

MARDI 25 MARS 2014



JOURNÉE
SCIENTIFIQUE
DES COHORTES
GAZEL & CONSTANCES

Expositions professionnelles aux solvants et troubles cognitifs à long terme

Time may not fully attenuate solvent-associated cognitive deficits in highly-exposed workers. **Sous presse, Neurology Mai 2014**

Erika L. Sabbath , Laure-Anne Gutierrez , , Cassandra A. Okechukwu , Archana Singh-Manoux , Hélène Amieva , Marcel Goldberg , Marie Zins , Claudine Berr

*INSERM U1061, Neuropsychiatrie : recherche   pidemiologique et clinique,
Université Montpellier I, CMRR Languedoc Roussillon, France*

Solvants et cognition

Un solvant est un liquide qui a la propriété de dissoudre, de diluer ou d'extraire d'autres substances . Plus d'une centaine de solvants différents sont d'usage courant.

- Expositions chroniques aux solvants organiques → encéphalopathies (White,1997) avec dépression, déficits psychomoteurs et attentionnels
- Effets liés aux expositions aiguës se résolvent spontanément sauf si doses très élevées (Urba,2007)
- Peu de données sur les effets à long terme des expositions chroniques (White 1997; Dick, 2002; Nilson, 2003)
 - principalement avant 60 ans
 - Études transversales/ cas-témoins (Kukull, 1995; Gun, 1997; Palmer, 1998) et quelques études longitudinales sur des échantillons limités (White 1997; Dick,2002; Nilson, 2003)

Premiers travaux dans GAZEL

à partir de l'examen dans les CES en 2003-2004

- Depuis le recrutement à EDF-GDF et jusqu'en 1998, un système d'information spécifique sur l'environnement des postes de travail
- Permet l'évaluation des expositions professionnelles à partir d'une matrice emploi-exposition (MATEX) développée par des experts pour étudier les expositions cumulées à 29 agents physiques et chimiques
 - ➔ Indicateurs semi-quantitatifs : cumul d'exposition prenant en compte le niveau et la probabilité d'exposition pour chaque poste

Passation dans le cadre des CES par les infirmières de deux tests cognitifs chez 5242 participants de 55 à 65 ans : MMSE et Codes de Weschler (WAIS-R)

- Les résultats suggéraient
 - un effet résiduel non négligeable des expositions fortes aux solvants avec un bas niveau cognitif (Berr et al, Dement Geriatr Cogn Disord 2010;30:12–19)
 - en interaction avec le niveau d'éducation (Sabbath et al Neurology 2012)

Hypothèses et objectifs

- L'utilisation des solvants est encore importante en milieu professionnel et les effets chroniques de l'exposition professionnelle aux grands types de solvants sur le vieillissement cognitif devaient être évalués plus spécifiquement
 - dans les différents domaines cognitifs et avec une vision à plus long terme
 - après la retraite et selon les délais depuis la fin des expositions.

Ce travail repose sur l'hypothèse que les sujets ayant eu les expositions les plus élevées et les plus récentes ont un risque plus élevé de bas niveau de performance cognitive. Mais il est aussi important de savoir si des expositions mêmes très anciennes sont aussi associés aux performances cognitives

Gazel 2010- Bilan senior pilote de constances:

Batterie de tests cognitifs explorant différents domaines

(passation standardisée par neuropsychologue)

Test	Objectif
1 - Mini Mental State Examination-	Statut cognitif global
2 - RL/RI 16 (test de Mémoire de Grober = FCRST	Mémoire
3 - Trail Making test : parties A et B	Exploration visuelle, attention, vitesse de raisonnement, fonctions exécutives
4 - Code de Wechsler	Raisonnement logique, attention visuelle, vitesse psychomotrice
5 - Test d'équilibre station unipodale	Evaluation de l'équilibre
6 - Tests de vitesse de marche	Evaluation de la fonction locomotrice
7 - Finger Tapping Test	Evaluation de la vitesse motrice et du contrôle moteur des mains.
8 - Hand grip test (force de préhension)	Evaluation de la force de préhension au niveau du poignet
Rappel du test de Grober et Buschke	
9 - Evocation lexicale et sémantique	Fluence verbale

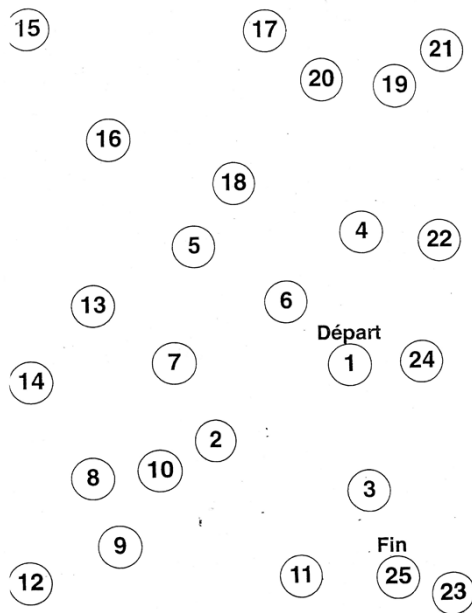
MMSE

- Présence d'une altération cognitive ?
- Fonctions :
 - orientation espace/temps
 - mémoire à court terme
 - mémoire épisodique
 - mémoire de travail
 - langage (dénomination, compréhension, écriture)
 - praxies visuo-constructives

Trail Making Test

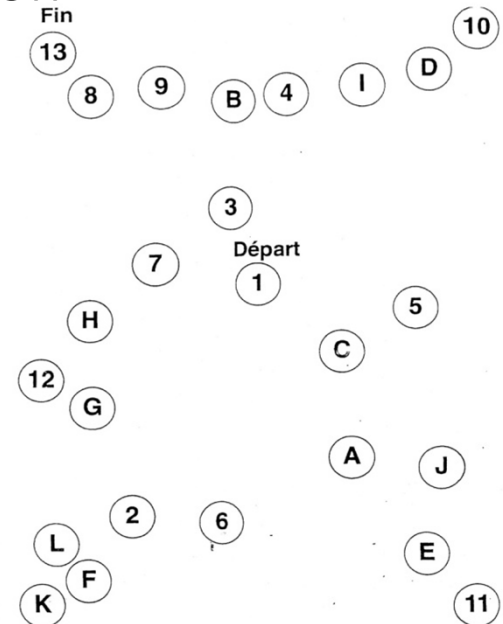
Partie A

- Attention sélective
- Vitesse psychomotrice



Partie B

- Attention sélective
- Vitesse psychomotrice
- Planification
- Flexibilité mentale
- Inhibition



Epreuves de Fluence Verbale

- Fluence catégorielle

Citer en 1 minute le maximum de noms d'animaux

- Langage : accès au répertoire lexico-sémantique
- Fonctions exécutives (recherche stratégique en MLT)
- Mémoire sémantique

- Fluence littérale

Citer en 1 minute le maximum de mots commençant par la lettre P

- Langage : accès au répertoire lexical
- Fonctions exécutives (pas de catégories pré-existantes ; nécessité de mettre en place des stratégies ++)

Méthodes

Population

2143 hommes âgés de plus de 55 ans (âge moyen =65, SD= 2.8), retraités en moyenne depuis 10 ans

Données

- Performances cognitives

Bas niveau de performance défini <25^{ème} percentile

Analyses de sensibilité avec les tests en continu

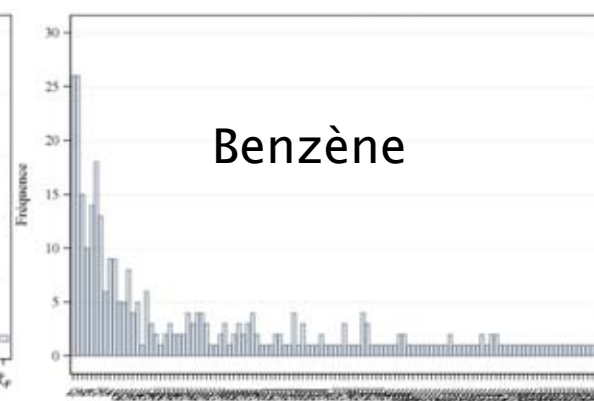
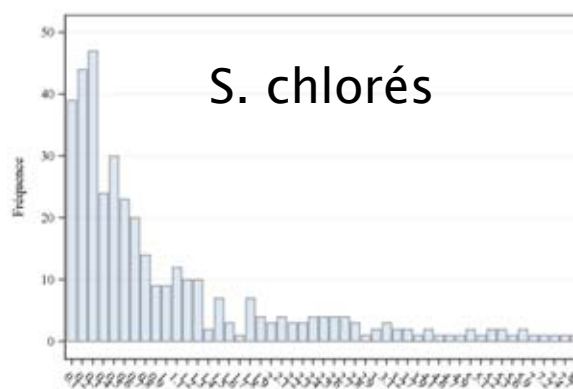
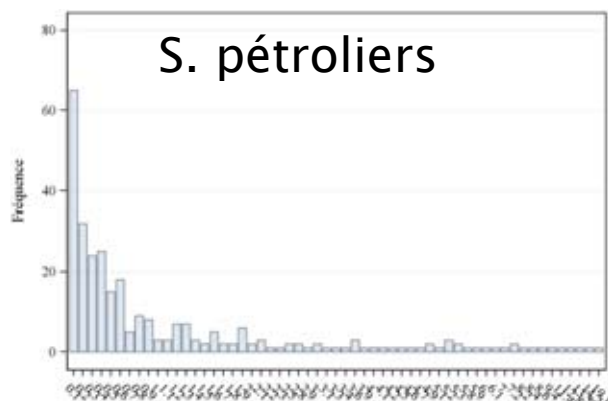
- Expositions aux solvants selon niveaux et délais depuis fin de l'exposition
- Covariates ; variables sociodémographiques, de comportement et de santé

Analyses

Modèles de régression log-binomial avec tests d'interaction pour doses et délais exposition solvants

Risque de bas niveau cognitif calculé par rapport à la population de référence non exposée pour le solvant étudié

Exposition aux solvants



Solvants	% exposé	Haut niveau	Modéré	Exposé avant 1980	Exposé après 1980
Solvants chlorés	33 %	17%	16%	15.5 %	17.5 %
Benzene	26 %	13 %	13 %	17.3 %	8.9 %
Solvants pétroliers	25 %	13 %	12 %	17.4 %	7.4 %

- 20 % de la population exposée à au moins un type de solvants, 11 % à plus de deux ou trois.
- La notion d'exposition ancienne recouvre des expositions entre 30 et 50 ans avant la passation des tests
- La notion d'exposition récente est définie pour des sujets qui ont cessé d'être exposé plus de 10 ans avant les tests cognitifs (12 à 30 ans)

Performances cognitives et niveau d'exposition

Test	Solvant	Non-exposés	Exposition modérée RR (95% IC)	Exposition forte RR (95% IC)
MMSE	Chlorés	1.0	1.14 [1.02;1.28]*	1.18[1.06;1.31]**
	Benzène	1.0	1.10 [0.97;1.24]	1.17[1.05;1.31]**
	Pétroliers	1.0	1.06 [0.94;1.20]	1.22[1.09;1.36]**
DSST	Chlorés	1.0	1.22 [1.01;1.47]*	1.54[1.31;1.82]***
	Benzène	1.0	1.01 [0.81;1.25]	1.31[1.11;1.56]**
	Pétroliers	1.0	0.90 [0.72;1.13]	1.40[1.19;1.66]***
FCSRT: immediate	Chlorés	1.0	1.06 [0.88;1.27]	1.22 [1.03;1.45]*
	Benzène	1.0	1.07 [0.88;1.30]	1.19 [0.99;1.43] †
	Pétroliers	1.0	1.02 [0.83;1.25]	1.19 [0.99;1.43] †
Fluence lexicale	Chlorés	1.0	1.15 [0.97;1.36]	1.33[1.14;1.55]***
	Benzène	1.0	1.02 [0.85;1.23]	1.25[1.07;1.47]**
	Pétroliers	1.0	0.89 [0.73;1.09]	1.22 [1.04;1.44]*
TMT-B	Chlorés	1.0	1.13 [0.92;1.39]	1.49[1.25;1.77]***
	Benzène	1.0	1.20 [0.98;1.46]†	1.25 [1.03;1.52]*
	Pétroliers	1.0	1.11 [0.90;1.37]	1.31[1.08;1.58]**

†p<0.1 * p<0.05
 **p<0.01
 ***p<0.001. RR:
 Risk Ratio;
 IC: Intervalle de
 confiance.

Tous les modèles
 sont ajustés sur
 âge, education,
 alcool, tabac,
 corpulence, TA et
 CES-D

- Association principalement pour des expositions élevés et pour les 3 familles de solvants
- Pas d'association avec deux tests: Fluence lexicale et TMT-A

Le temps peut -il atténuer les effets d'une exposition ?

Test		Modéré et Ancien	Modéré et recent	Elevé et ancien	Elevé et récent
MMSE	Chlorés	1.10 [0.96;1.27]	1.21 [1.04;1.41]*	1.13 [0.95;1.35]	1.20[1.07;1.36]**
	Benzène	1.07 [0.94;1.23]	1.19 [0.96;1.49]	1.17 [1.02;1.35]*	1.17 [1.01;1.36]*
	Pétroliers	1.02 [0.89;1.17]	1.28 [1.01;1.61]*	1.22[1.06;1.40]**	1.21[1.04;1.41]**

Test		Modéré et Ancien	Modéré et recent	Elevé et ancien	Elevé et récent
DSST	Chlorés	1.02 [0.79;1.31]	1.52 [1.20;1.91]***	1.31 [1.01;1.69]*	1.70[1.42;2.03]***
	Benzène	0.95 [0.74;1.21]	1.27 [0.87;1.87]	1.16 [0.91;1.47]	1.49[1.21;1.84]***
	Pétroliers	0.87 [0.68;1.11]	1.15 [0.92;1.44]	1.15 [0.80;1.64]	1.75[1.42;2.15]***

Oui si dose modéré

Non si dose élevé

Le temps peut -il atténuer les effets d'une exposition ?

Test		Modéré et Ancien	Modéré et récent	Elevé et ancien	Elevé et récent
Fluence lexicale	Chlorés	0.98 [0.79;1.22]	1.45 [1.17;1.80]**	1.01 [0.76;1.35]	1.48[1.26;1.75]***
	Benzène	1.05 [0.86;1.28]	0.92 [0.61;1.38]	1.18 [0.95;1.47]	1.34[1.08;1.65]**
	Pétroliers	0.91 [0.74;1.13]	0.78 [0.46;1.30]	1.11 [0.89;1.38]	1.38[1.11;1.71]**

Non quelque soit la dose pour les solvants chlorés et pour les doses élevées de benzène et pétroliers

Test		Modéré et Ancien	Modéré et récent	Elevé et ancien	Elevé et récent
TMT B	Chlorés	1.20 [0.95;1.52]	1.04 [0.76;1.43]	1.22 [0.92;1.63]	1.65[1.36;2.00]***
	Benzène	1.14 [0.90;1.43]	1.39 [0.99;1.95] †	1.19 [0.91;1.55]	1.32 [1.03;1.68]*
	Pétroliers	1.07 [0.84;1.35]	1.26 [0.88;1.82]	1.09 [0.83;1.42]	1.62[1.28;2.06]***

Non si dose élevé

Tous les modèles sont ajustés sur âge, éducation, alcool, tabac, corpulence, TA et CES-D

Discussion

- ✓ Au total, effets observés bien après la retraite
 - ✓ Associations entre expositions aux solvants et des performances cognitives moins bonnes globalement , pour la vitesse psychomotrice, la fluence catégorielle, la mémoire immédiate et les fonctions exécutives.
 - ✓ Absence d'association avec la mémoire différée, la fluence sémantique et la vitesse visuo- motrice

- ✓ Les associations décrites confortent des résultats antérieurs avec un recul limité et l'importance de l'atteinte des fonctions d'attention et de mémoire de travail qui avait été mis en avant dans des travaux d'imagerie cérébrale, avec une atrophie du cortex préfrontal, qui pourrait être plus vulnérable face aux agents chimiques

- ✓ Limites et forces
 - ✓ Une seule mesure cognitive, biais résiduel
 - ✓ Exposition professionnelle documentée prospectivement indépendamment du statut cognitif, effet dose et temps testés.

Conclusions

- L'exposition aux solvants au cours de la vie professionnelle prédit un niveau plus bas de performance cognitive dans plusieurs domaines après la retraite chez les sujets les plus exposés.
- Les déficits cognitifs persistent après des décennies
- Ces expositions professionnelles sont encore fréquentes dans l'industrie et les effets neurotoxiques de ces produits ne se dissipent pas après l'arrêt de l'exposition, surtout quand les doses ont été élevés
- Connaître l'histoire professionnelle et les expositions chimiques même anciennes est une information importante pour les praticiens qui doivent détecter et prendre en charge les troubles cognitifs très fréquents avec l'avancée en âge.

Un grand merci à tous les participants du programme ANR workage



De Gazel à Constances

- Un bilan senior identique chez les 45-70 ans
- Une nouvelle dimension permettant la préparation d'un programme scientifique portant sur de multiples facettes du vieillissement et incluant un projet d'imagerie cérébrale
- La poursuite des travaux dans le domaine des expositions professionnelles sur une population où elles sont diversifiées.

