasculaires et respiratoires et a d'importantes répercussions sur la mortalité. Ces particules peuvent également avoir des effets sur l'incidence du cancer du poumon [2] et le diabète de type 2 [3]. En 2015, les troubles neurologiques pourraient être à l'origine d'environ 250 millions (10,2%) d'années de vie corrigée sur l'incapacité (AVCI ou *DALYs, global disability-adjusted life-years*), et de plus de 9 millions (16,8%) de décès dans le monde. La majeure partie de cette augmentation est liée au vieillissement de la population et à la croissance démographique [4]. Cependant la pollution de l'air pourrait également contribuer au développement ou à l'exacerbation de ces maladies. En effet, les études concernant les effets des $PM_{2.5}$ sur le système nerveux central (SNC) émergent dans la littérature, les $PM_{2.5}$ pénètrent dans le corps humain par diverses voies et auraient des impacts sur le SNC [5]. Les $PM_{2.5}$ peuvent détruire l'intégralité de la barrière hématoencéphalique (BHE) ou pénétrer par le nerf olfactif dans le cerveau. Ces particules peuvent également pénétrer par le tractus gastro-intestinal, entraînant des déséquilibres qui affectent les maladies du SNC.

Cette revue de la littérature vise à explorer et à synthétiser les données épidémiologiques traitant de l'association entre les troubles neurologiques et mentaux et l'exposition à court et à long terme aux particules (PM_{10} et $PM_{2.5}$), au dioxyde d'azote (NO_2), aux oxydes d'azote (NO_x) et à l'ozone (O_3) avec une attention particulière pour les études conduites en Europe ou en Amérique du Nord pour se rapprocher de conditions d'exposition analogues à celles de la population française. Pour ce faire, nous avons identifié les méta-analyses et les revues de la littérature les plus récentes pour chaque classe de pathologies ainsi que les relations concentration-risque (ou risques relatifs) les plus pertinentes sur la base de cette analyse documentaire. Enfin, les indicateurs de santé et de pollution pertinents et disponibles ont été investigués afin d'examiner la faisabilité d'une évaluation quantitative d'impact sur la santé (EQIS) en France.

MÉTHODE

1. Pertinence des indicateurs pour la surveillance en santé publique

Afin d'identifier les risques relatifs pertinents pour étudier les effets de la pollution de l'air extérieur sur les troubles neurologiques et mentaux dans le but de réaliser une évaluation quantitative d'impact sanitaire (EQIS), nous avons d'abord examiné les méta-analyses et les revues de littérature les plus récentes et pertinentes, ainsi que les études individuelles ultérieures pour compléter les résultats.

1.1 Recherche documentaire

Une recherche documentaire dans la base de données PubMed (*US National Library of Medicine*) a été effectuée pour identifier et sélectionner les articles susceptibles d'être inclus dans notre revue. Les articles pertinents ont été identifiés à l'aide d'une équation de recherche élaborée avec un professionnel de la recherche et de l'information documentaire de Santé publique France. Les mots clés utilisés dans le titre ou le résumé des articles relatifs aux troubles neurologiques étaient les suivants : *neurodegenerative diseases, nervous system diseases, neurocognitive disorders, neurodevelopmental disorders, behavioral symptoms, neurodegenerative, neurodegeneration, neurodevelopment*, nervous system, neurologic*, neurobehavioral, neuropathies, neuropathy, neurocognit*, parkinson, Creutzfeldt Jakob, Alzheimer, Huntington disease, Pick disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis, brain, cognition, cognitive, neuroinflammation, dementia, memory, autism, ADHD, suicide, depressi**. De plus, nous avons utilisé pour l'exposition à la pollution de l'air les mots clés suivants dans le titre et le résumé : *air pollution, air pollutants, ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide, benzene, air quality, ambient air, air emission*, air contamin*, atmospheric contamin*, atmospheric pollut*, PM2,5, PM 2,5, PM2.5, PM 2.5, PM 10, PM10, PM coarse, vehicle emission*, nitrogen dioxides, NO2, sulphur dioxide, SO2, black carbon*.

Nous avons exclu toutes les études concernant les animaux, la biologie, le tabagisme, le travail, la pollution de l'air intérieur et les études individuelles hors pays occidentaux. La recherche documentaire a couvert une période allant du 1^{er} janvier 2000 à décembre 2019. Nous avons inclus toutes les études explorant l'effet d'un ou plusieurs des polluants mentionnés avec une ou plusieurs des maladies retenues, publiées en anglais. Les articles ont été sélectionnés en fonction de leur titre, leur résumé et du texte entier (lorsque nécessaire) en séparant les études épidémiologiques individuelles d'un côté, des revues de la littérature et méta-analyses de l'autre.

Le tableau en annexe 1 présente les informations issues des dernières méta-analyses ou revues de littérature éligibles pour chaque type de trouble, et le cas échéant, les articles individuels robustes postérieurs à la méta-analyse ou revue de littérature. Le tableau est présenté selon les paramètres suivants : conception de l'étude, pays, année et population, indicateur de santé et d'exposition, estimation des associations, facteurs d'ajustement et score de qualité attribué. Nous avons construit un score de qualité qui permet de trier et de sélectionner les articles en fonction de leur robustesse et de leur pertinence scientifique, à partir de la méthode retenue par le rapport du *Public Health England* de 2018 [6]. De plus, un score de qualité a été défini à partir d'une grille développée par des agents de Santé publique France et actualisé par une recherche de la littérature [7, 8]. Le score d'une étude peut varier de 0 à 16, il est présenté dans le tableau en annexe 2.

1.2 Niveau de preuve et opportunité pour la réalisation de l'EQIS

L'établissement d'un lien de causalité entre l'exposition au facteur de risque et l'événement de santé répond à une démarche complexe d'expertise. Dans le cadre de ce rapport, une évaluation narrative et simplifiée a été conduite en s'appuyant sur les critères de Bradford Hill sur l'hypothèse de causalité : la plausibilité biologique, la relation dose-effet (une plus large dose mène à un plus large effet), la relation temporelle (la cause précède l'effet), la stabilité de l'association (sa répétition dans le temps et l'espace), la force de l'association (plus l'ampleur des effets liés à l'association sont larges, plus un lien causal est probable) [9].

Chaque publication analysée a ainsi été répartie en trois classes de niveau de preuve :

- 1 : Niveau de preuve plus solide : associations positives et significatives d'une méta-analyse récente et robuste ;
- 2 : Niveau de preuve modéré : associations positives d'une méta-analyse ou revue de la littérature (et/ou d'études individuelles), significatives ou non ;
- 3 : Niveau de preuve faible : pas d'association issue de méta-analyses ou revue de la littérature (et/ou d'études individuelles). La cotation est indiquée en annexe 1 pour chaque méta-analyse ou revue de littérature analysée.

À la suite d'une part de cette revue de la littérature et de l'évaluation globale du niveau de preuve pour les couples polluants-effets étudiés, et d'autre part à la disponibilité des indicateurs de santé dans le SNDS, ces mêmes couples ont été classés en deux catégories conformément aux préconisations du guide pour la réalisation d'une EQIS de Santé publique France [10] :

- Groupe A : couples polluants-effets pour lesquels le niveau d'incertitude sur la transposabilité du risque est faible et pour lesquels on dispose de suffisamment de données pour permettre une quantification fiable des effets ;
- Groupe B : couples polluants-effets pour lesquels il y a plus d'incertitude ou pour lesquels la disponibilité des données pour quantifier les effets n'est pas forcément garantie.

1.3 Indicateurs d'exposition

Afin d'assurer une comparaison pertinente entre les études, nous avons converti les différentes unités d'incrément de niveaux de polluants en $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en utilisant les facteurs de conversion de l'OMS pour les études impliquant une concentration de NO_2 ou d'ozone en ppb (partie par milliard) (annexe 3). Par la suite, nous avons recalculé les risques relatifs (RR) pour une augmentation de polluants de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ avec la formule suivante :

$$\text{RR}_{\text{new}} = \exp((\Delta_{\text{new}}/\Delta_{\text{old}}) * \ln \text{RR}_{\text{old}})$$

RR_{new} = risque relatif calculé pour une augmentation du risque de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$

Δ_{new} = $10\mu\text{g}/\text{m}^3$

Δ_{old} = ancien incrément

RR_{old} = risque relatif calculé avec l'ancien incrément

1.4 Effets à court et long terme

L'exposition à long terme est définie comme la concentration moyenne d'un ou plusieurs polluants sur une longue période, par exemple la concentration moyenne annuelle, avec un effet sur la prévalence ou l'incidence d'une maladie sur une période donnée. D'autre part, l'exposition à court terme est la concentration d'un ou plusieurs polluants sur une courte

période, par exemple la concentration moyenne journalière avec un effet sur les hospitalisations et/ou passages aux urgences.

1.5 Indicateurs de santé des troubles neurologiques et mentaux

La dixième révision de la Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) de l'OMS a classé les troubles mentaux et comportementaux dans le cinquième chapitre (F00-F99). Par ailleurs, les maladies du système nerveux sont classées dans le chapitre VI « Troubles extrapyramidaux et moteurs », notamment la maladie de Parkinson. Nous n'avons pas pris en compte les accidents cardiovasculaires dans notre recherche car ce sont des maladies cérébro-vasculaires classées dans le chapitre IX des maladies de l'appareil circulatoire de la CIM-10.

Les maladies neurologiques retenues dans notre étude ont été classées en trois catégories à partir de la CIM-10, chacune comportant plusieurs sous-catégories :

- troubles neurodéveloppementaux de l'enfant : troubles du spectre autistique (TSA) et trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ;
- maladies neurodégénératives : démence, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson et déficience/niveau cognitif ;
- autres : troubles dépressifs, suicide.

2. Faisabilité d'une évaluation quantitative d'impact sur la santé (EQIS) en France

Conformément aux recommandations du programme de surveillance Air et Santé de Santé publique France, après avoir passé en revue la littérature, nous avons adopté le principe du choix de risques relatifs (RR) à court et long terme qui soient les plus robustes possibles et pertinents pour la population française. Nous avons privilégié les méta-analyses européennes ou nord-américaines pour se rapprocher de conditions d'exposition analogues à celles de la population française. C'est pourquoi, les indicateurs pour la surveillance des effets de la pollution de l'air sur la santé et les RR pour chaque pathologie et pour chaque type de polluant pour la réalisation d'une EQIS ont été choisis parmi les RR bénéficiant d'un score d'évidence de 1 (cf. 1.2. Niveaux de preuve). Les méta-analyses occidentales les plus robustes, incluant autant que possible des études européennes et françaises, ont ainsi été privilégiées.

Concernant la disponibilité des indicateurs de santé en France, nous avons consulté les experts de Santé publique France et la base de données du Système national des données de santé (SNDS).

RÉSULTATS

1. Revue des études épidémiologiques

Comme le montre la figure 1, 2 143 articles excluant les doublons ont été identifiés à partir de notre recherche PubMed. Nous avons exclu les 69 études individuelles mentionnées dans les 57 méta-analyses ou revues de littérature identifiées. Aussi, nous avons exclu tous les articles étudiant d'autres indicateurs d'exposition que les polluants identifiés dans la méthode, d'autres indicateurs de santé que les troubles et pathologies neurologiques et mentaux identifiés, les études conduites majoritairement dans des pays non-occidentaux, les études toxicologiques, les études sur animaux et les articles hors sujet. Au total, nous avons retenu 27 articles épidémiologiques dont 10 études originales ultérieures aux 18 méta-analyses et revues de littérature retenues.

Dans notre revue, la majorité des études analysaient les effets à long terme de l'exposition à la pollution atmosphérique. Cette revue inclut :

- Treize méta-analyses récentes portant sur les troubles du spectre autistique (TSA), le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), la démence, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les troubles dépressifs et le suicide ;
- Cinq revues de littérature étudiant le lien entre la pollution de l'air et le risque de TSA, de TDAH, de troubles dépressifs et de suicide ;
- en ce qui concerne les études individuelles (autres que celles mentionnées dans les méta-analyses ou revues de littérature), nous avons sélectionné sept études de cohortes de population, deux études écologiques longitudinales et une étude cas-témoin. Nous nous sommes concentrés sur les études occidentales lorsque c'était possible.

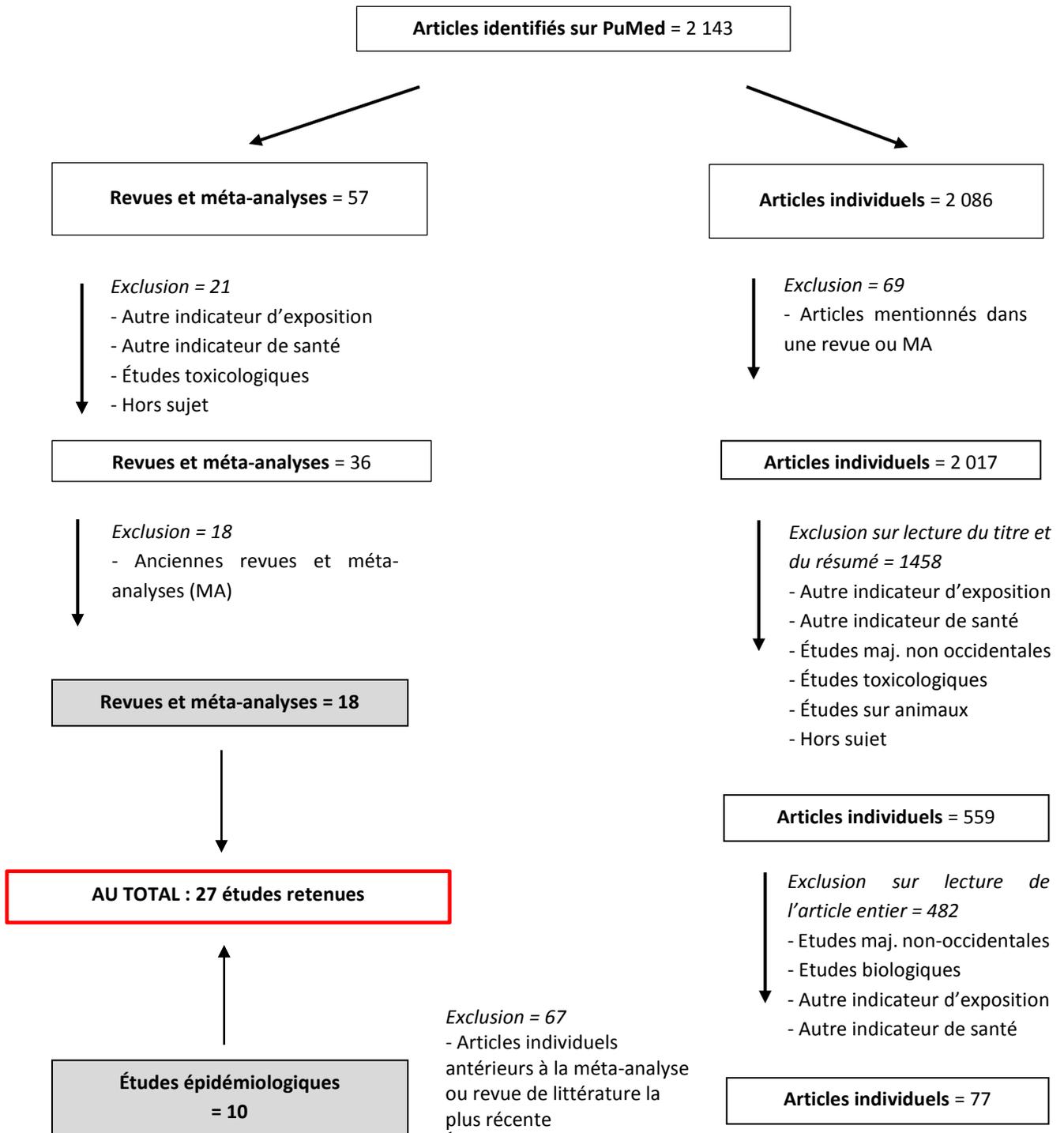
Cette revue de littérature a pour but de balayer les études disponibles depuis l'année 2000 jusqu'à décembre 2019 en sélectionnant la méta-analyse ou la revue de littérature la plus robuste et récente pour une pathologie et un polluant donné, ainsi que les études individuelles ultérieures. Par conséquent, lorsque la méta-analyse ou revue de littérature sélectionnée n'était pas exhaustive quant au recueil des études individuelles, cela entraînait un manque d'exhaustivité dans notre propre revue de littérature.

Aussi, il y a le problème de la définition des pathologies qui variaient entre les études. En raison du nombre limité d'études, nous ne pouvions pas nous permettre de catégoriser les définitions et de ne garder que certaines études avec une définition homogène. Par exemple, Forns *et al.* (2018) ont évalué l'association entre l'exposition à la pollution de l'air pendant la grossesse et les symptômes du trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité chez l'enfant dans huit études de cohorte de populations européennes naissance/enfant (ESCAPE) [11]. Pour ce faire, différents questionnaires étaient appliqués aux différentes cohortes de populations, tandis que deux autres études individuelles se sont basées sur le diagnostic à partir des critères des codes CIM et du DSM-IV [12, 13].

Nous avons restreint la recherche documentaire de notre revue de littérature aux pathologies incluses dans une méta-analyse ou revue de littérature, excluant ainsi les troubles neurologiques présents uniquement dans des études individuelles comme la migraine, la crise épileptique, la sclérose en plaques ou la sclérose latérale amyotrophique. Nos conclusions ne portent donc pas sur tout le spectre des troubles neurologiques.

I FIGURE 1 I

Sélection des articles dans la recherche documentaire sur le risque de troubles neurologiques en lien avec la pollution atmosphérique



2. Pertinence pour la surveillance en santé publique

2.1 Niveau de preuve

L'hypothèse la plus souvent citée dans la littérature suggère que les troubles mentaux en lien avec la pollution peuvent apparaître en raison du stress oxydatif induit par les polluants de l'air, bien que le mécanisme reste à clarifier [14].

La neuroinflammation, c'est-à-dire l'élévation des cytokines et des dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) dans le cerveau, est un dénominateur commun des maladies neurodégénératives dont la pollution de l'air peut-être à l'origine. En effet, l'activation des microglies dans le système nerveux central peut entraîner des dommages inflammatoires et neurologiques [5]. Les PM_{2.5} réduiront le niveau de méthylation de l'ADN et affecteront l'épigénétique. Les microglies, macrophages du système nerveux central et principales défenses immunitaires actives, sont une source importante de cytokines et de DRO dans le cerveau et ont été impliquées dans la progression des maladies neurodégénératives qui peuvent être affectées par la pollution atmosphérique urbaine. Des études expérimentales ont montré que les PM_{2.5}, ainsi que les composés absorbés à leur surface, provoquent des arrêts du cycle cellulaire et l'apoptose des neurones : une forme de mort cellulaire programmée. À partir de tests sur des cellules humaines, Wei *et al.* (2017) ont révélé que la neurotoxicité oxydative due au stress oxydatif et l'hydroxyméthylation anormale de l'ADN jouent un rôle dans les mécanismes de la pathologie neuronale des PM_{2.5} [15]. D'autres études ont révélé l'activation de la microglie des cellules immunitaires du cerveau chez les patients dépressifs avec une plus grande ampleur chez les personnes qui se sont suicidées, ce qui indique un rôle de la neuroinflammation dans la pathogénie de la dépression. D'autre part, une étude quasi expérimentale sur des sujets sains lors de la mise en place de mesures drastiques de réduction de la pollution à Pékin en 2008 a montré que le niveau de pollution aux particules fines et à l'ozone était fortement corrélé à celui des marqueurs inflammatoires plasmatiques, avant, pendant et après les Jeux Olympiques [16]. De même, à Mexico, l'augmentation de marqueurs inflammatoires (IL-6, IL-2 et MIF, *Macrophage Inhibition Factor*) a été mesurée dans le liquide céphalo-rachidien d'enfants exposés à des niveaux extrêmement élevés de pollution, en comparaison avec les enfants vivant dans des villes moins exposées [17].

TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE

La pollution atmosphérique est désormais suggérée comme un facteur de risque émergent pour les maladies neurologiques. Les facteurs de confusion liés au statut socio-économique (SSE) et au lieu de résidence pourraient être liés au nombre de cas d'enfants atteints de TSA et à d'autres facteurs de risques potentiels de TSA, et il peut être difficile de les éliminer [18]. Au moins deux études récentes ont cependant observé des associations spécifiques au troisième trimestre de la grossesse, avec des associations nulles pour le premier trimestre lorsque les deux ont été estimées simultanément. Cette spécificité des résultats en fonction de la fenêtre d'exposition constitue une nouvelle contribution importante et implique que la confusion non contrôlée par des expositions qui ne varient pas au cours de la période examinée (le SSE et les facteurs liés à la résidence) ne peut pas expliquer l'estimation observée avec l'exposition du troisième trimestre. Ainsi, bien que des questions subsistent quant à savoir quelle composante spécifique de la pollution atmosphérique est la plus pertinente, les preuves globales d'une association causale entre l'exposition à la pollution atmosphérique et le risque de TSA sont de plus en plus convaincantes [18]. D'autre part, des chercheurs ont observé que les mères exposées à des niveaux plus élevés de pollution atmosphérique au cours du premier trimestre de la grossesse et qui ont déclaré une faible consommation d'acide folique pendant le premier mois de grossesse étaient plus exposées à un risque de TSA chez leur bébé [19].

MALADIE DE PARKINSON

Plusieurs études proposent une association entre l'exposition à long terme à la pollution de l'air et le risque de maladie de Parkinson chez les personnes de 40 ans et plus. Kasdagli *et al.* 2019 ont montré qu'il y pouvait y avoir des associations avec l'exposition à long terme aux PM_{2.5}, PM₁₀ et à l'O₃. Comme ces associations restent à valider, les effets des particules peuvent être attribués à une pénétration différentielle dans les voies respiratoires en fonction de leur taille, mais aussi à des compositions chimiques différentes [20]. Cette exposition potentielle est aussi soutenue par l'étude de Lee *et al.*, qui montrent qu'une exposition à court terme aux PM_{2.5} a été associée de manière significative à l'aggravation de la maladie de Parkinson. Comme nous l'avons évoqué, il existerait une relation entre l'exposition à des polluants atmosphériques et la neuroinflammation et les réponses immunitaires innées. Une étude réalisée dans la ville de Mexico a observé que ce mécanisme se déroulait dans des zones précises et cruciales du cerveau chez les enfants et les jeunes adultes, et pourrait avoir un rôle crucial pour la maladie de Parkinson [21]. Par ailleurs, comme nous l'avons mentionné, le tabagisme aurait un rôle protecteur dans l'apparition de la maladie de Parkinson. Le mécanisme de l'effet protecteur du tabagisme est attribué au rôle des récepteurs de la nicotine, plusieurs études ont montré que la nicotine réduisait l'effet des agressions toxiques et protégeait contre les dommages nigrostriés chez des singes, rat et souris ayant Parkinson [22-24]. Cependant, il pourrait y avoir d'autres facteurs, en plus de la nicotine, qui influencent l'effet protecteur de la fumée sur l'incidence de la maladie de Parkinson. En prenant en compte cela, il est possible que le tabagisme agisse comme un modificateur d'effet dans l'association avec l'exposition à la pollution atmosphérique, masquant les faibles effets que les expositions environnementales sont censées avoir sur la morbidité [20]. En effet, Kasdagli et ses collaborateurs ont constaté des effets plus importants des PM_{2.5} et des PM₁₀ chez les non-fumeurs, à partir du peu d'études qui donnent cette information.

2.2 Analyse de la littérature

Au total, notre revue de littérature a retenu 13 méta-analyses, cinq revues de littérature et 10 études individuelles ultérieures, qui étudient l'effet de l'exposition à court et long terme des PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂, NO_x et de l'ozone sur le risque de maladies neurodéveloppementales, neurodégénératives et le risque de trouble dépressif et de tentative de suicide ou de suicide. Les études sélectionnées pour notre recherche avaient un score de qualité allant de 9 à 16 sur 16 et utilisaient des méthodes connues d'estimation de l'exposition à la pollution de l'air (ex : *Land Use Regression model*, modèle de dispersion, satellite, densité et proximité au trafic routier). Les analyses statistiques des études individuelles étaient détaillées et pertinentes, et souvent le modèle était ajusté sur plusieurs facteurs potentiels de confusion ou de modification dont l'âge, le sexe, la consommation de tabac, d'alcool et/ou le statut socio-économique, l'activité physique, l'indice de masse corporelle etc.

Nous présentons les résultats de notre recherche documentaire pour chaque trouble neurologique pour une augmentation de 10 µg/m³ pour chaque indicateur de pollution identifié (voir tableau annexe 1).

2.2.1 Troubles neurodéveloppementaux

2.2.1.1 Troubles du spectre autistique (TSA)

La Classification internationale des maladies - 10^e révision (CIM10) définit les TSA comme « un syndrome neurodéveloppemental qui se traduit par des déficits de réciprocité et de communication sociales et des comportements répétitifs » dans le chapitre V : Troubles mentaux et comportementaux (codes CIM10 : F84.0, F84.1 et F84.5) [25]. Cela inclut les troubles désintégratifs de l'enfance, le syndrome d'Asperger et le trouble envahissant du développement.

RÉSULTATS DES MÉTA-ANALYSES

Long terme

Pour étudier l'association entre l'exposition aux PM_{2.5} et la prévalence des TSA, la méta-analyse de Fu *et al.* (2019) [26], basée sur six études épidémiologiques robustes (une étude européenne et cinq études nord-américaines) réalisées de 2013 à 2018 a constaté une augmentation de risque de 1,68 (IC 95% : 1,20 ; 2,34) chez les enfants à partir de la période périnatale jusqu'à 8 ans pour une augmentation de 10 µg/m³.

Expositions prénatale et postnatale

Une méta-analyse récente observe une association positive entre l'exposition maternelle aux PM_{2.5}, une faible évidence pour le NO₂, et presque pas d'évidence pour l'exposition aux PM₁₀ et à l'ozone [27]. Concernant l'exposition prénatale aux PM_{2.5} et la prévalence de TSA, ils ont calculé un méta-risque de 1,06 (IC 95% : 1,01 ; 1,11) à partir de neuf études (dont deux études européennes et sept études nord-américaines) et un méta-risque de 1,02 (IC 95% : 1,00 ; 1,05) pour l'exposition au NO₂ à partir de sept études (dont deux européennes, quatre nord-américaines et une israélienne).

RÉSULTATS DE REVUES DE LITTÉRATURE

Long terme

Dans la revue de littérature de Zhao *et al.* (2018), cinq études individuelles menées auprès de la même population dans le cadre du programme *Childhood Autism Risks from Genetics and Environment* en Californie, ne montrent aucune évidence entre l'exposition à l'ozone et le risque de TSA [19, 28-32]. En revanche, il y aurait des modifications d'association par l'apport d'acide folique et par génotype [19]. Les enfants de mères exposées à de fortes concentrations d'ozone durant le premier trimestre de la grossesse et qui ont déclaré un faible apport en acide folique présentaient un risque plus élevé de développer un TSA comparé aux enfants des mères qui étaient exposés à des niveaux inférieurs d'ozone et qui déclaraient un fort apport en acide folique. Selon l'étude de Kim *et al.* (2017), il y aurait une interaction gène-environnement entre l'ozone et l'autisme, c'est-à-dire que l'exposition à l'ozone pourrait augmenter le risque d'autisme chez les enfants dont l'ADN présente un taux élevé de changements dans le nombre de copies d'un gène [31].

La revue de littérature de Fordyce *et al.* (2018) s'intéresse aux effets de l'exposition aux PM_{2.5} et PM₁₀ sur le risque de TSA [33]. Les auteurs ont identifié deux études de cohortes prospectives étudiant l'exposition à long terme qui n'ont montré aucune association cohérente entre les PM₁₀ et les TSA dans leur modèle ajusté [34, 35], ainsi que les quatre études cas-témoins suivantes, conduites aux États-Unis et en Suède [29, 32, 36, 37]. Parmi celles-ci, Gong *et al.* (2017) n'observent pas d'association significative entre l'exposition aux PM₁₀ et les TSA [36]. En revanche, l'exposition aux PM_{2.5} semble augmenter le risque de TSA de manière statistiquement significative selon Talbott *et al.* (2015) [37] chez les enfants exposés à 2 ans et chez les enfants exposés pendant la grossesse et durant leur première année de vie, selon Volk *et al.* (2013) [29]. Aussi, Volk *et al.* (2014) suggèrent que les individus présentant un génotype particulier, une variante du promoteur fonctionnel (rs1858830) dans le gène de la tyrosine kinase (MET) du récepteur MET, et exposés à des polluants atmosphériques présentent un risque plus élevé de TSA comparé aux individus avec ce même génotype mais une moindre exposition à la pollution atmosphérique [32]. Toutes les études individuelles incluses dans la revue de Fordyce *et al.* (2018) présentaient un risque élevé de mauvaise classification des données sur le diagnostic des TSA ainsi que sur l'exposition aux polluants car les mesures n'étaient pas réalisées au niveau individuel.

Court terme

Zhao *et al.* (2018) ont sélectionné dans leur revue de littérature l'étude cas-témoin de Becerra *et al.* (2013), qui met en évidence une augmentation significative du risque de TSA (RR = 1,05 ; IC 95% : 1,03 ; 1,08) chez les enfants âgés de 3 à 5 ans, suite à une exposition

prénatale à l'ozone [38]. Une deuxième étude individuelle menée auprès d'une population d'enfants résidant dans un pays non occidental a montré que chaque augmentation de la concentration d'ozone dans l'air ambiant au cours des années précédentes augmenterait le risque de TSA [39].

De son côté, Fordyce *et al.* (2018) [33] ont examiné les études concernant l'exposition aux PM₁₀ et PM_{2.5} et ont identifié trois études cas-témoins [38, 40, 41]. Parmi celles-ci, Becerra *et al.* (2013) [38] suggèrent une augmentation significative du risque du TSA avec l'exposition à court terme aux PM_{2.5} quand l'exposition à l'ozone est un facteur contrôlé dans les analyses statistiques ; en revanche ils n'observent pas d'association significative lorsque d'autres polluants sont contrôlés. Kalkbrenner *et al.* (2015) [40] ont reporté une élévation significative du risque de 1,36 (IC 95% : 1,13 ; 1,63) pour une exposition aux PM_{2.5} durant le troisième semestre de grossesse dans le modèle ajusté mais pas sur la période de préconception, sur les premier et deuxième semestres ou sur la première année de vie de l'enfant. Pour finir, Raz *et al.* (2015) [41] ont observé plusieurs associations significatives entre l'exposition aux PM_{2.5} en période préconceptionnelle, durant la grossesse et après la naissance et le risque de TSA chez l'enfant.

ÉTUDES INDIVIDUELLES

Aucune étude individuelle ultérieure aux méta-analyses et revues de littérature retenues (ou non identifiée dans ces dernières) n'a été identifiée.

CONCLUSION

Notre recherche suggère une augmentation de risque significative de l'exposition à long terme aux PM_{2.5} sur l'incidence des **troubles du spectre autistique (TSA)** chez les enfants à partir de la période périnatale jusqu'à l'âge de 8 ans et des résultats non concluants pour les PM₁₀ et l'ozone [26, 28, 33, 42]. En ce qui concerne l'exposition à court terme, les études suggèrent une augmentation de risque de TSA avec l'ozone, et le niveau de preuve reste faibles pour les PM₁₀ [28, 33, 43]. Enfin, concernant seulement l'exposition prénatale, les auteurs suggèrent une augmentation de risque significative pour la prévalence des TSA [27].

2.2.1.2 Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Dans le DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition), le TDAH est défini comme « un modèle persistant d'inattention et/ou d'hyperactivité-impulsivité qui nuit au fonctionnement ou au développement ». Le TDAH est classé dans le chapitre V : Troubles mentaux et comportementaux de la CIM10, dans la sous-catégorie Troubles comportementaux et émotionnels (codes : F90.0).

RÉSULTATS DES MÉTA-ANALYSES

Long terme

Fuertes *et al.* (2016) ont méta-analysé deux cohortes allemandes (GINIplus et LISApus) montrant que l'exposition à long terme aux PM_{2.5} chez les enfants de 10 ans augmentait presque trois fois le risque de développer un TDAH (RR = 2,94 ; IC 95% : 1,10 ; 7,18) [44]. Concernant l'exposition aux PM₁₀ (RR = 1,24 ; IC 95% : 0,80 ; 2,01) et aux NO₂ (RR = 1,04 ; IC 95% : 0,93 ; 1,18), ils notent une légère augmentation du risque, non significative.

RÉSULTATS DE REVUES DE LITTÉRATURE

Long terme

Dans leur revue de littérature, Fordyce *et al.* (2018) [33] ont identifié une seule étude de cohorte ne trouvant aucune association significative avec les PM₁₀.

En mars 2019, Aghaei *et al.* (2019) [45] ont passé en revue la littérature traitant de la relation entre les indicateurs de la pollution de l'air et le risque de TDAH chez les enfants entre 4 et 17 ans. Ils ont identifié treize études correspondant à nos critères de sélection, dont neuf études de cohorte (incluant l'étude de cohorte identifiée par Fordyce) et quatre études transversales.

Il y a huit études européennes, une nord-américaine et quatre non occidentales. Leur travail de recherche révèle une certaine évidence pour l'exposition aux particules fines sur le risque de TDAH. Certaines associations ont été observées entre le SO₂ et le niveau urinaire de t-MA (acide trans, trans-muconique) comme biomarqueur de l'exposition au NO₂. De manière générale, ils ont identifié plus d'études signalant une association positive entre la pollution de l'air et un risque accru de TDAH que des études ne signalant pas d'association. Cependant, les conclusions de ces études ont fourni des preuves limitées pour soutenir l'hypothèse d'une exposition à la pollution de l'air liée à un risque accru de TDAH.

Donzelli *et al.* (2019) [46] ont publié une revue de littérature en décembre 2019. Ils ont identifié douze études portant sur un nombre total de plus de 180 000 enfants, dont dix études de cohortes prospectives (six études européennes, une nord-américaine et trois non occidentales) étudiant la relation entre le TDAH et l'exposition aux particules fines chez les enfants de 3 à 14 ans. Au total, la majorité des études individuelles identifiées ont montré une association positive entre l'exposition aux PM_{2.5} et aux PM₁₀ et les problèmes liés à l'attention. Malgré cela, de nombreuses études ont été jugées comme présentant un risque probablement élevé de biais dans l'évaluation de l'exposition. Les auteurs proposent donc que d'autres études de haute qualité soient nécessaires afin de clarifier l'association étudiée.

Court terme

Aghaei *et al.* (2019) [45] ont identifié deux études transversales (une étude espagnole et une étude chinoise) étudiant l'impact de l'exposition à court terme du NO₂ chez les enfants de 7 à 11 ans, montrant une association positive avec la prévalence de TDAH.

De leur côté, Donzelli *et al.* (2019) [46] ont identifié deux autres études, plus récentes que celles d'Aghaei, dont les résultats vont dans le même sens que ce dernier, proposant cette fois une association significative et positive entre l'exposition à court terme aux PM_{2.5} et aux PM₁₀ chez les personnes de 9 à 17 ans. Les preuves restent toutefois limitées pour l'exposition à court terme à la pollution de l'air et la prévalence de TDAH.

ÉTUDES INDIVIDUELLES

Long terme

Parmi les trois études individuelles ultérieures à la méta-analyse de Fuertes et aux revues de littérature identifiées (ou non identifiées dans ces dernières), l'étude de cohorte de Roberts *et al.* (2018), menée sur un échantillon de jumeaux au Royaume-Uni, a révélé une augmentation non significative du risque de diagnostic de TDAH à 18 ans au regard de l'exposition annuelle aux PM_{2.5} (RR = 1,11 ; IC 95% : 0,73 ; 1,69) et NO₂ (RR = 1,05, IC 95% : 0,91 ; 1,21) [13]. L'étude de cohorte de Saez *et al.* (2018) [12] a montré que le fait de vivre à moins de 25 mètres d'un trafic routier comparé à une distance supérieure à 100 mètres de la route la plus proche, augmentait de presque quatre fois le risque de souffrir du TDAH. Aussi, une élévation de risque non significative de 2,03 (IC 95% : 0,94 ; 4,08), a été observée chez les enfants vivant à moins de 300 mètres d'une autoroute, au lieu de vivre à plus de 300 mètres. Enfin, en novembre 2019, Thygesen *et al.* (2019) [47] ont publié une étude de cohorte prospective à l'échelle nationale au Danemark menée sur plus de 800 000 enfants au cours de la période postnatale de 0 à 5 ans. Ils ont observé que l'exposition à la pollution atmosphérique résidentielle, en particulier au NO₂ pendant la petite enfance a été associée au développement de TDAH (voir annexe 1).

CONCLUSION

La relation entre l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique et le **trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)** a été étudiée très récemment. Nous nous appuyons sur une méta-analyse et trois revues de littérature. La méta-analyse suggère une augmentation significative du risque de TDAH avec une exposition à long terme aux PM_{2.5} mais cette dernière a méta-analysé seulement deux études de cohorte allemandes [44]. Les revues de littérature suggèrent une association positive entre les indicateurs de la pollution de l'air PM_{2.5}, PM₁₀ et NO₂ et la prévalence de TDAH, ce que confirment trois études de cohortes publiées ultérieurement [13, 33, 45, 46]. Les preuves restent cependant à consolider. Concernant l'exposition à court terme, il existe une tendance pour l'association entre les PM_{2.5}, PM₁₀ et le NO₂ et la prévalence de TDAH, mais les preuves restent à consolider.

2.2.2 Maladies neurodégénératives

2.2.2.1 Démence

La démence est « un syndrome pour lequel il y a détérioration de la fonction cognitive au-delà du vieillissement normal attendu ». Elle affecte la mémoire, la pensée, l'orientation, la compréhension, le calcul, l'apprentissage, la capacité, le langage et le jugement [48]. La démence résulte d'une variété de maladies et de blessures qui affectent le cerveau (codes CIM10 : de F00 à F03).

RÉSULTATS DES MÉTA-ANALYSES

Long terme

Dans leur méta-analyse, Fu *et al.* (2019) observent une augmentation significative du risque de démence (RR = 1,16, IC 95% : 1,07 ; 1,26) pour une augmentation de 10 µg/m³ de l'exposition aux PM_{2.5} [26]. Ce méta-risque a été calculé grâce à trois études nord-américaines étudiant l'exposition à la pollution atmosphérique de 1999 à 2013.

Quelques mois plus tard, Tsai *et al.* (2019) ont réalisé une méta-analyse qui intègre quatre articles traitant de la démence et/ou de la maladie d'Alzheimer [49]. Ils trouvent un méta-risque de 3,26 (IC 95% : 1,20 ; 5,31) calculé à partir de quatre articles, dont une étude européenne, deux études nord-américaines et une étude non occidentale, étudiant l'association entre la démence et l'exposition aux PM_{2.5}.

RÉSULTATS DE REVUES DE LITTÉRATURE

Long terme

Peters *et al.* (2019) ont rassemblé dans leur revue de littérature cinq études individuelles sur l'incidence des cas de démence [50]. Parmi celles-ci, selon deux études de cohorte (londonienne et nord-américaine), une augmentation de l'exposition aux PM_{2.5} serait associée à un risque accru de démence [51, 52]. De même, Carey *et al.* (2018) constatent une augmentation significative du risque suite à une exposition à long terme au NO₂ de 21% [52]. Cependant, ils ont observé une diminution de risque de démence avec l'exposition à l'ozone, là où Chen *et al.* (2017)a n'ont trouvé aucune association [51, 52]. Chen *et al.* (2017)a ont observé une faible augmentation significative du risque de 2% suite à une exposition à long terme au NO₂ [51]. Chen *et al.* (2017)b observent une relation concentration-risque statistiquement significative, de sorte que plus le lieu de résidence est proche d'une route principale, plus le risque incident de démence est élevé [53]. De plus, Cacciottolo *et al.* (2017) suggèrent que l'exposition aux PM_{2.5} augmente le risque de démence, avec un impact potentiellement plus important chez les porteurs de l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E (ApoE) [54]. Globalement, les résultats issus des études de cohortes longitudinales ont mis en évidence une association entre l'exposition aux PM_{2.5}, NO₂/NO_x et le risque de démence.

ÉTUDES INDIVIDUELLES

Long terme

L'étude d'Andersson *et al.* (2018) [55], menée à partir des données du projet suédois Betula, une étude longitudinale de suivi sur 25 ans sur le vieillissement, la mémoire et la démence, a mis en évidence que l'exposition aux NO_x a un impact significatif avec une augmentation de 20% sur l'incidence de la démence sur une période de 15 ans (HR = 1,20, IC 95% : 1,01 ; 1,42). Aussi, en novembre 2019, Lee *et al.* (2019) [56] ont analysé les dossiers de suivi de paiements à l'acte de 13 millions de bénéficiaires de Medicare aux États-Unis entre 2000 et 2013. Ils ont calculé un RR ajusté de 1,61 (IC 95% : 1,60 ; 1,64) d'hospitalisation pour démence associé à une augmentation annuelle de 10µg/m³ de PM_{2.5}.

Court terme

Dans une étude écologique espagnole de séries chronologiques de l'impact à court terme, Linares *et al.* (2017) ont constaté une association significative entre les hospitalisations pour démence et l'exposition à l'ozone (HR = 1,09, 95% IC : 1,04, 1,15) [57].

CONCLUSION

Nous avons identifié deux méta-analyses et une revue de littérature, qui montrent une augmentation de risque significative en lien avec l'exposition à long terme aux PM_{2.5} et l'incidence de la **démence chez les personnes âgées de 50 ans et plus** [26, 49, 50]. De plus, il semble que l'exposition à long terme au NO₂ et aux NO_x soit associée à une augmentation du risque de développer une démence [55, 58]. Il semble également que le risque d'hospitalisation d'urgence augmente lors d'une exposition à court terme à l'ozone [57]. Néanmoins, la pollution atmosphérique et le réchauffement de la planète sont des conséquences du changement climatique, tous trois fortement associés et difficiles à dissocier [59], en effet, il est discuté dans une revue de littérature d'un éventuel impact des vagues de chaleur sur le risque de démence, des troubles de l'humeur et de l'anxiété entre autres [60].

2.2.2.2 Maladie d'Alzheimer (MA)

Dans la CIM-10, la maladie d'Alzheimer est définie comme « une maladie cérébrale dégénérative primaire d'étiologie inconnue présentant des caractéristiques neuropathologiques et neurochimiques caractéristiques. Le trouble est généralement insidieux et se développe lentement mais régulièrement sur une période de plusieurs années » (codes CIM10 : G30.0, G30.1, G30.8 et G30.9) [25].

RÉSULTATS DES MÉTA-ANALYSES

Long terme

Fu *et al.* (2019) ont méta-analysé trois études dont une étude européenne, une étude de cohorte nord-américaine et une étude de cohorte non occidentale [26, 61-63]. Ils ont constaté qu'une augmentation de 10 µg/m³ de l'exposition à long terme aux PM_{2.5} est significativement associée à un risque de 3,26 (95 % IC : 0,84 ; 12,74) de développer la MA.

En août 2019, Tsai *et al.* (2019) [49] ont eux aussi méta-analysé trois études individuelles dont une étude européenne, une étude nord-américaine et une étude non occidentale et ont trouvé un méta-risque de 4,82 (IC 95% : 2,28 ; 7,36). La seule différence entre leurs méta-analyses est le choix de l'étude européenne, Fu a intégré une étude individuelle espagnole dont le score de qualité est 10 sur 16 et Tsai a intégré une étude individuelle dont le score de qualité est 14 sur 16 (voir document supplémentaire « Tableau score de qualité »).

RÉSULTATS DE REVUES DE LITTÉRATURE

Nous n'avons pas identifié de revue de littérature sur l'association entre la maladie d'Alzheimer et l'exposition à la pollution de l'air.

ÉTUDES INDIVIDUELLES

Nous n'avons pas identifié d'étude individuelle ultérieure aux méta-analyses précédentes.

CONCLUSION

Pour la **maladie d'Alzheimer**, d'après la méta-analyse de Fu et celle de Tsai qui intègrent chacune trois études individuelles, il semble que l'exposition à long terme aux PM_{2.5} soit associée à une augmentation non significative du risque de développer cette maladie. L'exposition à court terme aux PM_{2.5} semble être associée à une aggravation de la MA, mais le niveau de preuve demeure insuffisant.

2.2.2.3 Maladie de Parkinson (MP)

La maladie de Parkinson est une maladie extrapyramidale avec trouble du mouvement, qui comprend « l'hémi-parkinsonisme » et la « paralysie agitée », classée comme maladie du système nerveux (codes CIM10 : G20) [25].

RÉSULTATS DES MÉTA-ANALYSES

Long terme

Fu *et al.* (2019) ont calculé un méta-risque significatif de 1,34 (IC 95% : 1,04 ; 1,73) suite à une exposition à long terme aux PM_{2.5}, d'après sept études nord-américaines menées de 2014 à 2017 [26]. Un mois plus tard, Kasdagli *et al.* (2019) ont quant à eux calculé un RR pour PM_{2.5} à la limite de la significativité (RR = 1,06 ; IC 95% 0,99 ; 1,14) [20] mais ils ont inclus quatre études de plus par rapport à Fu dont une étude européenne de cohorte. L'étude portait sur des personnes âgées de 40 ans et plus. Ils ont constaté une légère augmentation du risque d'incidence de la MP pour l'exposition aux NO_x et à l'ozone et une légère diminution du risque pour les PM₁₀ et les NO₂. Une méta-analyse plus récente de novembre 2019 de Han [64] a étudié la relation entre l'exposition aux PM_{2.5} à long terme et la MP chez les personnes âgées de 35 ans et plus, ils ont trouvé un méta-risque de 1,08 (IC 95% : 0,98 ; 1,19) toujours à la limite de la significativité, qui inclut les mêmes études que Kasdagli, et une étude italienne supplémentaire [65] (RR = 1,06 ; IC 95% : 0,91 ; 1,23). Cette nouvelle méta-analyse a observé un RR de 1,01 (IC 95% : 1,00 ; 1,02) pour l'ozone, un RR de 1,03 (IC 95% : 0,99 ; 1,07) pour le NO₂, aucun effet pour les NO_x et une très légère diminution non significative pour les PM₁₀. La grande majorité des études incluses dans les méta-analyses avaient un score de qualité

élevé, avec un risque de biais faible, qu'ils ont mesuré en appliquant des critères spécifiques aux types d'études.

Court terme

Kasdagli *et al.* (2019) ont observé une augmentation de risque statistiquement significative pour l'exposition aux PM_{2.5} (RR = 3,23 ; IC 95 % : 1,08 ; 5,43), à partir d'une étude américaine et une étude coréenne [20, 66, 67]. En ce qui concerne l'exposition au NO₂ et à l'ozone, Kasdagli *et al.* (2019) ont mis en évidence une seule étude coréenne qui n'entre pas dans nos critères de sélection [67].

RÉSULTATS DE REVUES DE LITTÉRATURE

Nous n'avons pas identifié de revue de littérature pertinente pour la MP.

ÉTUDES INDIVIDUELLES

Long terme

Une étude individuelle hollandaise postérieure aux méta-analyses identifiées a été publiée en août 2019. Elle ne trouve aucune relation positive et significative entre l'exposition à long terme aux PM₁₀ et aux PM_{2.5} et la MP [68].

Court terme

Une étude individuelle postérieure aux méta-analyses a été publiée en novembre 2019 par Wei *et al.* (2019) [69] a étudié l'exposition à court terme des PM_{2.5} et différents motifs d'hospitalisation incluant la maladie de Parkinson. Ils ont observé une faible association positive entre exposition à court terme aux PM_{2.5} et cette maladie (RR = 1,03 ; IC 95% : 1,01 ; 1,06).

CONCLUSION

L'association entre l'exposition à long terme aux PM_{2.5} et la **maladie de Parkinson** est suggérée par les méta-analyses de Fu, Kasdagli et Han, se basant sur des études notamment occidentales. Alors que les aggravations pour cette même maladie en lien avec les PM_{2.5} (exposition à court terme) ont été moins étudiées. Nous avons choisi le méta-risque de Kasdagli *et al.* (2019) analysant l'exposition à long terme aux PM_{2.5} et la maladie de Parkinson chez les personnes âgées de 40 ans et plus, plutôt que celui de Fu *et al.* (2019) [20, 26]. Même si le méta-risque de Kasdagli est à la limite de la significativité (RR = 1,06 ; IC 95% : 0,99 ; 1,14), il comprend quatre études individuelles de plus que la méta-analyse de Fu, dont une européenne. Une méta-analyse ultérieure de Han [64] comprend exactement les mêmes études que celle de Kasdagli, plus une étude italienne. Pour l'exposition à long terme aux PM_{2.5}, le méta-risque de Han est de 1,08 (IC 95 % : 0,98 ; 1,19). Nous avons décidé de garder le RR retenu par le guide EQIS Santé publique France, même si celui de Han est légèrement plus élevé, il est toujours à la limite de la significativité. La réduction du risque de la maladie de Parkinson a été associée au tabagisme et à la consommation de caféine dans la littérature [70]. Kasdagli *et al.* (2019) ont exploré les modifications des effets selon les habitudes tabagiques, qui n'étaient pas statistiquement différents bien que l'analyse a révélé des risques plus élevés de la maladie de Parkinson chez les non-fumeurs. Il est possible que la consommation de tabac agisse comme modificateur d'effet dans l'association avec l'exposition à la pollution atmosphérique en masquant les faibles effets que les expositions environnementales devraient avoir sur l'incidence et la mortalité. Han *et al.* (2019) ont étudié le tabagisme passif en lien avec la maladie de Parkinson et ils ont conclu que le tabagisme passif a permis de réduire le risque de maladie de Parkinson, indépendamment des circonstances et du moment de l'exposition.

2.2.3 Autres

2.2.3.1 Troubles dépressifs

Tel que décrit dans la CIM-10, la dépression recouvre plusieurs entités nosographiques : épisode dépressif majeur (de léger à sévère), troubles dépressifs récurrent. Plusieurs symptômes typiques sont décrits, tels que : « la réduction de la capacité de plaisir, d'intérêt et de concentration et de la fatigue marquée après un effort même minimal », etc. Ces symptômes doivent être intenses et durables et entraîner un retentissement important sur les activités et le fonctionnement des individus: F32.0, F32.1, F32.1, F32.2, F 32.3, F32.8, F32.9, F 33.0, F33.1, F33.2, F33.3, F33.4, F33.8, F33.9 [25].

RÉSULTATS DES MÉTA-ANALYSES

Long terme

Dans sa méta-analyse publiée en juin 2019, Zeng *et al.* (2019) [71] ont étudié les liens entre l'exposition à long terme aux PM_{2.5} et le risque de dépression, ils ont trouvé une augmentation significative du risque de 1,12 (IC 95% : 1,00 ; 1,28) chez les personnes de tout âge, le méta-risque comprend six études (deux études européennes, deux études nord-américaines et deux études asiatiques). Concernant l'exposition aux PM₁₀, Zeng a trouvé un méta-risque de 1,03 (IC 95% : 1,01 ; 1,05). De plus, Zeng a étudié l'exposition au NO₂ et observe une augmentation significative de 1,04 (IC 95% : 1,01 ; 1,07), toujours pour une augmentation de 10µg/m³.

Dans la méta-analyse d'août 2019, Gu *et al.* (2019) ont trouvé un méta-risque de 1,25 (IC 95% : 1,07 ; 1,45) associé à une exposition à long terme aux PM_{2.5} selon six études dont trois études européennes, deux nord-américaines et une étude non occidentale [72]. L'âge moyen de la population dans la méta-analyse de Gu était compris entre 41 ans et 72 ans. Concernant l'exposition aux PM₁₀, il observe une diminution non significative du risque de dépression (RR = 0,89, IC 95% : 0,50 ; 1,58), cependant il a utilisé moins de références que Zeng.

Fan *et al.* (2019) [73], dans sa méta-analyse incluant les études publiées jusqu'en décembre 2019 ont trouvé un méta-risque de 1,12 (IC 95% : 0,97 ; 1,29) chez des personnes de tout âge incluant dix études (dont cinq études européennes, deux études nord-américaines et trois études asiatiques), donc quatre de plus que Zeng et Gu. Concernant l'exposition aux PM₁₀, ils observent une élévation de risque non significative (RR = 1,04; IC 95% : 0,88 ; 1,25), de même pour l'exposition au NO₂ (RR = 1,05 ; IC 95% : 0,83 ; 1,34).

Court terme

Zeng *et al.* (2019) [71] ont calculé un méta-risque non significatif de 1,02 (IC 95% : 0,98 ; 1,06) à partir de quatre études individuelles (une étude nord-américaine et trois études asiatique) pour l'exposition à court terme aux PM_{2.5}. Le méta-risque de Gu *et al.* (2019) [72] associant l'exposition à court terme aux PM_{2.5} et le risque de trouble dépressif est de 1,18 (95% IC : 1,04 ; 1,34) et comprend trois études dont deux études nord-américaines et une étude non occidentale. Cependant, ils n'ont pas constaté d'augmentation de risque pour l'exposition aux PM₁₀ (OR = 0,89 ; 95 % IC : 0,50 ; 1,58). De son côté Fan *et al.* (2019) [73] ont calculé un méta-risque non significatif de 1,01 (IC 95% : 0,99 ; 1,04) à partir de cinq études (une étude européenne, trois études nord-américaines et une étude asiatique) pour l'exposition à court terme aux PM_{2.5}, tout comme pour l'exposition aux PM₁₀ (RR = 1,01 ; IC 95% : 0,98 ; 1,04) et à l'ozone (RR = 1,01 ; IC 95% : 0,99 ; 1,03). En revanche, ils observent une légère élévation du risque de dépression avec l'exposition à court terme au NO₂ (RR = 1,02 ; IC 95% : 1,00 ; 1,04) à partir de six études dont une étude européenne, deux études nord-américaines et trois études asiatiques.

Expositions prénatale et postnatale

Jorcano *et al.* (2019) [74] a méta-analysé 8 études de cohortes de naissance européennes, étudiant les symptômes dépressifs chez les enfants de 7 à 11ans suite à une exposition

prénatale et postnatale à la pollution de l'air. Ils n'ont observé aucune association entre les indicateurs de la pollution de l'air étudiés et les symptômes dépressifs, tant pour l'exposition prénatale que postnatale (voir annexe 1).

RÉSULTATS DE REVUES DE LITTÉRATURE

Long terme

Dans leur revue de littérature, Zhao *et al.* (2018) [28] ont recueilli les résultats de l'étude de cohorte nord-américaine de Kioumourtzoglou *et al.* (2017) [75] qui montre une augmentation significative du risque de dépression de 1,04 (IC 95% : 1,01 ; 1,07) chez les femmes d'âge moyen et plus âgées, exposées à l'ozone.

Court terme

La revue de littérature de Zhao *et al.* (2018) [28] mentionnent quatre études nord-américaines. Les études canadiennes de Szyszkowicz [76-78] portent sur l'analyse des passages aux urgences pour trouble dépressif et les concentrations quotidiennes moyennes de polluants atmosphériques. Ils notent une augmentation significative du risque de dépression de 1,03 (IC 95% : 1,01 ; 1,06) et de 1,05 (IC 95% : 1,03 ; 1,06) pour l'exposition au NO₂ en saison chaude a été constatée et un excès de risque de 1,05 (IC 95% : 1,01 ; 1,08) et 1,03 (IC 95% : 1,01 ; 1,06) avec l'exposition aux PM₁₀ [76] [77]. À Boston, l'étude de cohorte de Wang *et al.* (2014) [79] a observé des résultats non concluants concernant une éventuelle association entre les symptômes dépressifs et les changements à court-terme des niveaux de pollution chez les adultes de 65 ans et plus dans la région de Boston. Selon Zhao *et al.* (2018) [28], compte tenu de l'hétérogénéité de la qualité et du type d'étude, aucune association claire entre le risque de dépression et l'exposition à long terme à l'ozone ne peut être établie.

ÉTUDES INDIVIDUELLES

Long terme

En ce qui concerne l'exposition à long terme à l'ozone, l'étude de Zhao *et al.* (2019) [80] a mis en évidence une augmentation non significative du risque associé aux symptômes dépressifs chez les adolescents allemands, OR = 1,27 (IC 95% : 0,82 ; 1,91).

Court terme

Zhao *et al.* (2019) observent une diminution significative du risque de dépression de 0,93 (IC 95% : 0,86 ; 0,99) sur un échantillon d'adolescents allemands âgés de 15 ans exposés à l'ozone [80].

CONCLUSION

Pour ce qui est des **troubles dépressifs**, la méta-analyse de Fan *et al.* (2019) [73] observe une augmentation du risque de développer un trouble dépressif avec l'exposition à long terme aux PM_{2.5}. En ce qui concerne l'exposition à court terme aux PM_{2.5}, seule l'étude de Gu montre une augmentation significative du risque de trouble dépressif, contrairement aux deux autres méta-analyses identifiées. En revanche, le niveau de preuve demeure peu concluant pour l'exposition aux PM₁₀, NO₂ et à l'ozone.

2.2.3.2 Tentatives de suicide et suicides

Les suicides et les tentatives de suicide sont classés comme des actes intentionnels d'auto-intoxication ou de lésions auto-infligées dans les causes externes de morbidité et de mortalité (codes : de X60 à X84) [25].

RÉSULTATS DES MÉTA-ANALYSES

Long terme

La méta-analyse de Gu *et al.* (2019) [72] n'a retenu qu'une seule étude de cohorte sud-coréenne, montrant une augmentation de risque de suicide associé à une exposition à long terme aux PM₁₀.

Court terme

Dans leur méta-analyse datant d'août, Gu *et al.* (2019) [72] ont constaté une augmentation du risque liée à l'exposition aux PM_{2.5} (OR = 1,08 ; IC 95% : 1,08 ; 1,09) d'après une étude nord-américaine et trois études asiatiques, et une faible augmentation pour l'exposition aux PM₁₀ (OR = 1,01 ; IC 95% : 1,00 ; 1,03) : méta-risque calculé à partir de cinq études individuelles dont une étude européenne, une étude nord-américaine et trois études asiatiques. Toutes les études incluses dans cette méta-analyse ont été définies comme des études de haute qualité par les auteurs.

En décembre 2019, Braithwaite *et al.* (2019) ont identifié deux études associant le risque de suicide et l'exposition à court terme aux PM_{2.5} utilisant une période de décalage de l'exposition différente (décalage cumulatif ou décalage simple), une méta-analyse a donc été impossible [81]. Concernant l'exposition à court terme aux PM₁₀, ils observent une association significative de 1,02 (IC 95% : 1,00 ; 1,03) pour le risque de suicide à partir de quatre études individuelles dont une étude européenne, une étude nord-américaine et deux études non occidentales, c'est-à-dire une étude de moins que Gu.

RÉSULTATS DE REVUES DE LITTÉRATURE

Long terme

En janvier 2018, Gladka *et al.* (2018) [82] n'ont identifié qu'une seule étude qui observe une augmentation du risque de suicide avec une exposition à l'ozone.

Quelques mois plus tard, Zhao *et al.* (2018) [28] ont identifié la même étude.

Court terme

Gladka *et al.* (2018) [82] confirment les résultats de Gu et Braithwaite en observant que l'exposition à court terme aux PM_{2.5} et celle aux PM₁₀ sont associées à une augmentation de risque de suicides, à partir de six études individuelles dont une étude européenne, deux nord-américaines et trois non-occidentales. En ce qui concerne l'exposition à l'ozone, les auteurs notent que de nombreuses études montrent que l'ozone est l'un des principaux facteurs contribuant aux suicides, biologiquement il peut affecter la distribution de la sérotonine (rôle majeur dans comportements agressifs, impulsifs et la dépression). En outre, la concentration élevée d'ozone coïncide avec le pic de décès par suicide en été. Ils ont identifié trois études épidémiologiques dont deux européennes et une non occidentale montrant des corrélations significatives entre le suicide et la pollution de l'air. Il en est de même pour l'exposition au NO₂, ils ont identifié quatre études individuelles dont une européenne, une nord-américaine et deux non occidentales qui montrent une augmentation de risque de suicides.

Zhao *et al.* (2018) [28] ont étudié l'impact de l'indicateur de pollution ozone sur les suicides, ils ont identifié deux études européennes et une nord-américaine. Ils en concluent que bien que les résultats affichent une majorité d'associations positives entre les niveaux élevés d'ozone et l'augmentation des taux de suicide, tout comme Gladka, la faible qualité des études nous empêche de tirer une conclusion définitive.

ÉTUDES INDIVIDUELLES

Court terme

Nous avons identifié une étude individuelle confirmant les résultats du méta-risque de Gu, les auteurs ont trouvé une association positive entre l'exposition aux PM_{2.5} et l'augmentation des

passages aux urgences psychiatriques pour cause de tentative de suicide, avec une association plus forte chez les enfants (âge < 18 ans) que chez les adultes [83].

CONCLUSION

En ce qui concerne le **risque de tentative de suicide ou de suicide**, la méta-analyse de Gu suggère une augmentation de risque avec l'exposition à court terme aux PM_{2.5} [72]. Et pour l'exposition à court terme aux PM₁₀, Gu et Braithwaite observent une légère augmentation significative de risque de suicide [72, 81]. Ces observations sont appuyées par la revue de littérature de Gladka, dont les résultats vont dans le même sens que ceux de Gu et Braithwaite [82]. Dans sa revue de littérature, Zhao suggère une association entre l'exposition à court terme à l'ozone et l'augmentation du taux de suicide, mais de nouvelles études plus performantes sont nécessaires pour valider cette hypothèse [28]. Par ailleurs, pollution et température sont liées et il existe dans la littérature des preuves qu'une température ambiante élevée (lien avec le changement climatique) est associée à une augmentation du risque de suicide [84]. Et dans leur revue de littérature, Thompson *et al.* (2018) [84] observent que les températures ambiantes élevées ont des effets sur la santé mentale, avec l'augmentation du risque de suicide.

2.3 Sélection des indicateurs de santé et risques relatifs

Nous avons sélectionné en priorité :

- les méta-analyses les plus pertinentes et récentes et celles qui intégraient le plus d'articles européens, et au mieux français ;
- les articles avec un score de qualité supérieur à 9 sur 16.

Il est important de noter que les niveaux de preuve issus de la littérature et la disponibilité des données pour la France au moment de l'écriture de ce rapport concernant une relation entre troubles neurologiques ou mentaux et exposition à la pollution de l'air restent plus incertains et moins avérés et robustes que ceux établis pour les pathologies cardiovasculaires ou respiratoires et l'exposition à la pollution de l'air.

2.3.1 Troubles neurodéveloppementaux

Long terme

Pour l'association entre la prévalence de troubles du spectre autistique (TSA) et l'exposition à long terme aux PM_{2.5}, nous avons retenu le méta-risque de l'étude de Fu sur les enfants à partir de la période périnatale jusqu'à l'âge de 8 ans basé sur une étude européenne individuelle et cinq études nord-américaines individuelles datant de 2013 à 2018, 1,68 (IC 95% : 1,20 ; 2,34) [26].

Court terme

Nous n'avons retenu aucun RR pour le risque de TSA et de TDAH et l'exposition à court terme aux indicateurs de la pollution atmosphérique.

Expositions prénatale

Concernant l'association entre la prévalence de TSA et l'exposition prénatale aux PM_{2.5}, Chun a observé une association significativement positive de 1,06 (IC 95% : 1,01 ; 1,11) en méta-analysant neuf études (dont deux études européennes et sept études nord-américaines) [27].

2.3.2 Maladies neurodégénératives

Long terme

Nous avons retenu le RR de 3,26 (IC 95% : 1,20 ; 5,31) de Tsai pour la relation entre l'exposition aux PM_{2,5} et l'incidence de la démence chez les personnes âgées de 50 ans et plus [49]. Nous avons choisi le méta-risque de Tsai qui intégrait une étude européenne de plus que la méta-analyse de Fu.

Nous n'avons pas retenu de méta-risque pour la maladie d'Alzheimer et l'exposition à long terme aux indicateurs de la pollution de l'air.

Concernant l'exposition aux PM_{2,5} et la maladie de Parkinson, nous retenons le méta-risque de Kasdagli (RR = 1,06 ; IC 95% : 0,99 ; 1,14) chez les personnes âgées de 40 ans et plus recommandé par le guide EQIS de Santé publique France, même si le méta risque de Han (2019) publié quelques mois plus tard et incluant une étude européenne de plus, est légèrement plus élevé (RR = 1,08 ; IC 95% : 0,98 ; 1,19) mais toujours à la limite de la significativité [64].

Court terme

En raison du faible nombre d'études occidentales, nous n'avons retenu aucun risque pour les maladies neurodégénératives et l'exposition à court terme aux marqueurs de la pollution atmosphériques.

2.3.3 Autres

Long terme

Pour l'incidence de la dépression en lien avec l'exposition à long terme aux PM_{2,5}, nous avons sélectionné le méta-risque 1,12 (IC 95% : 0,97 ; 1,29) de Fan *et al.* (2019) [73] chez des personnes de tout âge incluant dix études (dont cinq études européennes, deux études nord-américaines et trois études asiatiques), donc quatre de plus que Zeng et Gu, même s'il est à la limite de la significativité.

Court terme

Nous n'avons pas retenu de RR pour la relation entre le risque de dépression et le risque de suicide.

I TABLEAU 1 I

Indicateurs de santé et risques relatifs identifiés dans la littérature pertinents pour une évaluation quantitative d'impact sur la santé (EQIS) pour une augmentation de 10µg/m³ de la concentration des polluants dans l'air

| Indicateur de santé, référence | Code CIM | Risques relatifs (IC 95%) | Référence | Commentaires |
|--|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|---|
| | | PM _{2.5} | | |
| TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX | | | | |
| LONG TERME | | | | |
| Troubles du spectre autistique (TSA) <i>Enfants Périnatale – 8 ans</i> | F84 (CIM-10) | 1,68 (1,20 ; 2,34) | <i>Fu et al.</i> (2019) | Méta-analyse (1 étude européenne et 5 nord-américaines) → prévalence des TSA |
| <i>Exposition prénatale</i> | | 1,06 (1,01 ; 1,11) | <i>Chun et al.</i> (2020) | Méta-analyse (2 études européennes et 7 nord-américaines) → prévalence des TSA |
| MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES | | | | |
| LONG TERME | | | | |
| Démence <i>Adultes > 50 ans</i> | Code 290 (CIM-9) | 3,26 (1,20 ; 5,31) | <i>Tsai et al.</i> (2019) | Méta-analyse (1 étude européenne, 2 nord-américaines et 1 non occidentale) → incidence de la démence |
| Maladie de Parkinson <i>Adultes > 40 ans</i> | Code 332.0 (CIM-9) | 1,06 (0,99 ; 1,14) | <i>Kasdagli et al.</i> (2019) | Méta-analyse (1 étude européenne, 7 nord-américaines) → incidence de la maladie de Parkinson |
| AUTRES | | | | |
| LONG TERME | | | | |
| Dépression <i>Âge moyen entre 41 ans et 72 ans</i> | Codes F32, F33 (CIM-10) | 1,12 (0,97 ; 1,29) | <i>Fan et al.</i> (2019) | Méta-analyse (5 études européennes, 2 nord-américaines et 3 non occidentales) → incidence de la dépression |

3. Disponibilité des données en France (SNDS)

En tenant compte des résultats de la recherche bibliographique pour identifier des RRs pertinents pour une première tentative d'EQIS des effets de la pollution atmosphérique extérieure sur les troubles neurologiques et mentaux, sont apparus pertinents les RRs :

- pour les effets de l'exposition à long terme aux PM_{2.5} sur les TSA à partir de la période périnatale jusqu'à l'âge de 8 ans ;
- pour la démence chez les personnes âgées de 50 ans et plus ;
- pour la maladie de Parkinson pour les adultes de 40 ans et plus ;
- et pour la dépression pour un âge moyen compris entre 41 et 72 ans, y compris les effets de l'exposition à court terme pour cette dernière pathologie.

Pour ces indicateurs, il nous a fallu ensuite analyser la disponibilité des données de santé produites par Santé publique France, utilisables dans une EQIS. Pour faire un peu d'historique sur les sources de données disponibles, en France, en 1999, les régimes d'assurance maladie ont développé un système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (Sniiram) afin de mieux connaître et évaluer le recours aux soins et les dépenses de santé des assurés. Ces données concernaient près de 66 millions d'habitants en 2015. Le Sniiram contenait des informations individuelles sur des caractéristiques sociodémographiques et médicales des assurés et l'ensemble des remboursements de soins hospitaliers et de médecine de ville, codés selon différents référentiels. Le Sniiram a continué à évoluer mais aussi à s'étendre pour s'intégrer, en 2016, dans le socle du Système national de données de santé, le SNDS [85]. Le SNDS est un ensemble de bases de données médico-administratives pseudonymisées couvrant l'ensemble de la population française et contenant l'ensemble des soins présentés au remboursement [86]. Géré par la Caisse nationale de l'assurance maladie (Cnam), le SNDS permet de chaîner : les données de l'assurance maladie (base Sniiram) ; les données des hôpitaux (base PMSI) ; les causes médicales de décès (base du CépiDC de l'Inserm). Le chaînage avec les données relatives au handicap (données de la CNSA) et certaines données des organismes complémentaires sont à venir. En quelques chiffres, le SNDS c'est plus de 3 000 variables, et un flux annuel de 1,2 milliards de feuilles de soins, 11 millions de séjours hospitaliers et 500 millions d'actes.

On trouve dans le SNDS les grandes catégories de données suivantes : dépenses et remboursements (prestations en soins de ville, en établissements de santé, et montants associés) ; consommations de soins de ville (consultations, actes techniques...) ; prescriptions (médicaments) ; dispositifs médicaux (aides techniques) ; autres prestations (cures, transports...) ; soins hospitaliers (hors séances) ; séjours hospitaliers (et diagnostics) ; indemnités journalières (maladie, ATMP, maternité) et invalidité ; affections de longue durée (ALD). Figurent également des informations génériques sur les patients : âge, sexe, commune et département de résidence ; CMU-C (Couverture maladie universelle complémentaire) et ACS (Aide à la Complémentaire Santé) ; date, commune et causes médicales de décès ; médecin traitant ; des informations sur les professionnels de santé (spécialité, mode d'exercice, sexe, âge, département d'implantation).

En revanche, on ne trouve pas dans le SNDS : des résultats d'examen clinique (imagerie, données biologiques...) ou paraclinique (tabagisme, tension, IMC...) ; des motifs de consultation ; des notions des facteurs de risque type : tabac, alcool, nutrition... ; d'information sur les médicaments délivrés au cours des séjours hospitaliers ; pas (ou très peu) de données sociales.

L'accès aux données du SNDS et leur analyse ne peut se faire que dans un cadre d'hébergement très restrictif respectant le référentiel de sécurité du SNDS, afin de garantir la traçabilité des accès et des traitements, la confidentialité des données et leur intégrité.

Après consultation des experts et examen des données SNDS pertinentes pour les affections neurologiques retenues, nous résumons ci-après les informations obtenues.

Pour les troubles du spectre autistique (TSA)

Concernant les données d'hospitalisation, l'indicateur pertinent serait le nombre de personnes prises en charge pour un TSA [87]. Les données d'hospitalisation en médecine, chirurgie et obstétrique (MCO) sont disponibles dans le SNDS depuis 2005, et celles en psychiatrie depuis les années 2010. Ces données d'hospitalisation pour l'année n-1 sont disponibles à partir du dernier trimestre de l'année n.

L'indicateur à partir des données d'affections de longue durée (ALD) fait partie de la liste de l'ALD-23 recensant les troubles psychiatriques graves, et codé F84 dans la CIM-10. Les données d'ALD sont disponibles dans le SNDS depuis les années 2005 pour le régime général (environ 87% de la population) mais ce n'est qu'à partir de 2014 que les autres caisses d'assurances maladie (sécurité sociale agricole, sécurité sociale indépendants, autres régimes) ont été incluses dans le SNDS.

En conclusion, pour une EQIS sur les TSA, il est donc possible d'utiliser le nombre d'hospitalisations MCO et psychiatrie pour TSA à partir de 2010, ainsi que l'indicateur TSA de la liste ALD-23 à partir de 2014. Une forte sous-estimation à partir de l'adolescence est observée dans le SNDS, cependant elle n'affecte pas l'étude de la relation entre TSA et pollution de l'air qui a un effet chez les enfants à partir de la périnatalité jusqu'à l'âge de 10 ans environ [88].

Pour la maladie d'Alzheimer et autres démences (MAAD)

Concernant les données d'hospitalisation, l'indicateur pertinent serait le nombre de personnes prises en charge pour la maladie d'Alzheimer ou autres démences. Les données d'hospitalisation en MCO sont disponibles depuis 2006. Les données d'hospitalisation de l'année n-1 sont disponibles à partir du premier trimestre de l'année n.

Concernant les données d'ALD disponibles dans le SNDS, une forte sous-estimation (50%) de MAAD est observée mais cette sous-estimation est plus faible chez les moins de 60 ans. Ainsi, les données de prévalence de la MAAD obtenues à partir du SNDS doivent être interprétées avec prudence et doivent tenir compte de l'âge. Si ces données sous-estiment la prévalence de la MAAD après 70 ans, une étude souligne leur potentiel pour les estimations de prévalence avant cet âge [89].

En conclusion pour cet indicateur, la méthode d'identification des personnes traitées pour MAAD dans le SNDS doit encore être validée avant que cet indicateur puisse être utilisé pour une EQIS.

Pour la maladie de Parkinson

Une méthode d'identification des personnes traitées pour la maladie de Parkinson a été construite à partir des données de remboursement de médicaments depuis 2010. Cette méthode permet d'estimer la prévalence et l'incidence de la maladie de Parkinson en France, et elle pourrait être utilisée pour les EQIS.

Dans l'EQIS il faudra préciser que si cette méthode contribue, avec une bonne qualité, à une meilleure connaissance du poids de la maladie de Parkinson au niveau national et infranational, on note une sous-estimation des indicateurs de l'ordre de 30% chez les patients de plus de 80 ans en raison d'un sous-diagnostic chez les personnes les plus âgées ainsi que

de l'impossibilité d'identifier les remboursements de médicaments des personnes institutionnalisées dans des maisons de retraite avec une pharmacie à usage interne.

Pour les troubles dépressifs

L'indicateur d'hospitalisations disponible est le nombre de personnes prises en charge pour un trouble dépressif. Les données de la consommation de médicaments (non spécifiques aux troubles dépressifs) sont également disponibles. Toutes ces données sont disponibles dans le SNDS depuis les années 2005.

L'indicateur à partir des données d'affections de longue durée (ALD) fait partie de la liste de l'ALD-23 qui recense les troubles psychiatriques graves, et codés Codes F32 et F33 dans la CIM-10. Les données d'ALD sont disponibles dans le SNDS depuis les années 2005 pour le régime général mais ce n'est qu'à partir de 2014 que les autres caisses d'assurance maladie ont été incluses dans le SNDS.

En conclusion pour cet indicateur, la sous-estimation des troubles dépressifs dans SNDS est trop forte, les indicateurs ne sont pas encore validés, il n'est donc pas recommandé de faire une EQIS sur cet indicateur aujourd'hui.

CONCLUSION

Les indicateurs pour le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), la maladie d'Alzheimer et autres démences (MAAD), pour les troubles dépressifs et pour suicides ou tentatives de suicide ne sont pas encore disponibles, ou sont en cours de construction dans le SNDS et ne peuvent pas encore être utilisés pour une EQIS en France.

Des indicateurs sont en revanche disponibles pour les troubles du spectre autistique (TSA) chez l'enfant et pour la maladie de Parkinson :

- Pour définir la prévalence des TSA chez l'enfant, les indicateurs disponibles dans la base de données du SNDS utiles pour une première tentative de réalisation d'une EQIS en France, sont les données d'hospitalisations en MCO et celle en psychiatrie à partir de 2010, ainsi que l'indicateur TSA de la liste ALD-23 à partir de 2014.
- Pour définir la prévalence et l'incidence de la maladie de Parkinson, les données de remboursement de médicaments depuis 2010 sont disponibles dans le SNDS, et il est possible d'accéder aux algorithmes de données de Parkinson au niveau départemental.

CONCLUSION

Dans cette étude de faisabilité, il est possible de réaliser une EQIS exploratoire sur les troubles neurologiques et mentaux en France pour deux couples polluants-effets sur la santé : « exposition à long terme aux PM_{2.5} et prévalence des TSA chez l'enfant » et « exposition à long terme aux PM_{2.5} et l'incidence de la maladie de Parkinson ». En effet, en l'état des connaissances et des données disponibles, ces deux couples polluants-effets sont classés dans le Groupe B selon la définition proposée par le guide de Santé publique France relatif aux EQIS [10], à savoir des couples polluants-effets pour lesquels il y a plus d'incertitude ou pour lesquels la disponibilité des données pour quantifier les effets en France n'est pas forcément garantie. Par comparaison, les pathologies cardiovasculaires et respiratoires classées en catégorie A, bénéficient de preuves solides dans la littérature, et il existe des données de surveillance en routine et des relations robustes.

Les deux couples polluants-effets sur la santé retenus pour une EQIS exploratoire ne reflètent qu'une partie des effets de la pollution sur les troubles neurologiques et mentaux. Pour les autres indicateurs de santé, un nombre croissant d'études épidémiologiques dans la littérature internationale vont dans le sens d'un lien de causalité mais plus d'études sont nécessaires et les données de santé ne sont pas encore disponibles en France.

Par la suite donc, nous proposons :

- d'assurer une veille bibliographique sur les liens entre les troubles neurologiques et mentaux et l'exposition de la population à la pollution de l'air extérieur, et de suivre l'évolution des indicateurs de santé disponibles en France en vue d'actualiser les connaissances et les recommandations associées qui pourraient en résulter sur ce sujet ;
- d'inclure à titre exploratoire les deux indicateurs sus cités dans les futures EQIS de l'agence afin de disposer de premières estimations du fardeau liés à ces troubles neurologiques et mentaux.

Bibliographie

- [1] WHO. Air pollution [En ligne]. : World Health Organization; 2018. [modifié le ; cité le]. Disponible: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
- [2] Cui P, Huang Y, Han J, Song F, Chen K. Ambient particulate matter and lung cancer incidence and mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Public Health*. 2015;25(2):324-9.
- [3] Dendup T, Feng X, Clingan S, Astell-Burt T. Environmental Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(1).
- [4] Group GBDNDC. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*. 2017;16(11):877-97.
- [5] Shou Y, Huang Y, Zhu X, Liu C, Hu Y, Wang H. A review of the possible associations between ambient PM2.5 exposures and the development of Alzheimer's disease. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019;174:344-52.
- [6] Public Health England. Estimation of costs to the NHS and social care due to the health impacts of air pollution. *Public Health England* ; 2018. 57 p.
- [7] NIH. Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. 2017.
- [8] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies]. *Internist (Berl)*. 2008;49(6):688-93.
- [9] Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58(5):295-300.
- [10] Corso M, Lagarrigue R, Medina S. Pollution atmosphérique Guide pour la réalisation d'une évaluation quantitative des impacts sur la santé (EQIS) Santé publique France. 2019:88.
- [11] Forns J, Sunyer J, Garcia-Esteban R, Porta D, Ghassabian A, Giorgis-Allemand L, *et al*. Air Pollution Exposure During Pregnancy and Symptoms of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder in Children in Europe. *Epidemiology*. 2018;29(5):618-26.
- [12] Saez M, Barcelo MA, Farrerons M, Lopez-Casasnovas G. The association between exposure to environmental factors and the occurrence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A population-based retrospective cohort study. *Environmental research*. 2018;166:205-14.
- [13] Roberts S, Arseneault L, Barratt B, Beevers S, Danese A, Odgers CL, *et al*. Exploration of NO2 and PM2.5 air pollution and mental health problems using high-resolution data in London-based children from a UK longitudinal cohort study. *Psychiatry Res*. 2018;272:8-17.
- [14] Jayaraj RL, Rodriguez EA, Wang Y, Block ML. Outdoor Ambient Air Pollution and Neurodegenerative Diseases: the Neuroinflammation Hypothesis. *Current environmental health reports*. 2017;4(2):166-79.
- [15] Wei H, Feng Y, Liang F, Cheng W, Wu X, Zhou R, *et al*. Role of oxidative stress and DNA hydroxymethylation in the neurotoxicity of fine particulate matter. *Toxicology*. 2017;380:94-103.
- [16] Rich DQ, Kipen HM, Huang W, Wang G, Wang Y, Zhu P, *et al*. Association between changes in air pollution levels during the Beijing Olympics and biomarkers of inflammation and thrombosis in healthy young adults. *JAMA*. 2012;307(19):2068-78.

- [17] Calderon-Garciduenas L, Kulesza RJ, Doty RL, D'Angiulli A, Torres-Jardon R. Megacities air pollution problems: Mexico City Metropolitan Area critical issues on the central nervous system pediatric impact. *Environmental research*. 2015;137:157-69.
- [18] Weisskopf MG, Kioumourtzoglou MA, Roberts AL. Air Pollution and Autism Spectrum Disorders: Causal or Confounded? *Current environmental health reports*. 2015;2(4):430-9.
- [19] Goodrich AJ, Volk HE, Tancredi DJ, McConnell R, Lurmann FW, Hansen RL, *et al.* Joint effects of prenatal air pollutant exposure and maternal folic acid supplementation on risk of autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2018;11(1):69-80.
- [20] Kasdagli MI, Katsouyanni K, Dimakopoulou K, Samoli E. Air pollution and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis up to 2018. *Int J Hyg Environ Health*. 2018.
- [21] Calderón-Garcidueñas L, Solt AC, Henríquez-Roldán C, Torres-Jardón R, Nuse B, Herritt L, *et al.* Long-term air pollution exposure is associated with neuroinflammation, an altered innate immune response, disruption of the blood-brain barrier, ultrafine particulate deposition, and accumulation of amyloid beta-42 and alpha-synuclein in children and young adults. *Toxicol Pathol*. 2008;36(2):289-310.
- [22] Quik M, Bordia T, Zhang D, Perez XA. Nicotine and Nicotinic Receptor Drugs: Potential for Parkinson's Disease and Drug-Induced Movement Disorders. *Int Rev Neurobiol*. 2015;124:247-71.
- [23] Stuckenholz V, Bacher M, Balzer-Geldsetzer M, Alvarez-Fischer D, Oertel WH, Dodel RC, *et al.* The $\alpha 7$ nAChR agonist PNU-282987 reduces inflammation and MPTP-induced nigral dopaminergic cell loss in mice. *J Parkinsons Dis*. 2013;3(2):161-72.
- [24] Suzuki S, Kawamata J, Matsushita T, Matsumura A, Hisahara S, Takata K, *et al.* 3-[(2,4-Dimethoxy)benzylidene]-anabaseine dihydrochloride protects against 6-hydroxydopamine-induced parkinsonian neurodegeneration through $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor stimulation in rats. *J Neurosci Res*. 2013;91(3):462-71.
- [25] International statistical classification of diseases and related health ICD-10 [En ligne]. World Health Organization. 2016.
- [26] Fu P, Guo X, Cheung FMH, Yung KKL. The association between PM2.5 exposure and neurological disorders: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ*. 2019;655:1240-8.
- [27] Chun H, Leung C, Wen SW, McDonald J, Shin HH. Maternal exposure to air pollution and risk of autism in children: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2020;256:113307.
- [28] Zhao T, Markevych I, Romanos M, Nowak D, Heinrich J. Ambient ozone exposure and mental health: A systematic review of epidemiological studies. *Environmental research*. 2018;165:459-72.
- [29] Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA psychiatry*. 2013;70(1):71-7.
- [30] Kerin T, Volk H, Li W, Lurmann F, Eckel S, McConnell R, *et al.* Association Between Air Pollution Exposure, Cognitive and Adaptive Function, and ASD Severity Among Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(1):137-50.
- [31] Kim D, Volk H, Girirajan S, Pendergrass S, Hall MA, Verma SS, *et al.* The joint effect of air pollution exposure and copy number variation on risk for autism. *Autism Res*. 2017;10(9):1470-80.
- [32] Volk HE, Kerin T, Lurmann F, Hertz-Picciotto I, McConnell R, Campbell DB. Autism spectrum disorder: interaction of air pollution with the MET receptor tyrosine kinase gene. *Epidemiology*. 2014;25(1):44-7.

- [33] Fordyce TA, Leonhard MJ, Chang ET. A critical review of developmental exposure to particulate matter, autism spectrum disorder, and attention deficit hyperactivity disorder. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2018;53(2):174-204.
- [34] Gong T, Almqvist C, Bolte S, Lichtenstein P, Anckarsater H, Lind T, *et al*. Exposure to air pollution from traffic and neurodevelopmental disorders in Swedish twins. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2014;17(6):553-62.
- [35] Guxens M, Ghassabian A, Gong T, Garcia-Esteban R, Porta D, Giorgis-Allemand L, *et al*. Air Pollution Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project. *Environ Health Perspect*. 2016;124(1):133-40.
- [36] Gong T, Dalman C, Wicks S, Dal H, Magnusson C, Lundholm C, *et al*. Perinatal Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Autism Spectrum Disorders. *Environ Health Perspect*. 2017;125(1):119-26.
- [37] Talbott EO, Arena VC, Rager JR, Clougherty JE, Michanowicz DR, Sharma RK, *et al*. Fine particulate matter and the risk of autism spectrum disorder. *Environmental research*. 2015;140:414-20.
- [38] Becerra TA, Wilhelm M, Olsen J, Cockburn M, Ritz B. Ambient air pollution and autism in Los Angeles county, California. *Environ Health Perspect*. 2013;121(3):380-6.
- [39] Jung CR, Lin YT, Hwang BF. Air pollution and newly diagnostic autism spectrum disorders: a population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2013;8(9):e75510.
- [40] Kalkbrenner AE, Windham GC, Serre ML, Akita Y, Wang X, Hoffman K, *et al*. Particulate matter exposure, prenatal and postnatal windows of susceptibility, and autism spectrum disorders. *Epidemiology*. 2015;26(1):30-42.
- [41] Raz R, Roberts AL, Lyall K, Hart JE, Just AC, Laden F, *et al*. Autism spectrum disorder and particulate matter air pollution before, during, and after pregnancy: a nested case-control analysis within the Nurses' Health Study II Cohort. *Environ Health Perspect*. 2015;123(3):264-70.
- [42] Pagalan L, Bickford C, Weikum W, Lanphear B, Brauer M, Lanphear N, *et al*. Association of Prenatal Exposure to Air Pollution With Autism Spectrum Disorder. *JAMA pediatrics*. 2018.
- [43] Kaufman JA, Wright JM, Rice G, Connolly N, Bowers K, Anixt J. Ambient ozone and fine particulate matter exposures and autism spectrum disorder in metropolitan Cincinnati, Ohio. *Environmental research*. 2019;171:218-27.
- [44] Fuertes E, Standl M, Forns J, Berdel D, Garcia-Aymerich J, Markevych I, *et al*. Traffic-related air pollution and hyperactivity/inattention, dyslexia and dyscalculia in adolescents of the German GINIplus and LISAPLUS birth cohorts. *Environ Int*. 2016;97:85-92.
- [45] Aghaei M, Janjani H, Yousefian F, Jamal A, Yunesian M. Association between ambient gaseous and particulate air pollutants and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children; a systematic review. *Environmental research*. 2019;173:135-56.
- [46] Donzelli G, Llopis-Gonzalez A, Llopis-Morales A, Cioni L, Morales-Suarez-Varela M. Particulate Matter Exposure and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children: A Systematic Review of Epidemiological Studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;17(1).
- [47] Thygesen M, Holst GJ, Hansen B, Geels C, Kalkbrenner A, Schendel D, *et al*. Exposure to air pollution in early childhood and the association with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Environmental research*. 2019;183:108930.
- [48] Dementia [En ligne]. : World Health Organization; 2019. [modifié le ; cité le]. Disponible: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

- [49] Tsai TL, Lin YT, Hwang BF, Nakayama SF, Tsai CH, Sun XL, *et al.* Fine particulate matter is a potential determinant of Alzheimer's disease: A systemic review and meta-analysis. *Environmental research.* 2019;177:108638.
- [50] Peters R, Ee N, Peters J, Booth A, Mudway I, Anstey KJ. Air Pollution and Dementia: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2019.
- [51] Chen H, Kwong JC, Copes R, Hystad P, van Donkelaar A, Tu K, *et al.* Exposure to ambient air pollution and the incidence of dementia: A population-based cohort study. *Environ Int.* 2017;108:271-7.
- [52] Carey IM, Anderson HR, Atkinson RW, Beevers SD, Cook DG, Strachan DP, *et al.* Are noise and air pollution related to the incidence of dementia? A cohort study in London, England. *BMJ open.* 2018;8(9):e022404.
- [53] Chen H, Kwong JC, Copes R, Tu K, Villeneuve PJ, van Donkelaar A, *et al.* Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. *Lancet.* 2017;389(10070):718-26.
- [54] Cacciottolo M, Wang X, Driscoll I, Woodward N, Saffari A, Reyes J, *et al.* Particulate air pollutants, APOE alleles and their contributions to cognitive impairment in older women and to amyloidogenesis in experimental models. *Translational psychiatry.* 2017;7(1):e1022.
- [55] Andersson J, Oudin A, Sundstrom A, Forsberg B, Adolfsson R, Nordin M. Road traffic noise, air pollution, and risk of dementia - results from the Betula project. *Environmental research.* 2018;166:334-9.
- [56] Lee M, Schwartz J, Wang Y, Dominici F, Zanobetti A. Long-term effect of fine particulate matter on hospitalization with dementia. *Environ Pollut.* 2019;254(Pt A):112926.
- [57] Linares C, Culqui D, Carmona R, Ortiz C, Diaz J. Short-term association between environmental factors and hospital admissions due to dementia in Madrid. *Environmental research.* 2017;152:214-20.
- [58] Peters R, Peters J, Booth A, Mudway I. Is air pollution associated with increased risk of cognitive decline? A systematic review. *Age Ageing.* 2015;44(5):755-60.
- [59] Chirico F. Comments on "Climate Change and Public Health: A Small Frame Obscures the Picture". *New Solut.* 2018;28(1):5-7.
- [60] Berry HL, Bowen K, Kjellstrom T. Climate change and mental health: a causal pathways framework. *International journal of public health.* 2010;55(2):123-32.
- [61] Culqui DR, Linares C, Ortiz C, Carmona R, Diaz J. Association between environmental factors and emergency hospital admissions due to Alzheimer's disease in Madrid. *Sci Total Environ.* 2017;592:451-7.
- [62] Kioumourtzoglou MA, Schwartz JD, Weiskopf MG, Melly SJ, Wang Y, Dominici F, *et al.* Long-term PM2.5 Exposure and Neurological Hospital Admissions in the Northeastern United States. *Environ Health Perspect.* 2016;124(1):23-9.
- [63] Jung CR, Lin YT, Hwang BF. Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(2):573-84.
- [64] Han C, Lu Y, Cheng H, Wang C, Chan P. The impact of long-term exposure to ambient air pollution and second-hand smoke on the onset of Parkinson disease: a review and meta-analysis. *Public Health.* 2020;179:100-10.
- [65] Gandini M, Scarinzi C, Bande S, Berti G, Carna P, Ciancarella L, *et al.* Long term effect of air pollution on incident hospital admissions: Results from the Italian Longitudinal Study within LIFE MED HISS project. *Environ Int.* 2018;121(Pt 2):1087-97.

- [66] Zanobetti A, Dominici F, Wang Y, Schwartz JD. A national case-crossover analysis of the short-term effect of PM_{2.5} on hospitalizations and mortality in subjects with diabetes and neurological disorders. *Environ Health*. 2014;13(1):38.
- [67] Lee H, Myung W, Kim DK, Kim SE, Kim CT, Kim H. Short-term air pollution exposure aggravates Parkinson's disease in a population-based cohort. *Sci Rep*. 2017;7:44741.
- [68] Toro R, Downward GS, van der Mark M, Brouwer M, Huss A, Peters S, *et al*. Parkinson's disease and long-term exposure to outdoor air pollution: A matched case-control study in the Netherlands. *Environ Int*. 2019;129:28-34.
- [69] Wei Y, Wang Y, Di Q, Choirat C, Wang Y, Koutrakis P, *et al*. Short term exposure to fine particulate matter and hospital admission risks and costs in the Medicare population: time stratified, case crossover study. *BMJ*. 2019;367:l6258.
- [70] Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1257-72.
- [71] Zeng Y, Lin R, Liu L, Liu Y, Li Y. Ambient air pollution exposure and risk of depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Psychiatry Res*. 2019;276:69-78.
- [72] Gu X, Liu Q, Deng F, Wang X, Lin H, Guo X, *et al*. Association between particulate matter air pollution and risk of depression and suicide: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2019:1-12.
- [73] Fan SJ, Heinrich J, Bloom MS, Zhao TY, Shi TX, Feng WR, *et al*. Ambient air pollution and depression: A systematic review with meta-analysis up to 2019. *Sci Total Environ*. 2020;701:134721.
- [74] Jorcano A, Lubczynska MJ, Pierotti L, Altug H, Ballester F, Cesaroni G, *et al*. Prenatal and postnatal exposure to air pollution and emotional and aggressive symptoms in children from 8 European birth cohorts. *Environ Int*. 2019;131:104927.
- [75] Kioumourtzoglou MA, Power MC, Hart JE, Okereke OI, Coull BA, Laden F, *et al*. The Association Between Air Pollution and Onset of Depression Among Middle-Aged and Older Women. *Am J Epidemiol*. 2017;185(9):801-9.
- [76] Szyszkowicz M. Air pollution and emergency department visits for depression in Edmonton, Canada. *Int J Occup Med Environ Health*. 2007;20(3):241-5.
- [77] Szyszkowicz M, Rowe BH, Colman I. Air pollution and daily emergency department visits for depression. *Int J Occup Med Environ Health*. 2009;22(4):355-62.
- [78] Szyszkowicz M, Kousha T, Kingsbury M, Colman I. Air Pollution and Emergency Department Visits for Depression: A Multicity Case-Crossover Study. *Environ Health Insights*. 2016;10:155-61.
- [79] Wang Y, Eliot MN, Koutrakis P, Gryparis A, Schwartz JD, Coull BA, *et al*. Ambient air pollution and depressive symptoms in older adults: results from the MOBILIZE Boston study. *Environ Health Perspect*. 2014;122(6):553-8.
- [80] Zhao T, Markevych I, Standl M, Schulte-Korne G, Schikowski T, Berdel D, *et al*. Ambient ozone exposure and depressive symptoms in adolescents: Results of the GINIplus and LISA birth cohorts. *Environmental research*. 2019;170:73-81.
- [81] Braithwaite I, Zhang S, Kirkbride JB, Osborn DPJ, Hayes JF. Air Pollution (Particulate Matter) Exposure and Associations with Depression, Anxiety, Bipolar, Psychosis and Suicide Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*. 2019;127(12):126002.
- [82] Gladka A, Rymaszewska J, Zatonski T. Impact of air pollution on depression and suicide. *Int J Occup Med Environ Health*. 2018;31(6):711-21.

- [83] Liu JJ, Wang F, Liu H, Wei YB, Li H, Yue J, *et al.* Ambient fine particulate matter is associated with increased emergency ambulance dispatches for psychiatric emergencies. *Environmental research*. 2019;177:108611.
- [84] Thompson R, Hornigold R, Page L, Waite T. Associations between high ambient temperatures and heat waves with mental health outcomes: a systematic review. *Public Health*. 2018;161:171-91.
- [85] Tuppin P, Rudant J, Constantinou P, Gastaldi-Menager C, Rachas A, de Roquefeuil L, *et al.* Value of a national administrative database to guide public decisions: From the système national d'information interregimes de l'Assurance Maladie (Sniiram) to the système national des données de santé (SNDS) in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2017;65 Suppl 4:S149-s67.
- [86] Documentation du SNDS. 2019.
- [87] Ha C, Chin F, Chan Chee C. Troubles du spectre de l'autisme : estimation de la prévalence à partir du recours aux soins dans le Système national des données de santé, France, 2010-2017. . *Bull Epidemiol Hebd*. 2020;6-7:136-43.
- [88] BEH. Prévalence des troubles du spectre de l'autisme Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. ;6-7.
- [89] Carcaillon-Bentata L, Quintin C, Moutengou E, Boussac-Zarebska M, Moisan F, Ha C, *et al.* Peut-on estimer la prévalence de la maladie d'Alzheimer et autres démences à partir des bases de données médico-administratives ? Comparaison aux données de cohortes populationnelles. . *Bull Epidemiol Hebd*. 2016;28-29:469-7.
- [90] Oudin A, Forsberg B, Adolfsson AN, Lind N, Modig L, Nordin M, *et al.* Traffic-Related Air Pollution and Dementia Incidence in Northern Sweden: A Longitudinal Study. *Environ Health Perspect*. 2016;124(3):306-12.
- [91] Zhao J, Deng F, Cai Y, Chen J. Long short-term memory - Fully connected (LSTM-FC) neural network for PM2.5 concentration prediction. *Chemosphere*. 2019;220:486-92.
- [92] Casas L, Cox B, Bauwelinck M, Nemery B, Deboosere P, Nawrot TS. Does air pollution trigger suicide? A case-crossover analysis of suicide deaths over the life span. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(11):973-81.
- [93] Szyszkowicz M, Willey JB, Grafstein E, Rowe BH, Colman I. Air pollution and emergency department visits for suicide attempts in vancouver, Canada. *Environ Health Insights*. 2010;4:79-86.

ANNEXE

Annexe 1. Études épidémiologiques sur le lien entre la pollution de l'air et les troubles neurologiques et mentaux, indicateurs de santé et risque relatifs présentés pour une augmentation de 10µg/m³

| Authors, design and country | Year Population number | Air pollutant | Association | | Adjustment factors | Quality score (0 to 16) | Evidence level (1, 2 or 3) |
|---|------------------------------|---|-------------|---|---|----------------------------|-------------------------------|
| | | | Measure | Estimate (95% CI) | | | |
| NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS | | | | | | | |
| AUTISM SPECTRUM DISORDER | | | | | | | |
| <i>LONG-TERM</i> | | | | | | | |
| Fu <i>et al.</i> (2019) [26] Meta-analysis China | 2000-2018 N = 6,330,000 | PM _{2.5} | OR | 1.68 (1.20, 2.34) | | | 1 |
| Chun <i>et al.</i> (2020) [27] Meta-analysis China | 2007-2019 N = 500,000 | PM _{2.5} NO ₂ | OR | 1.06 (1.01, 1.11) 1.02 (1.00, 1.04) | | | 1 |
| Zhao <i>et al.</i> (2018) [28] Literature review Germany | 1992-2010 N = 1,237 | Kim <i>et al.</i> (2017) [31] O ₃ Volk <i>et al.</i> (2013) [29] O ₃ Volk <i>et al.</i> (2014) [32] O ₃ | OR | 1.64 (1.19, 2.23) 1.04 (0.90, 1.22) 0.99 (0.90, 1.10) | Evaluation of the risk of bias on the Office of Health Assessment and Translation (OHAT) tool | 10 13 9 | 2 |

| Authors, design and country | Year Population number | Air pollutant | Association | Adjustment factors | Quality score (0 to 16) | Evidence level (1, 2 or 3) | |
|---|-------------------------|--|-------------|--------------------|-------------------------|----------------------------|---|
| Fordyce et al. (2018) [33] Literature Review USA | 1987-2010 N = 30,709 | Gong <i>et al.</i> (2014) [34]: (entire pregnancy) PM ₁₀ | OR | 0.85 (0.53, 1.34) | | | |
| | | Gong <i>et al.</i> (2017) [36]: (entire pregnancy) PM ₁₀ | OR | 1.01 (0.87, 1.17) | | | |
| | | Guxens <i>et al.</i> (2016) [35]: Entire pregnancy PM ₁₀ | OR | 0.90 (0.68, 1.19) | | | 2 |
| | | Talbott <i>et al.</i> (2015) [37]: Second year of life PM _{2.5} | OR | 3.70 (1.04, 13.18) | | | |
| | | Volk <i>et al.</i> (2013) [29]: (entire pregnancy) PM ₁₀ | OR | 1.68 (1.30, 2.15) | | | |

| Authors, design and country | Year Population number | Air pollutant | Association | Adjustment factors | Quality score (0 to 16) | Evidence level (1, 2 or 3) |
|--|-------------------------|---|-------------|---|-------------------------|----------------------------|
| <i>SHORT TERM</i> | | | | | | |
| Zhao et al. (2018) [28] Literature review Germany | 1992-2010 N = 76,030 | Becerra et al. (2013) [38] O ₃ | OR | 1.05 (1.03, 1.08) | 16 | 2 |
| Fordyce et al. (2018) [33] Literature Review USA | 1987-2010 N = 91,675 | Becerra et al. (2013) [38]: Entire pregnancy PM ₁₀ | OR | 1.09 (1.00, 1.20) | 16 | 2 |
| | | Kalkbrenner et al. (2015) [40]: First trimester PM ₁₀ Third trimester PM ₁₀ | OR | 0.86 (0.74, 0.99) 1.36 (1.13, 1.63) | 11 | |
| ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD) | | | | | | |
| <i>LONG-TERM</i> | | | | | | |
| Fuertes et al. (2016) [44] Meta-analysis Germany | 2005-2014 N = 4,745 | 10 years exposure NO ₂ PM ₁₀ PM _{2.5} | OR | 1.04 (0.93, 1.18) 1.24 (0.80, 2.01) 2.94 (1.10, 7.18) | | 2 |
| | | | | Sex, exact age, at follow up, cohort, parental education, maternal age at birth smoking during pregnancy and secondhand smoke exposure, time spent in front of a screen and outside, single parent status and parental psychopathology. | | |

| Authors, design and country | Year Population number | Air pollutant | Association | Adjustment factors | Quality score (0 to 16) | Evidence level (1, 2 or 3) |
|--|------------------------------|---|---|---|----------------------------|-------------------------------|
| Roberts <i>et al.</i> (2018) [13] Cohort study United Kingdom | 1999-2000 N = 284 | PM _{2.5} NO ₂ | OR 1.11 (0.73, 1.69) 1.05 (0.91, 1.21) | Sex, ethnicity, neighborhood SES (socioeconomic status), family SES et psychiatric history, exposure to severe childhood victimization, relevant age-12 mental problem and daily smoker | 13 | 3 |
| Saez <i>et al.</i> (2018) [12] Cohort study Spain | 2005-2012 N = 5,193 | Distance to streets <25m Distance to motorways <300m | OR 3.85 (0.96, 17.11) 2.03 (0.94, 4.08) | Sex, year of birth and diagnosis of a member of the child family (ADHD, anxiety, depression or psychosis) and contextual deprivation index. | 14 | 3 |
| Thygesen <i>et al.</i> (2019) [47] Cohort study Denmark | 1997-2013 N = 809,654 | PM _{2.5} NO ₂ | OR 1.51 (1.41, 1.62) 1.38 (1.35, 1.42) | Age, calendar year, gender and parental socioeconomic status (SES, mother's and father's level of education and income in year of child's birth). | 16 | 3 |
| NEURODEGENERATIVE DISEASES | | | | | | |
| DEMENTIA | | | | | | |
| <i>LONG-TERM</i> | | | | | | |
| Fu <i>et al.</i> (2019) [26] Meta-analysis China | 2000-2018 N = 6,330,000 | PM _{2.5} | OR 1.16 (1.07, 1.26) | | | 1 |
| Tsai <i>et al.</i> (2019) [49] Meta-analysis Taiwan | 2015-2018 N = 12,119,853 | PM _{2.5} | OR 3.26 (1.20, 5.31) | | | 1 |

| Authors, design and country | Year Population number | Air pollutant | Association | Adjustment factors | Quality score (0 to 16) | Evidence level (1, 2 or 3) | |
|--|------------------------------|---|-------------|--------------------|---|-------------------------------|-------------------|
| Peters et al. (2019) [50] Literature review Australia | 2012-2018 N = 4,432,784 | Carey et al. (2018) [52]: NO ₂ | HR | 1.21 (1.05, 1.39) | 14 | | |
| | | PM _{2.5} | | 1.85 (1.11, 3.62) | | | |
| | | O ₃ | | 0.75 (0.61, 0.93) | | | |
| | | Distance to major roadway (per 310m closer) | | 1.00 (0.95, 1.05) | | | |
| | | Chen et al. (2017) ^a [51]: NO ₂ | HR | 1.02 (1.01, 1.03) | 16 | 2 | |
| | | O ₃ | | 0.99 (0.96, 1.02) | | | |
| | | Chen et al. (2017) ^b [53]: <50m from roadways | | HR | | | 1.07 (1.06, 1.08) |
| | | Oudin et al. (2016)[90]: NO _x | HR | 1.05 (0.98, 1.12) | 14 | | |
| Andersson et al. (2018) [55] Cohort study Sweden | 1993-2010 N = 1721 | NO _x | HR | 1.20 (1.01, 1.42) | Baseline age, education, physical activity, smoking, sex, body mass index, waist-hip ratio, alcohol, and ApoE4, baseline for medical history of diabetes, hypertension, and stroke. | 14 | 3 |
| Lee et al. (2019) [56] Cohort study United States | 2000-2013 N = 13,000,000 | PM _{2.5} | RR | 1.61 (1.60, 1.64) | Age, sex, race, Medicaid eligibility, educational attainment at the Zip Code level and U.S. state of adress | 15 | 3 |

| Authors, design and country | Year Population number | Air pollutant | Association | Adjustment factors | Quality score (0 to 16) | Evidence level (1, 2 or 3) |
|---|-------------------------------|---|-------------|---|-------------------------|----------------------------|
| <i>SHORT-TERM</i> | | | | | | |
| Linares <i>et al.</i> (2017) [57] Longitudinal ecological time-series study Spain | 2001-2009 N = 3,116,897 | O ₃ | RR | 1.09 (1.04, 1.15) | 10 | 3 |
| ALZHEIMER'S DISEASE | | | | | | |
| <i>LONG-TERM</i> | | | | | | |
| Fu <i>et al.</i> (2019) Meta-analysis China [26] | 2000-2018 N = 6,33 Million | PM _{2.5} | OR | 3.26 (0.84, 12.74) | | 2 |
| Tsai <i>et al.</i> (2019) [49] Meta-analysis Taiwan | 2015-2018 N = 12,119,853 | PM _{2.5} | OR | 4.82 (2.28, 7.36) | | 1 |
| PARKINSON DISEASE | | | | | | |
| <i>LONG-TERM</i> | | | | | | |
| Fu <i>et al.</i> (2019) [26] Meta-analysis China | 2000-2018 N = 6,33 Million | PM _{2.5} | OR | 1.34 (1.04, 1.73) | | 1 |
| Kasdagli <i>et al.</i> (2019) [20] Meta-analysis Greece | 2014-2018 N = 15,572,595 | PM _{2.5} PM ₁₀ NO ₂ NO _x O ₃ | RR | 1.06 (0.99, 1.14) 0.99 (0.96, 1.01) 1.01 (0.98, 1.03) 1.00 (0.98, 1.03) 1.01 (1.00, 1.02) | | 1 |
| Han <i>et al.</i> (2020) [64] Meta-analysis China | | PM _{2.5} PM ₁₀ NO ₂ NO _x O ₃ | RR | 1.08 (0.98, 1.19) 0.99 (0.97, 1.01) 1.03 (0.99, 1.07) 1,00 (0.98, 1.03) 1.01 (1.00, 1.02) | | 1 |
| <i>SHORT-TERM</i> | | | | | | |

| Authors, design and country | Year Population number | Air pollutant | Association | Adjustment factors | Quality score (0 to 16) | Evidence level (1, 2 or 3) |
|--|-----------------------------|---|-------------|---|-------------------------|----------------------------|
| Kasdagli <i>et al.</i> (2019) [20] Meta-analysis Greece | 2014-2018 N = 40,810 | Zanobetti <i>et al.</i> (2014) [66] PM _{2.5} Lee <i>et al.</i> (2017) [67]: NO ₂ O ₃ | RR | 3.23 (1.08, 5.43) 1.57 (1.19, 2.08) 1.08 (0.94, 1.25) | 9 | 2 |
| Wei <i>et al.</i> (2019) Case crossover study United States | 2000-2012 N = 95,277,169 | PM _{2.5} | RR | 1.03 (1.01, 1.06) | | |
| OTHER | | | | | | |
| DEPRESSION'S DISORDER | | | | | | |
| <i>LONG-TERM</i> | | | | | | |
| Zeng <i>et al.</i> (2019) [71] Meta-analysis China | 2009-2018 N = 210,000 | PM _{2.5} PM ₁₀ NO ₂ | OR | 1.12 (1.00, 1.28) 1.03 (1.01, 1.05) 1.04 (1.01, 1.07) | | 1 |
| Gu <i>et al.</i> (2019) [72] Meta-analysis China | 2010-2018 N = 684,859 | PM _{2.5} | OR | 1.25 (1.07, 1.45) | | 1 |
| Fan <i>et al.</i> (2019) [73] Meta-analysis China, USA, Germany | 2009-2019 N = 424,780 | PM _{2.5} PM ₁₀ NO ₂ | OR | 1.12 (0.97, 1.29) 1.04 (0.88, 1.25) 1.05 (0.83, 1.34) | | 1 |
| Zhao <i>et al.</i> (2018) [28] Literature review Germany | 1992-2010 N = 41,844 | Kioumourtzoglo <i>et al.</i> (2017) [75]: O ₃ | HR | 1.04 (1.01, 1.07) | 14 | 2 |
| Zhao <i>et al.</i> (2019) [80] Cohort study Germany | 1997-2015 N = 2827 | O ₃ | OR | 1.27 (0.82, 1.91) | 14 | 3 |

| Authors, design and country | Year Populatio n number | Air pollutant | Association | Adjustment factors | Quality score (0 to 16) | Evidence level (1, 2 or 3) |
|--|-------------------------------|--|-------------|--|---|-------------------------------|
| <i>SHORT-TERM</i> | | | | | | |
| Zeng <i>et al.</i> (2019) [71] Meta-analysis China | 2009-2018 N = 210,000 | PM _{2.5} | OR | 1.02 (0.98, 1.06) | | |
| Gu <i>et al.</i> (2019) [72] Meta-analysis China | 2010-2018 N = 684,859 | PM _{2.5} PM ₁₀ | OR | 1.18 (1.04, 1.34) 0.89 (0.50, 1.58) | | 2 |
| Fan <i>et al.</i> (2019) [73] Meta-analysis China, USA, Germany | 2009-2019 N = 424,780 | PM _{2.5} PM ₁₀ NO ₂ O ₃ | OR | 1.01 (0.99, 1.04) 1.01 (0.98, 1.04) 1.02 (1.00, 1.04) 1.01 (0.99, 1.03) | | |
| | | Szyszkowicz (2007) [76]: NO ₂ O ₃ PM ₁₀ | RR | 1.03 (1.00, 1.06) 1.02 (1.00, 1.05) 1.05 (1.01, 1.08) | 10 | |
| Zhao <i>et al.</i> (2018) [28] Literature review Germany | 1992-2010 N = 161,937 | O ₃ PM ₁₀ | RR | 1.05 (1.03, 1.06) 1.00 (0.98, 1.01) 1.03 (1.01, 1.06) | Evaluation of the risk of bias on the Office of Health Assessment and Translation (OHAT) tool | 10 2 |
| | | Szyszkowicz (2016) [78]: O ₃ | | | | |
| | | Wang <i>et al.</i> (2014) [79]: Nearest major roadway 100-500m from major roadway | RR | Ranging from 1.01 to 1.02 | 14 | |
| | | | OR | 0.63 (0.26, 1.57) 1.66 (0.86, 3.17) | 11 | |

| Authors, design and country | Year Population number | Air pollutant | Association | Adjustment factors | Quality score (0 to 16) | Evidence level (1, 2 or 3) |
|--|---------------------------|---|--|--|-------------------------|----------------------------|
| Zhao <i>et al.</i> (2019) [91] Cohort study Germany | 1997-2015 N = 2827 | O ₃ | OR 0.93 (0.86, 0.99) 1.00 (0.95, 1.05) | Income, parental education and psychopathology, single parent family status, time spent by a child outside, time spend in front of a screen, exact age, and sex of child | 14 | 3 |
| PRENATAL AND POSTNATAL EXPOSURE | | | | | | |
| Jorcano <i>et al.</i> (2019) [74] Meta-analysis Spain | 2010-2019 N = 13,182 | Prenatal exposure PM _{2.5} NO ₂ NO _x Postnatal exposure PM _{2.5} NO ₂ NO _x | OR 0.83 (0.64, 1.09) 1.02 (0.95, 1.10) 1.02 (0.96, 1.09) 0.69 (0.47, 1.01) 0.92 (0.82, 1.03) 0.94 (0.82, 1.07) | | | 2 and 3 |
| Suicide SHORT-TERM | | | | | | |
| Gu <i>et al.</i> (2019) [72] Meta-analysis China | 2010-2018 N = 684,859 | PM _{2.5} PM ₁₀ | OR 1.08 (1.08, 1.09) 1.01 (1.00, 1.03) | | | 2 |
| Braithwaite <i>et al.</i> (2019) [81] Meta-analysis United Kingdom | 1974-2017 | PM ₁₀ | OR 1.02 (1.00, 1.03) | | | 2 |
| Zhao <i>et al.</i> (2018) [28] Literature review Germany | 1991-2008 N = 219, 895 | Casas <i>et al.</i> (2017) [92] O ₃ Szyszkowicz <i>et al.</i> (2010) [93]: NO ₂ | OR Ranging from 1.01 and 1.08 1.18 (1.03, 1.35) | | 15 9 | 2 |

SES: socio-economic status; LUR: land-use regression; ICD-10: international classification of diseases version 10

Annexe 2. Grille de calcul du score de qualité des études sélectionnées

| Quality criteria | Score |
|---|--------|
| Impact factor | |
| <5 | 0 |
| >= 5 | 1 |
| Study population number | |
| <5000 questionnaire survey <u>or</u> <500 if clinical diagnosis | 0 |
| Between 5,000 and 9,999 if questionnaire survey or between 500 and 1,999 | 1 |
| >= 10,000 if questionnaire survey or >= 2,000 if clinical diagnosis | 2 |
| Sample | |
| Not representative of the general population | 0 |
| Representative of the general population | 1 |
| Study type | |
| Transversal study | 0 |
| Longitudinal study | 1 |
| Statistical analysis | |
| Non-relevant, lack of detail or absence of certain adjustment factors | 0 |
| Well detailed and relevant | 1 |
| Adjustment on several confounding factors (tobacco, alcohol, SES) | 2 |
| Health indicator assessment | |
| <i>Indicator collection:</i> | |
| Declared (self-administered questionnaire) | 0 |
| Measured (self-administered questionnaire, clinical diagnosis and/or biological measures) | 1 |
| <i>Assessment method:</i> | |
| Not very detailed or specific | 0 |
| Well detailed (ICD-10 or specific clinical elements) | 1 |
| <i>Follow-up period:</i> | |
| <= 2 years | 0 |
| 3 or 4 years | 1 |
| >= 5 years | 2 |
| Exposure assessment | |
| <i>Methodology</i> | |
| Not very detailed | 0 |
| Well detailed | 1 |
| <i>Consideration of the variability of exposure over time</i> | |
| Yes | 0 |
| No | 1 |
| <i>Exposure measurement model used</i> | |
| Background pollution | 0 |
| LUR, dispersion model, satellite, density and proximity to traffic | 1 |
| <i>Follow-up period:</i> | |
| <= 2 years | 0 |
| 3 or 4 years | 1 |
| >= 5 years | 2 |
| Overall score | 16 max |

Annexe 3. Données de conversion pour l'ozone et le dioxyde d'azote selon l'Organisme mondial de la santé, en part par milliards (ppb) en microgrammes par mètres cube ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

| Polluants | OMS 25°C |
|------------------|--------------------------------|
| Ozone | 1 ppb = 1.96 $\mu\text{g m}^3$ |
| Dioxyde d'azote | 1 ppb = 1.88 $\mu\text{g m}^3$ |