



De l'intérêt d'étudier le vieillissement avant l'âge de 65 ans Apports de Gazel & Constances

Claudine Berr

Institut des Neurosciences de Montpellier , Inserm U1298





De Gazel à Constances

Pourquoi étudier le
vieillessement avant 65 ans ?

Quels résultats et
perspectives ?



▶ QUID du vieillissement dans GAZEL

- Le vieillissement est un processus qui s'engage très tôt dans la vie. Il s'accompagne d'un déclin de toutes les fonctions physiologiques et cognitives, avec une grande variabilité.
- Avec l'avancée en âge, la fréquence des maladies chroniques augmente, poly-pathologies et perte d'autonomie sont de plus en plus fréquents, une des causes majeures étant les pathologies démentielles.
- L'identification de facteurs de risque/prévention modifiables est un enjeu majeur dans la prévention du vieillissement et du déclin des fonctions cognitives et physiques
- Ces facteurs jouent très probablement un rôle bien avant que l'on ne « devienne » un sénior mais peu d'études de cohorte couvrent de larges périodes du parcours de vie.



GAZEL : documentation +++ de données sur les expositions professionnelles de qualité, difficile à obtenir quand on a des cohortes recrutées après 65 ans,.





Travail manuel, facteur de risque de démence et de maladies neuro-dégénératives : Qu'y a-t-il derrière cette association décrite avant les années 2000?

- Très peu de travaux sur exposition au cours de la vie professionnelle et vieillissement cérébral/ maladies neurodégénératives: certains métiers semblaient plus exposés (travail manuel, exposition à des produits neurotoxiques)
- Interprétations limitées par leur méthodologie: études transversales ou cas-témoins, recueil rétrospectif des expositions,

Exposition à des toxiques



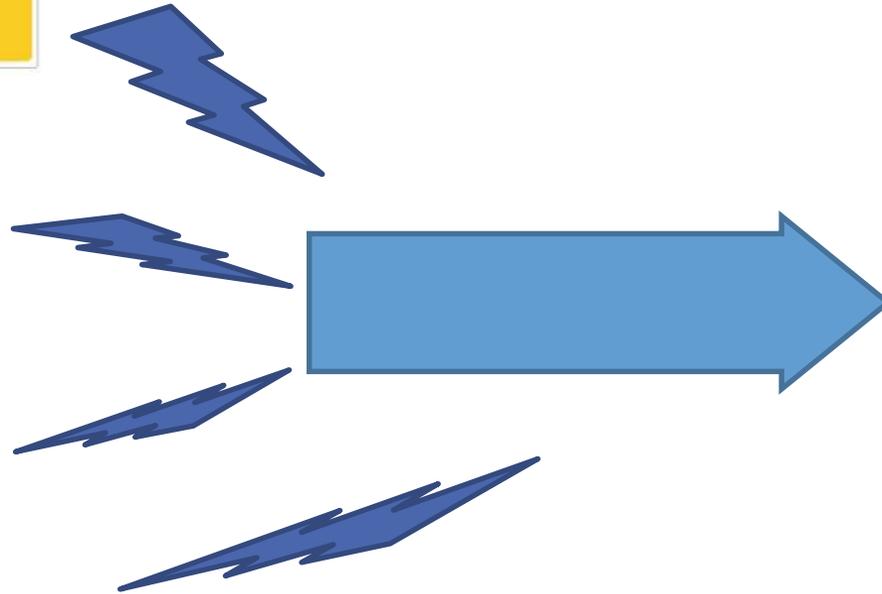
Comportements à risque pour la santé



bas niveau socio-économique



Bas niveau éducation/ réserve cognitive



Performances
cognitives





Dès 2003 dans Gazel, chez les plus de 55 ans, introduction d'une évaluation cognitive

WORKAGE



Faisabilité d'une passation du MMSE et des codes de Wechsler (fonctions exécutives et vitesse psychomotrice), tests simples à administrer dans les CES

Dans un deuxième temps, batterie pilote avec neuropsychologue (2010)

A permis d'avoir de premiers résultats montrant l'intérêt de connaître les expositions pendant la vie active chez des sujets majoritairement retraités: ↗ **du risque de bas niveau de performance cognitive**

- ❖ Chez les hommes exposés aux solvants chlorés, aromatiques, pétroliers ou benzène (*Berr C et al. Dem Geriatr Cogn Disord 2010*)
- ❖ Avec un effet dose pour les exposés ayant les plus bas niveaux d'étude (*Sabbath E et al. Neurology 2012*)
- ❖ Et des effets qui persistent bien après la fin de l'exposition, après la retraite, chez les plus exposés (*Sabbath E et al. Neurology 2014*)



- Les produits toxiques ne sont pas les seules expositions à risque :
- ❖ Avoir peu de latitude décisionnelle, de support social ou un travail « ennuyeux » ↗ le risque de bas niveau de performance cognitive (*Sabbath et al. Neurology 2014*)





Pourquoi une thématique vieillissement dans CONSTANCES, une réflexion menée dès 2003

Nécessité de reconsidérer la place des retraités dans les Centres d'Examen de Santé:

- Suivi post-professionnel des effets différés à long terme des nuisances professionnelles
- Prévention des problèmes liés au vieillissement : repérer des trajectoires cliniques et/ou des conditions de vie et de travail pouvant augmenter la probabilité de survenue d'une incapacité ou d'une dépendance au grand âge





Groupe de travail en 2004 (S Andrieu, J Ankri, C Berr, A Colvez, M Zins et des contributions P Dargent, A Elbaz, J Touchon, S Legrain....)

Mission : Définir dans les grandes lignes les objectifs de recherche sur la thématique du vieillissement dans la cohorte CONSTANCES et rechercher les outils les plus adaptés pour recueillir les données spécifiques, peu documentées dans le corpus de Constances.

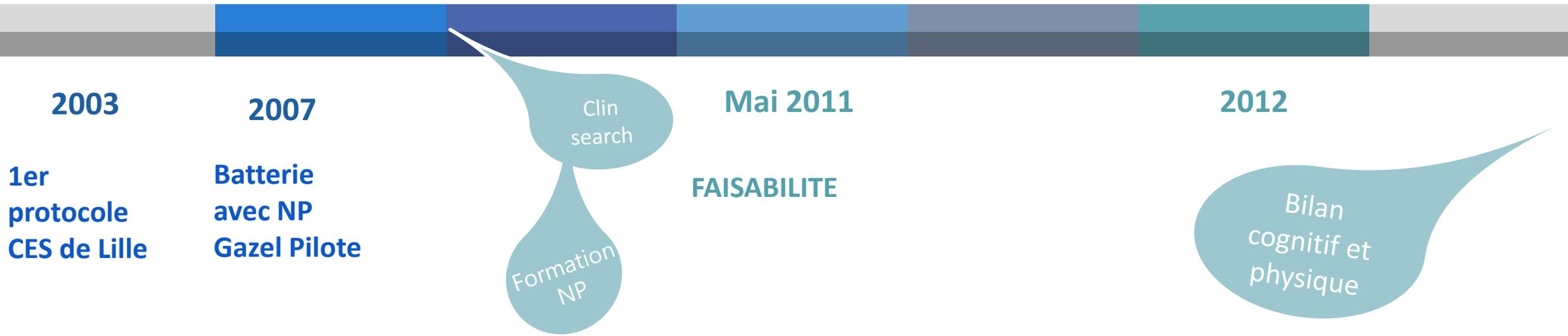
- S'appuyer sur le concept de vieillissement réussi
- Essayer de s'affranchir d'une approche par pathologie
- Proposer des outils sensibles à l'avancée en âge ou prédicteurs des événements défavorables liés au vieillissement (chutes, hospitalisation, dépendance...)

Pour l'étude des facteurs de risque, intérêt d'inclure des moins de 55 ans mais envisager des bilans avant cet âge était un pari audacieux





2007-2011 Maturation du bilan “vieillessement /senior” vers un bilan “cognitif et physique”



▶ Ajout de données sur le fonctionnement cognitif et les capacités physiques dans un bilan dédié aux plus de 45 ans



Nombreuses données dans le protocole général permettant de connaître et suivre :

- des paramètres physiques et biologiques
- La survenue de pathologies comme les pathologies oculaires (C Delcourt) ou la santé respiratoire (Intervention N Roche)

Et de documenter de nombreux facteurs potentiels associés au vieillissement

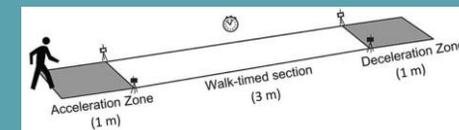
Batterie de tests neuropsychologiques en face à face

- Fonctionnement global
- Fonctions exécutives
- Mémoire épisodique
- Fluences verbales



Performances physiques

- Test d'équilibre station unipodale
- Vitesse de marche (VM)
- Vitesse motrice (Finger Tapping Test, FTT)
- Force de préhension (Hand grip test)



82600 premiers bilans disponibles dans la base de données: chez des 45-74 ans (m=58 ans)



53%



> Bac 51%



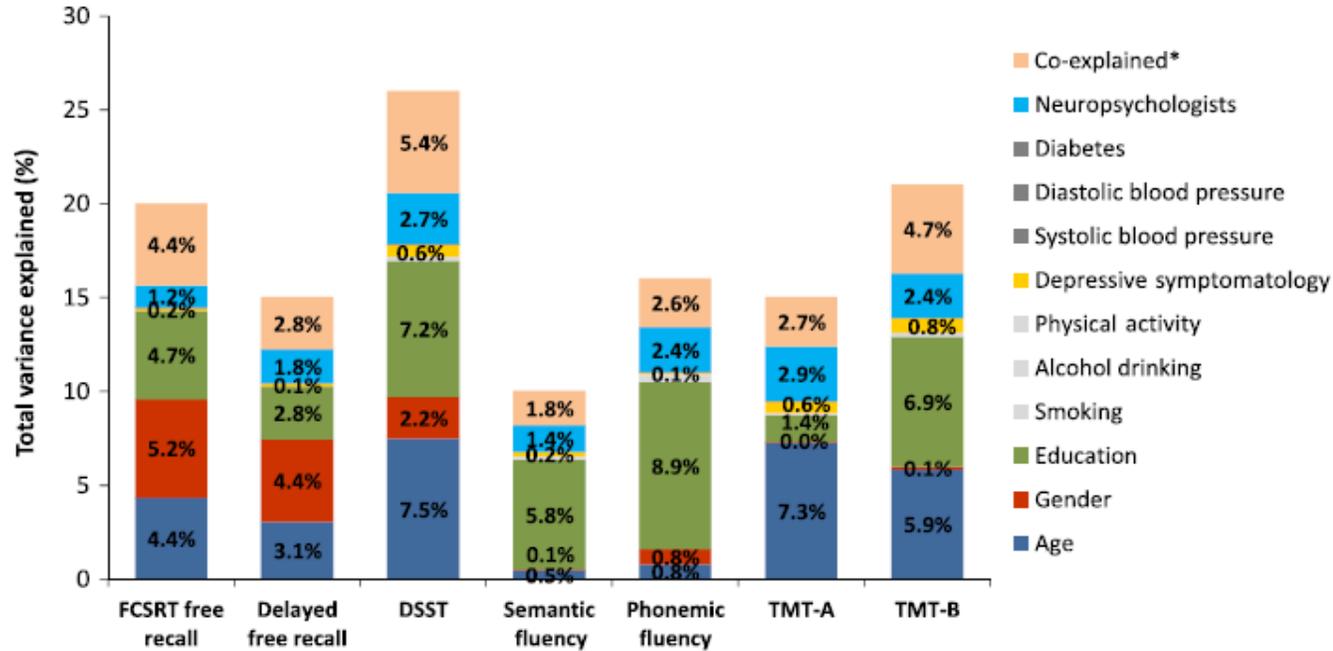
retraité 36 %

16300 Réinvitations avec bilan, délai médian 5,1 ans, en moyenne diminution modérée des scores

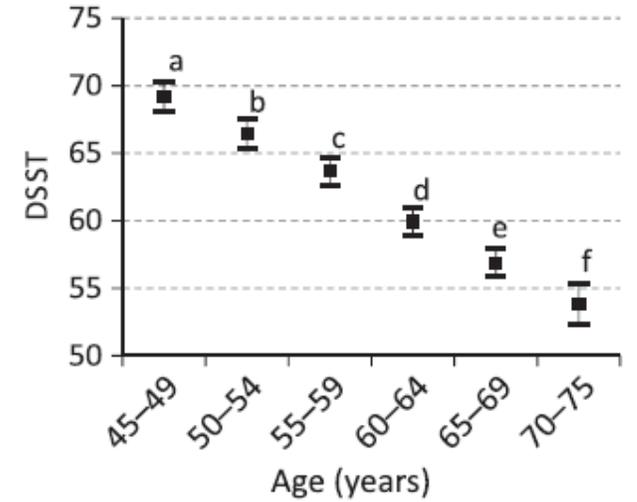




Analyses descriptives (I)



(Mura T et al. Eur J Epidemiol 2016)



- Les variables socio-économiques, de mode de vie, cardiovasculaire et psychologique expliquent entre 10 et 26% de la variance des scores chez ces 45-75 ans
- Age, sexe et niveau d'études sont les facteurs les plus importants.
- Ces données ont permis de publier des normes par tranche d'âge de 5 ans, sexe et niveau d'éducation, utile pour les neuropsychologues et dans différents contextes cliniques

(Ouvrard Cet al. Eur J Neurol 2019)

PARI GAGNANT !





Analyses descriptives (II): établir des normes nationales de vitesse de marche chez les 45-69 ans après prise en compte de la participation : Une application en préparation

Normes de vitesse de marche

Caractéristiques générales

Quel est votre sexe ?
Femme

Quel est votre plus haut niveau de diplôme ?
Baccalauréat

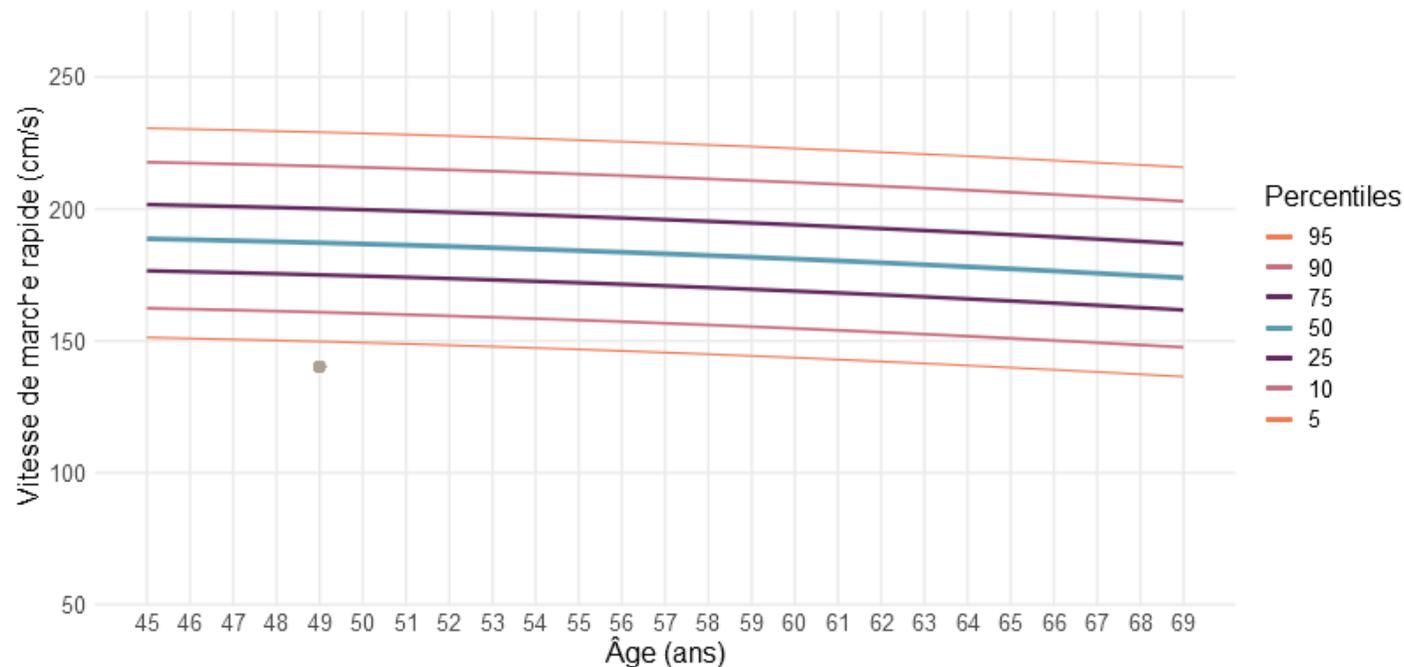
Quelle est votre taille en cm ? (entre 110 et 210 cm)
168

Quel est votre âge ? (entre 45 et 69 ans)
49

Test de vitesse de marche

À quelle allure a été mesurée votre vitesse de marche ?
Rapide

Quelle est votre vitesse de marche ? (en cm/s)
140,19



Comparativement à la population française, à allure rapide, vous marchez plus vite que 3% et moins vite que 97% des femmes présentant les mêmes caractéristiques que vous (âgées de 49 ans, mesurant 168 cm, ayant un diplôme supérieur ou égal au baccalauréat).

(Félicia Santos et al, en préparation)





Quelques résultats sur les déterminants du vieillissement à partir des données du bilan d'inclusion

↗ du risque de bas niveau de performance cognitive ou fonctionnelle ?

- Expositions professionnelles : Solvants, formaldéhyde
- Environnement
 - Physique : associations entre pollution atmosphérique et cognition *(Zare Sakhvidi et al Lanc Plan Hlth., 2022)*
Présenté dans le volet environnement
 - Socio –économique: défavorisation du quartier
- Exposition hormonale chez la femme
- Prescription de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (AC)

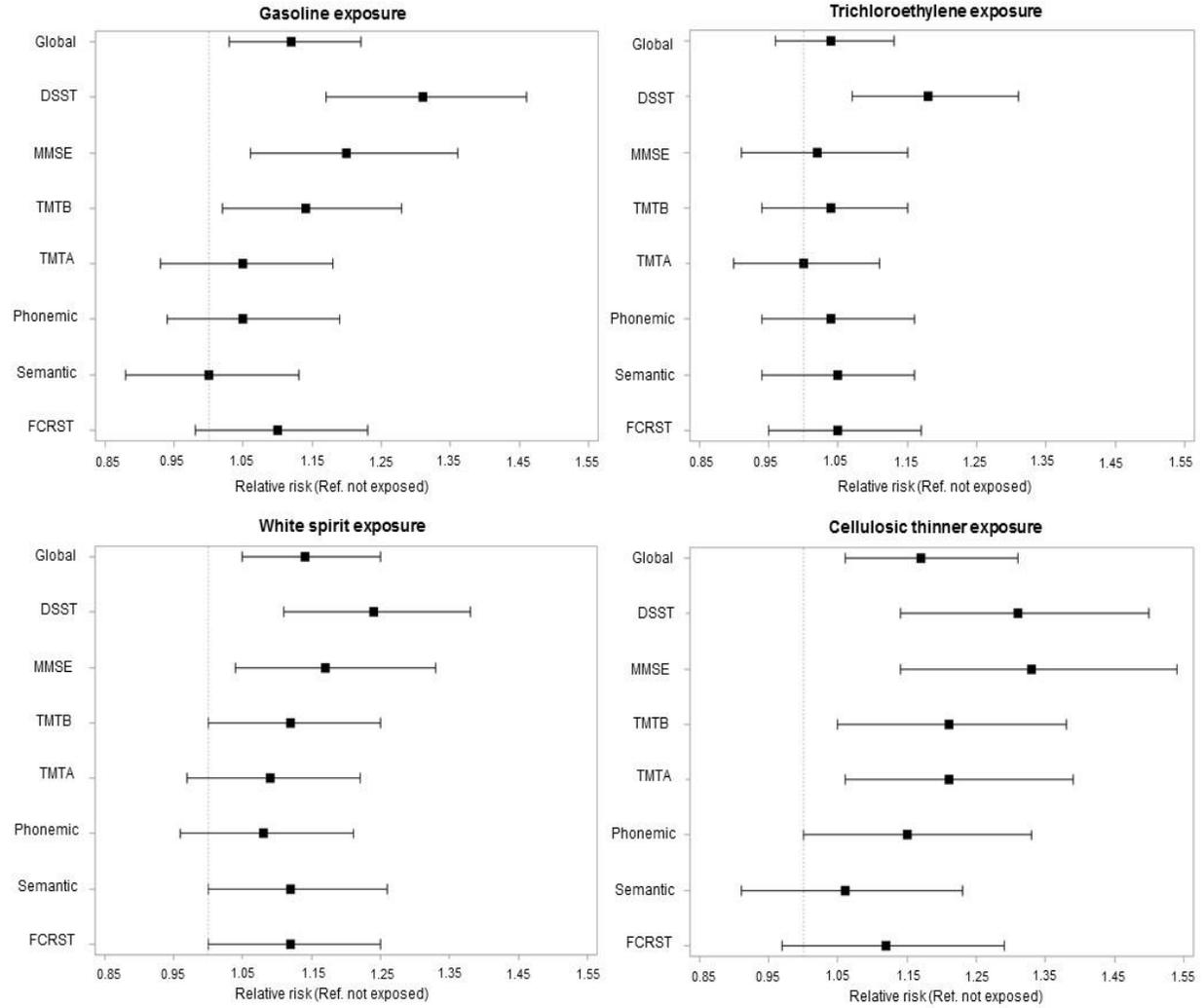




Exposition professionnelle et vieillissement (I)

Les solvants (trichloréthylène, essence, white spirit, diluants celluloseux)

Impact sur le fonctionnement cognitif



17. Solvants, diluants, dégraissants (excepté savons) ou désinfectants (pour nettoyer du matériel, vos mains) de type :

a/ Essence Oui Non Ne sait pas
 Si oui, de quelle année à quelle année de [] à []
 de [] à [] de [] à []

b/ Trichloréthylène Oui Non Ne sait pas
 Si oui, de quelle année à quelle année de [] à []
 de [] à [] de [] à []

c/ White spirit Oui Non Ne sait pas
 Si oui, de quelle année à quelle année de [] à []
 de [] à [] de [] à []

d/ Diluant cellulosique Oui Non Ne sait pas
 Si oui, de quelle année à quelle année de [] à []
 de [] à [] de [] à []

Exposition fréquente: 16,8% des hommes exposés à au moins un solvant.

Les performances cognitives sont plus basses (score dans le premier quartile) quand :

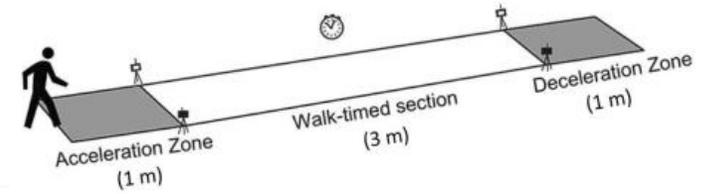
- Exposition à un nombre élevé de solvants,
- Durée d'exposition plus importante,
- Exposition récente.

Letellier N et al Occup Env Med 2020





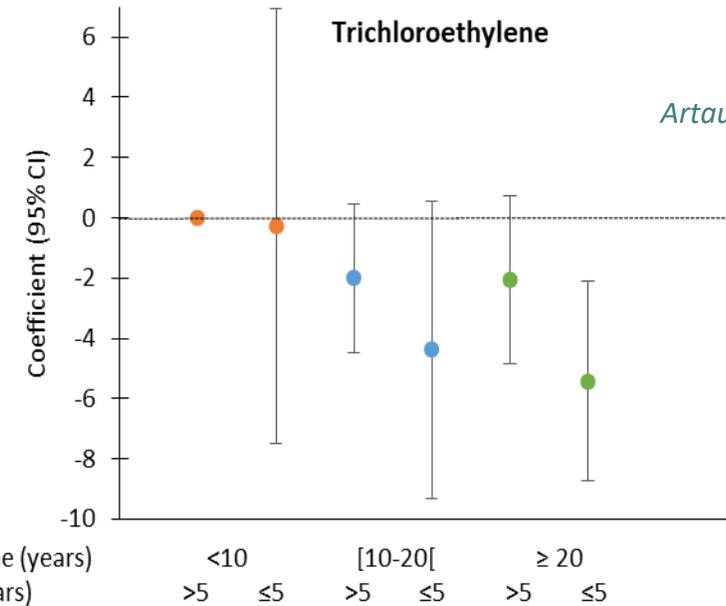
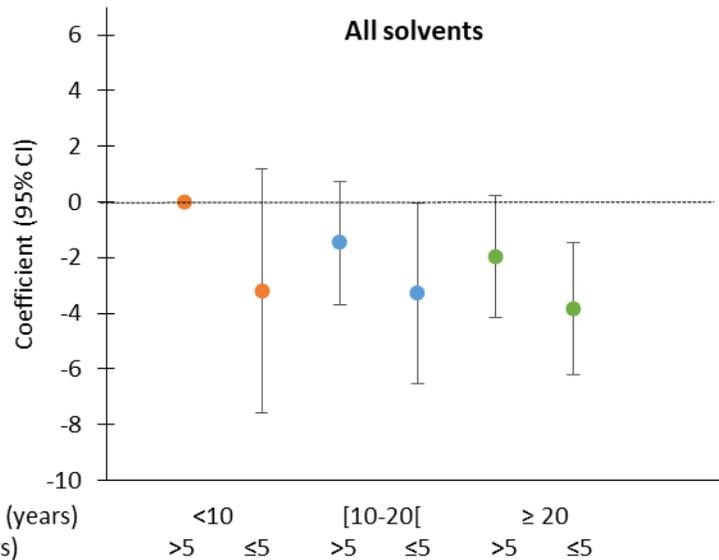
Exposition professionnelle et vieillissement (II) Les solvants: Impact sur la vitesse de marche



Chez les hommes exposés:

- Une durée d'exposition plus longue est associée à une vitesse de marche plus lente
- La vitesse de marche augmente avec le temps écoulé depuis la dernière exposition
- L'antériorité de l'exposition semble avoir plus d'effet sur la vitesse de marche que la durée d'exposition

Essentiellement expliqués par l'exposition au **trichloréthylène**, cohérents avec des données antérieures de la littérature sur la neurotoxicité de cette molécule sur la voie nigrostriée impliquée dans la maladie de Parkinson



Artaud F et al (en préparation)





Exposition professionnelle et vieillissement (III)

Formaldéhyde (gaz dégagé par le formol), évalué avec une matrice emploi-exposition.



Calendrier professionnel

A remplir à votre domicile

↑ risque de moins bonnes performances cognitives

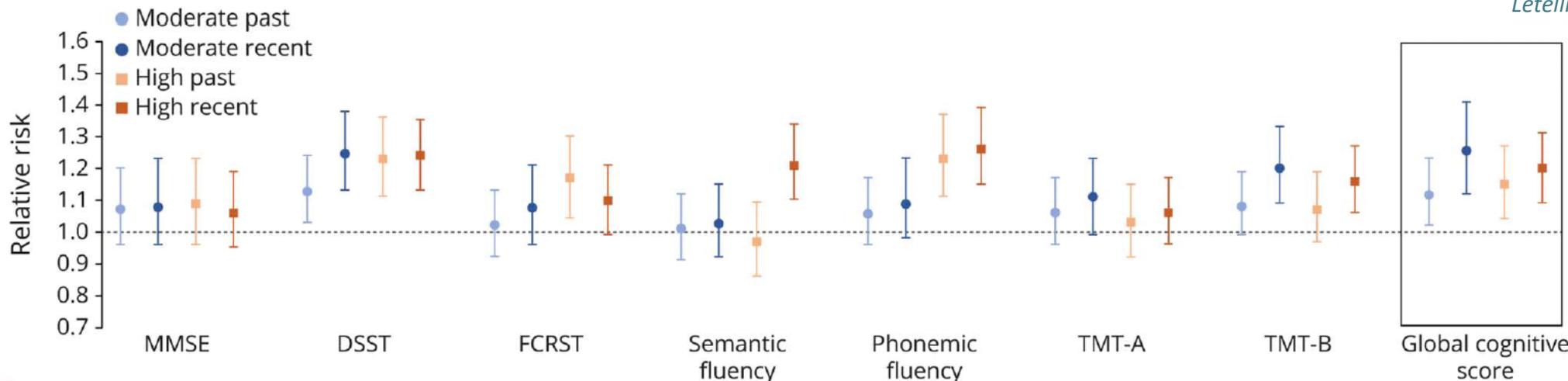
- Liée aux doses cumulées
- Chez les sujets les plus exposés, effet peu atténué par le temps après la fin de l'exposition

8 % des volontaires de + de 45 ans ont été exposés au formaldéhyde au cours de leur vie professionnelle

chiffres basés sur une extraction de données Constances comportant 75 322 volontaires de + de 45 ans

cohortes CONSTANCES

Figure Association Between the Indicator That Combines Total Lifetime Dose (i.e., CEI) and Time Since Last Exposure and Cognitive Impairment



CEI = cumulative exposure index; DSST = Digit Symbol Substitution Test; FCSRST = Free and Cued Selective Reminding Test; MMSE = Mini-Mental State Examination; TMT = Trail-Making Test.





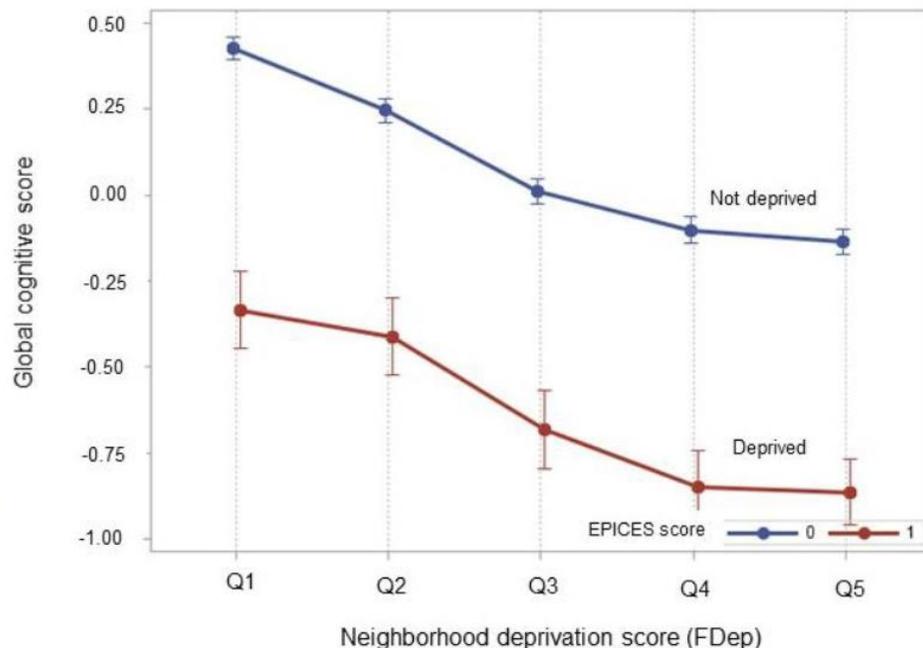
En lien avec le volet « Inégalités sociales de santé »

Défavorisation et fonctionnement cognitif (score cognitif résumant 6 scores cognitifs)

(Letellier et al, BMJ Open 2020)

N = 44 648

Distribution of global cognitive score according to deprivation



EPICES score

(défavorisation individuelle)

- Non défavorisé
- Défavorisé ($\geq 30,17$)

FDEP09 score

(défavorisation contextuelle)

Plus favorisé  Plus défavorisé
Q1 Quintile Q5

➤ du risque de bas niveau de performance cognitive

• Quel que soit le niveau individuel de défavorisation, le niveau de défavorisation du lieu de résidence a un impact sur les performances cognitives

- Effet propre du quartier à explorer :
 - Accès quotidien aux différentes ressources : commerces, soins, transport...
 - participation aux activités sociales, culturelles, de loisirs et/ou sportives





De l'intérêt du SNDS.....

Usage des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (AC) et fonctions cognitives

- En France, 7,5% à 14% des sujets âgés (+65 ans) sont sous prescription d'AC+, présents dans plusieurs classes thérapeutiques avec des indications différentes
 - Plusieurs études ont documenté l'association médicaments AC+ et les performances cognitives basses (ou démence) chez les patients âgés (+65 ans) mais les AC+ sont considérés globalement sans distinction de niveau d'activité ou de classe thérapeutique .
-
- Dans Constances :
 - L'usage global des médicaments ayant des propriétés AC est associé, avec un effet dose, à des fonctions cognitives basses (fonctions exécutives et mémoire épisodique) mais l'association est hétérogène selon les classes thérapeutiques et le potentiel anticholinergique.
 - Si on s'intéresse aux anti-dépresseurs et anxiolytiques, dont une part sont AC+, les performances des consommateurs sont un peu plus basses, **mais on ne peut montrer un effet spécifique lié aux propriétés anticholinergiques AC+.**





En lien avec le volet « Santé des femmes »

Exposition hormonale et performances physiques chez les femmes dans l'étude CONSTANCES

- **Hypothèse** : les femmes ayant été exposées à des niveaux élevés d'œstrogènes de manière prolongée pourraient présenter de meilleures performances physiques mesurées dès le milieu de vie.
- **Objectif général** : identifier les déterminants hormonaux des performances physiques mesurées chez des femmes françaises en population générale, à partir des données à l'inclusion de l'étude *CONSTANCES*. : parité, durée d'allaitement, ménopause...

N = 32.945 femmes ≥ 45ans



57,1 ans



173,5 cm/s

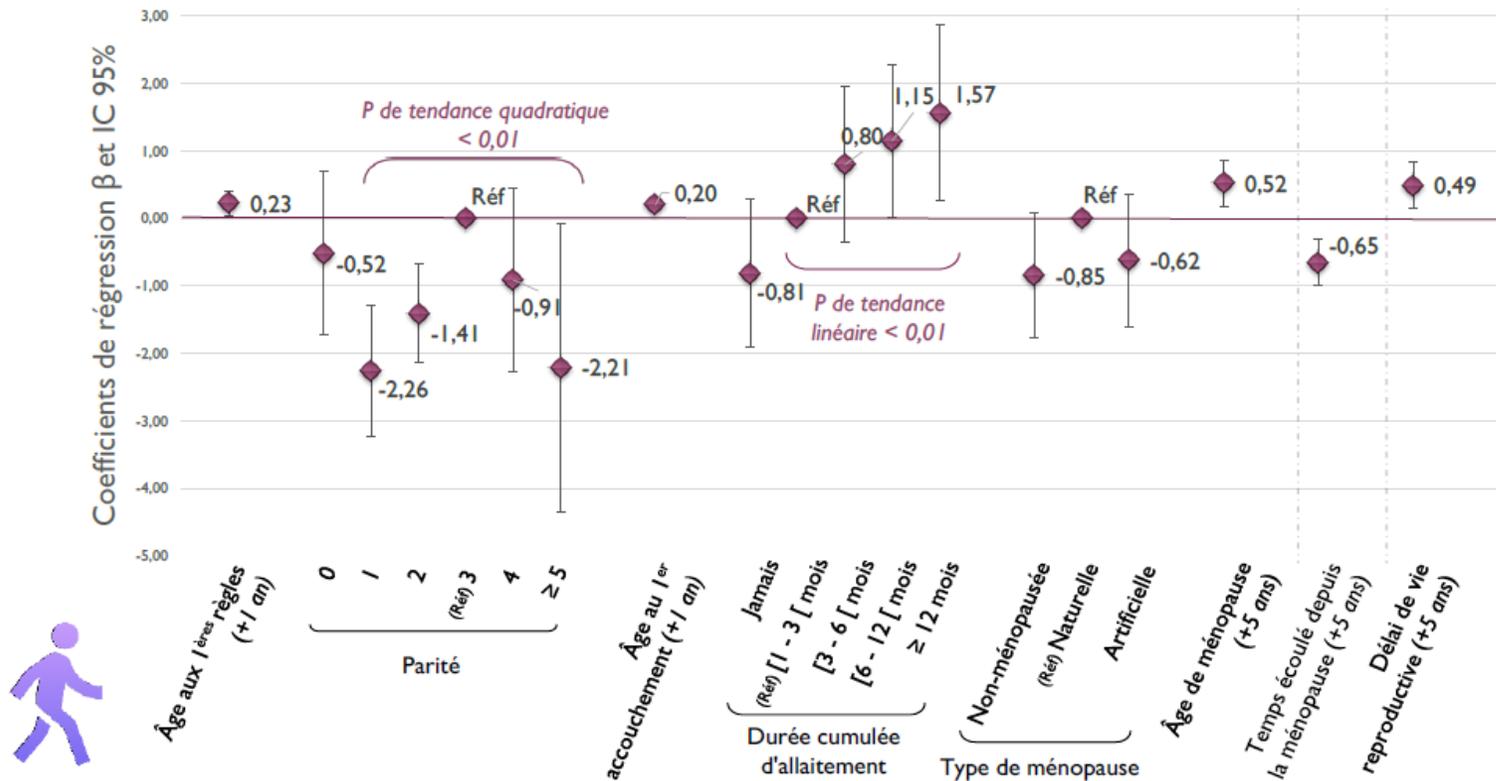


26,6 kg

Maryline Le Noan-Lainé et al, soumis



Associations entre l'exposition hormonale « vie entière » et la vitesse de marche (N~33 000 femmes)



Maryline Le Noan-Lainé et al, soumis

- Associations entre des niveaux élevés d'exposition hormonale et
 - des vitesses de marche plus rapides,
 - des forces de préhension plus fortes.
- En accord avec les hypothèses biologiques concernant les effets des estrogènes: maintien de la masse musculaire, inhibition de la résorption osseuse



Conclusions et perspectives

- Il n'est jamais trop tôt pour avoir des objectifs de recherche sur le vieillissement dans une cohorte.
- L'ajout d'un bilan cognitif et physique dès 45 ans a déjà permis de multiples travaux: descriptifs, étiologiques, utilisations comme référence ou groupe témoin...

L'apport des données du SNDS, les questionnaires de suivi et les nouveaux bilans contribuent à l'enrichissement du phénotypage du vieillissement.

- 2023 permettra d'exploiter les premières données longitudinales pour les capacités cognitives et physiques avec déjà près de 20000 participants ayant deux bilans
- De nouveaux projets sont en cours de maturation ou en marche: SilverCovid, consommation de sucres, marqueurs biologiques, audition



Merci à

- Alexis Elbaz qui co-anime le club utilisateurs
Viellissement et MND
- Hélène Amieva, toujours présente pour les
formations des neuropsychologues
- Constances , ses volontaires, toute l'équipe et les
chercheurs, jeunes ou seniors, impliqués dans ces
projets importants pour mieux comprendre et
préparer notre avancée en âge

