

Exposition professionnelle aux solvants et performances cognitives dans la cohorte CONSTANCES

Noémie Letellier, PhD student
Claudine Berr
Equipe «Troubles cognitifs liés à l'âge»
INSERM U1061 Montpellier



Vieillessement cognitif

Vieillessement :

Processus qui s'engage très tôt dans la vie

S'accompagne d'un déclin des fonctions physiologiques et cognitives:

- Déclin de la motricité
- Déclin progressif des fonctions cognitives

Facteurs de risque majeurs (âge, APOE4...) : pas de possibilité de prévention

L'identification de facteurs de prévention environnementaux **modifiables** = enjeu majeur dans la prévention

Facteurs liés à la vie professionnelle : encore peu étudiés

Alors qu'un bas niveau de catégorie socio-professionnelle (PCS) est associé à de moins bonnes performances cognitives

Mais quels sont les éléments dans la vie professionnelle qui peuvent contribuer au vieillissement cognitif ?

Neurotoxicité

= changement défavorable de la structure ou de la fonction du système nerveux central et/ou du système nerveux périphérique suite à l'exposition à un agent chimique ou physique

Ce que l'on sait :

-Exposition aigue : vertiges, paresthésies, troubles du jugement, nausées et vomissements, tachycardie...

➤ Symptômes transitoires, disparaissent rapidement lorsque l'exposition cesse

-Exposition chronique : maux de tête, fatigue, irritabilité, altération de la mémoire, dépression, troubles du sommeil... + impliqué dans la survenue de MND

Encéphalopathie toxique chronique avec troubles de la mémoire, déficience de la fonction psychomotrice, altération des capacités verbales et troubles de l'humeur

➤ Peu d'informations quant à la persistance après la fin des expositions

Vieillessement cognitif et solvants

Association avec le fonctionnement cognitif global documentée

- Revue systématique de 46 études : associations avec l'attention et la vitesse procédurale (Meyer-Baron, 2008)

Nombreuses limites :

- Etudes transversales sur des populations de **taille limitée** et spécialisées dans un **type d'activité**
- Grande **hétérogénéité** des méthodes d'évaluation des expositions et de la cognition
- « **Healthy worker effect** »
- Complexité des mélanges : **interaction entre solvants** (addition, synergie, potentialisation...)

Travaux dans GAZEL :

- Effets délétères sur le fonctionnement cognitif global (Berr et al., 2010)
- En interaction avec le niveau d'éducation (Sabbath et al., 2012)
- Effets observés après la fin de l'exposition (Sabbath et al., 2014)

Objectifs

Objectif général

Examiner dans la cohorte CONSTANCES, l'effet de l'exposition professionnelle aux solvants sur les performances cognitives, en prenant en compte l'environnement (environnement de travail et environnement socio-économique)

Objectifs spécifiques

- Estimer la prévalence d'exposition aux grandes classes de solvants dans une population représentative de la population française
- Estimer le risque de mauvaises performances cognitives associées à chaque grande classe de solvant
- Tester si d'autres dimensions liées au travail (pénibilité physique, travail posté) peuvent être médiateur des relations solvants-cognition ou être sources d'interactions
- Etudier l'influence de l'environnement socio-économique sur la relation entre l'exposition professionnelle et le niveau de performances cognitives

Population Cohorte Constances



- Participants entre **45-70** ans : bilan cognitif et fonctionnel réalisé par un neuropsychologue formé à la passation des tests et des examens standardisés



Taille et diversité permettront de mener des analyses en **population générale**.

Aucune analyse n'a encore été menée sur cette thématique dans une population française aussi **diversifiée**

- homme ET femme
- ensemble du territoire français
- ensemble des PCS
- « Middle age » (45 ans et +)

Questionnaire expositions professionnelles

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

a/ Essence

₁ Oui

₂ Non

₃ Ne sait pas

➔ Si oui, de quelle année à quelle année

de à

de à

de à

b/ Trichloréthylène

₁ Oui

₂ Non

₃ Ne sait pas

➔ Si oui, de quelle année à quelle année

de à

de à

de à

c/ White spirit

₁ Oui

₂ Non

₃ Ne sait pas

➔ Si oui, de quelle année à quelle année

de à

de à

de à

d/ Diluant cellulosique

₁ Oui

₂ Non

₃ Ne sait pas

➔ Si oui, de quelle année à quelle année

de à

de à

de à

Les performances cognitives

MMSE

✓ Instrument de repérage des déficits cognitifs

✓ Questions portant sur :

L'orientation dans le temps
L'orientation dans l'espace
Le rappel immédiat de 3 mots
L'attention-calcul
La mémoire différée
Le langage
Les praxies constructives

Score entre 0 et 30



Codes de WECHSLER

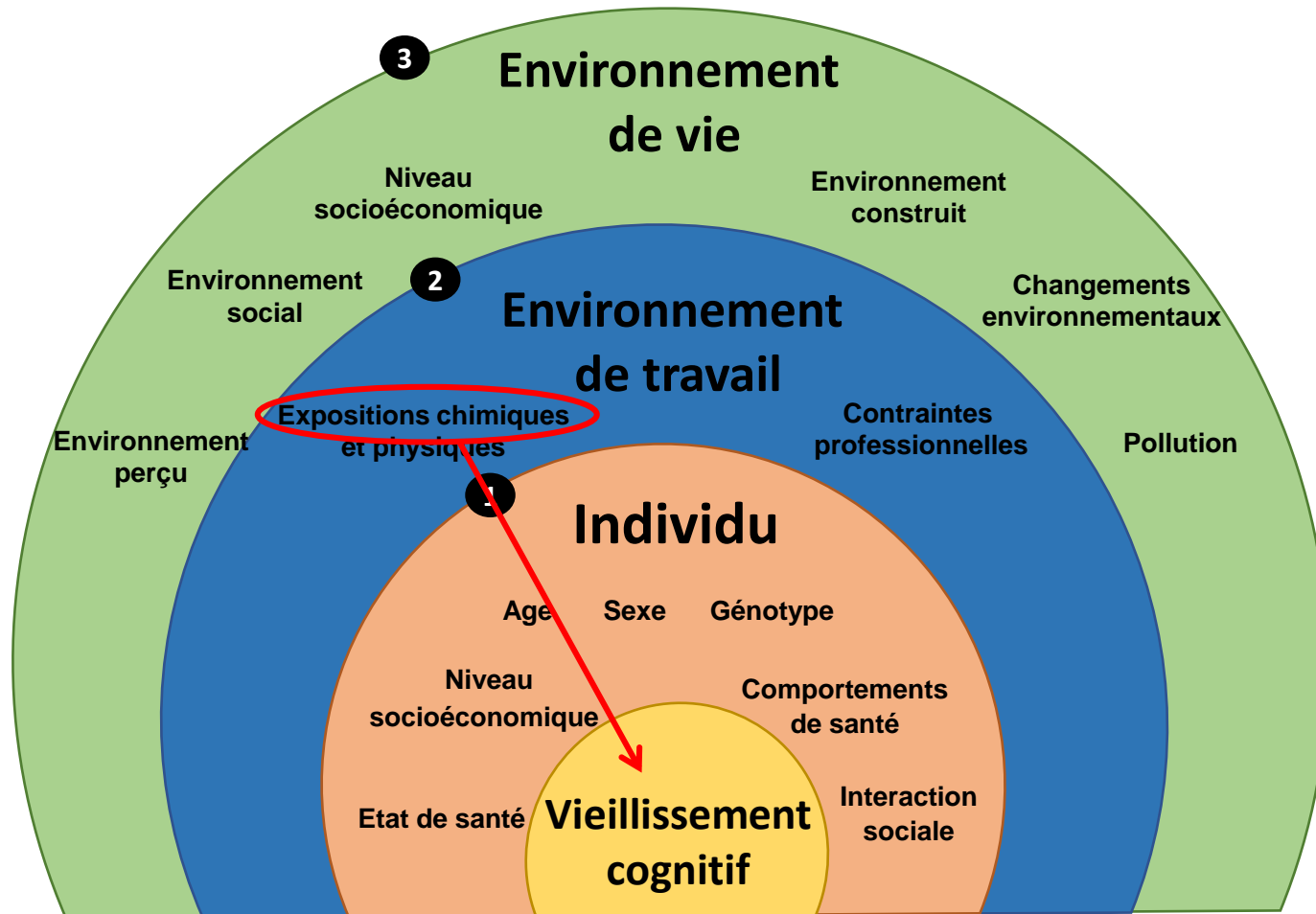
- ✓ l'attention
- ✓ l'exploration visuelle
- ✓ la vitesse de raisonnement
- ✓ les fonctions exécutives



Score varie de 0 à 135

(1 point par carré correctement rempli en 2 mn)

Déterminants individuels et contextuels du vieillissement cognitif



Analyses statistiques

- Analyses stratifiées sur le sexe
- Analyses descriptives
- Analyses de l'association entre solvants et performances cognitives :
 - modèle linéaire : codes de Wechsler
 - modèle de poisson à variance corrigée : MMSE
(en dichotomique : score inférieur au Q1 de la distribution de l'échantillon classés comme «impaired»)
- Sélection des covariables

Déterminants individuels et contextuels du vieillissement cognitif

En plus de l'ajustement sur les **facteurs de risque individuels** « classiques », on cherche à prendre en compte :

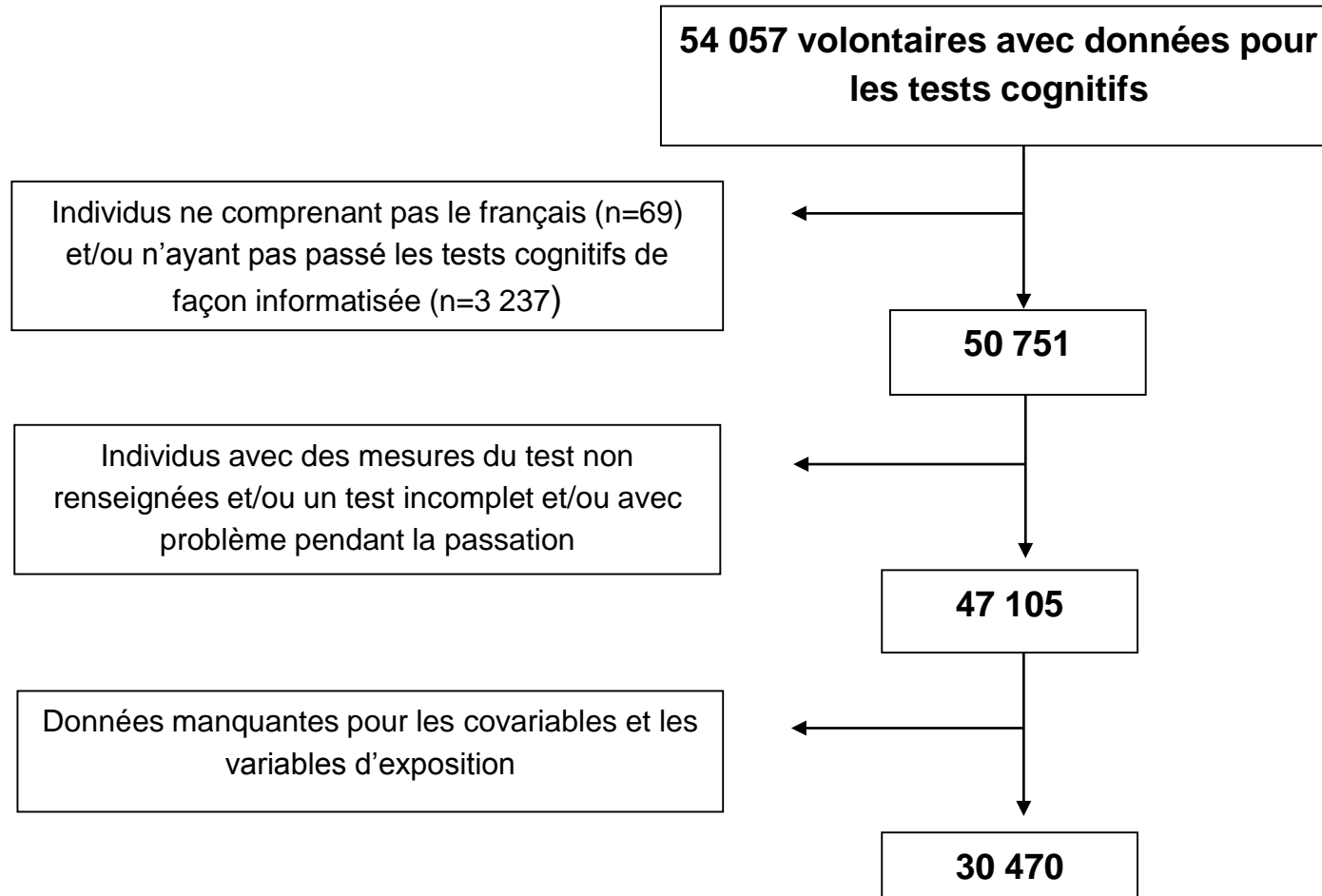
- l'environnement de travail (facteurs de pénibilité vie entière)
- l'environnement socio économique du lieu de résidence (IRIS)

Modèle 1 : ajusté sur **âge, niveau d'étude, situation familiale, revenu, statut tabagique, consommation d'alcool, IMC, HTA, ATCD cardiovasculaires, ATCD maladies respiratoires, CESD**

Modèle 2 : M1 + **travail posté, travail répétitif, exposition aux bruits**
+ **indice de désavantage social (FDep99)**

Flow Chart

Extraction du 1er mars 2018



Caractéristiques de la population d'étude

30 470 participants
de **+ de 45 ans**

- 15 545 femmes (51%) / 14 925 hommes
- Moyenne d'âge à l'inclusion = 57,4 ans
57,1 pour les femmes / 57,6 pour les hommes
- < Baccalauréat
4 503 femmes (30%) / 5 117 hommes (34%)
- Marié(e) ou Pacsé(e)
10 113 femmes (65%) / 11 167 hommes (75%)
- Retraité(e) (ou retiré(e) des affaires) :
5 350 femmes (34%) / 5 747 hommes (38,5%)
- 3 619 inclus à Paris (12%)

L'exposition aux solvants

- **9,7 %** des participants sont (ou ont été) exposés à au moins un solvant au cours de leur vie professionnelle : **17,1 %** des hommes VS **2,6 %** des femmes

N (%)	Homme (n=14 925)	Femme (n=15 545)	Total
Type de solvant			
Essence			
Exposé	1 172 (7,9)	131 (0,8)	1 303 (4,3)
Ne sais pas	119 (0,8)	50 (0,3)	169 (0,6)
Trichloréthylène			
Exposé	1 689 (11,3)	215 (1,4)	1 904 (6,3)
Ne sais pas	237 (1,6)	132 (0,9)	369 (1,2)
White Spirit			
Exposé	1 226 (8,2)	170 (1,1)	1 396 (4,6)
Ne sais pas	128 (0,9)	61 (0,4)	189 (0,6)
Diluant cellulosique			
Exposé	647 (4,3)	70 (0,5)	717 (2,4)
Ne sais pas	384 (2,6)	146 (0,9)	530 (1,7)



Association entre solvants et codes de Wechsler

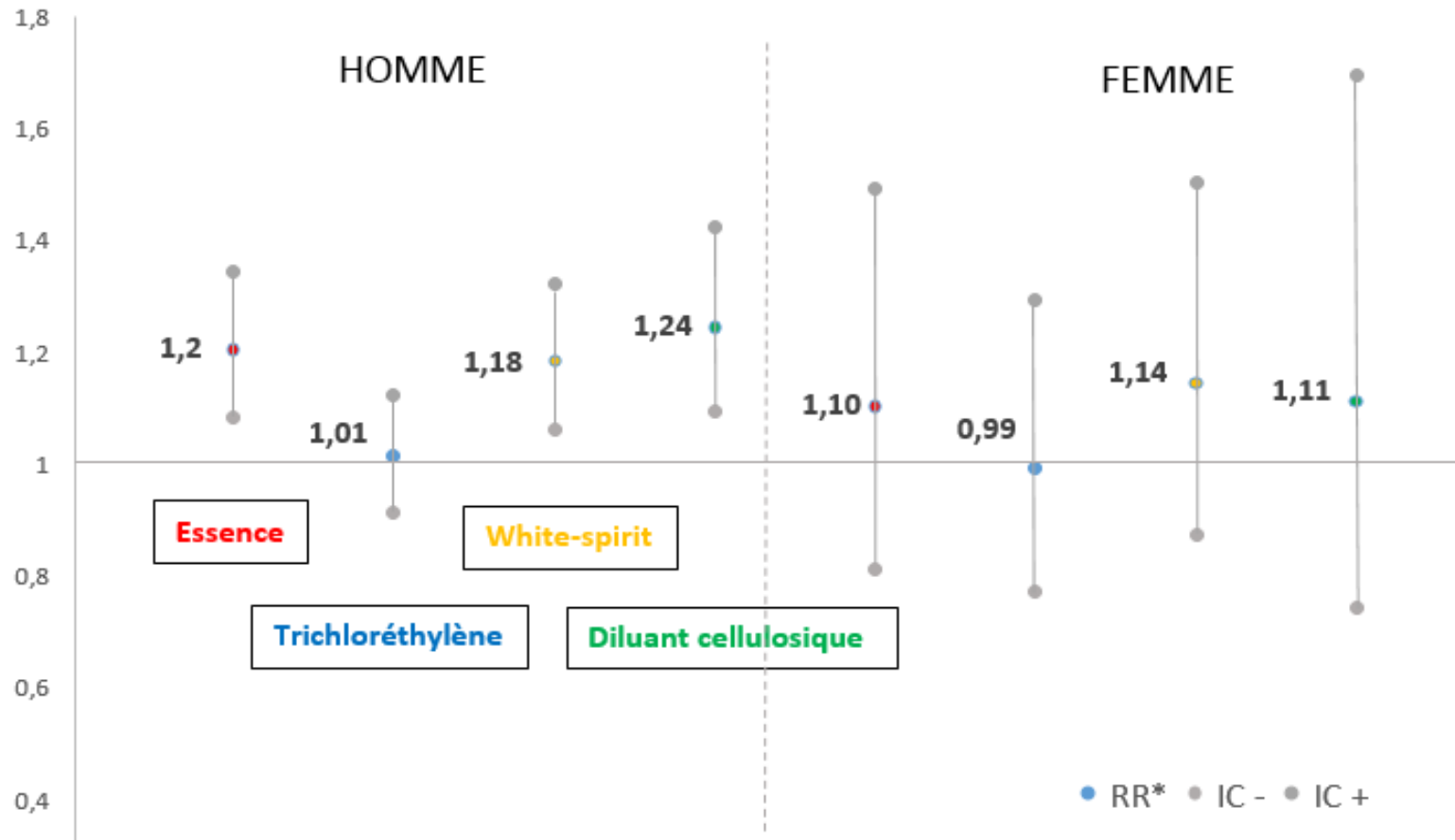
Types de solvant (ref. non exposé)	Modèle 1			Modèle 2		
	Coef.	[IC 95%]	p	Coef.	[IC 95%]	p
Essence						
Exposé	-3.0	[-3.7;-2.3]	<.0001	-2.4	[-3.1;-1.6]	<.0001
Ne sais pas	-3.9	[-6.1;-1.8]	0.0003	-3.6	[-5.7;-1.4]	0.001
Trichloroethylene						
Exposé	-2.0	[-2.6;-1.4]	<.0001	-1.3	[-2.0;-0.7]	<.0001
Ne sais pas	-2.2	[-3.7;-0.6]	0.006	-1.6	[-3.1;-0.1]	0.04
White spirit						
Exposé	-2.8	[-3.5;-2.1]	<.0001	-2.2	[-2.9;-1.5]	<.0001
Ne sais pas	-3.4	[-5.5;-1.4]	0.001	-3.0	[-5.1;-0.9]	0.004
Dilluant cellulosique						
Exposé	-3.6	[-4.6;-2.7]	<.0001	-3.0	[-3.9;-2.0]	<.0001
Ne sais pas	-2.7	[-3.9;-1.5]	<.0001	-2.1	[-3.3;-0.9]	0.0006



Association entre solvants et codes de Wechsler

Types de solvant (ref. non exposé)	Modèle 1			Modèle 2		
	Coef.	[IC 95%]	p	Coef.	[IC 95%]	p
Essence						
Exposé	-2.7	[-4.8;-0.6]	0.01	-1.7	[-3.8;-0.4]	0.10
Ne sais pas	-4.7	[-8.1;-1.3]	0.007	-3.7	[-7.1;-0.4]	0.03
Trichloroethylene						
Exposé	-0.2	[-1.9;-1.4]	0.80	-0.6	[-1.0;2.3]	0.47
Ne sais pas	-3.4	[-5.5;-1.3]	0.001	-2.5	[-4.6;-0.4]	0.02
White spirit						
Exposé	-1.7	[-3.6;0.1]	0.06	-1.3	[-3.1;0.6]	0.17
Ne sais pas	-4.2	[-7.3;-1.1]	0.007	-3.2	[-6.3;-0.1]	0.04
Dilluant cellulosique						
Exposé	-0.4	[-3.3;2.4]	0.76	0.6	[-2.2;3.5]	0.67
Ne sais pas	-2.8	[-4.9;-0.8]	0.006	-2.0	[-4.0;0.0]	0.05

Association entre solvants et MMSE



*M2 : M1 + travail répétitif, travail posté, travail bruyant et indice de défavorisation socioéconomique (FDep99)

Association entre nombre de solvants et codes de Wechsler

Nombre de type de solvants		Modèle 1			Modèle 2		
		Coef.	[IC 95%]	p	Coef.	[IC 95%]	p
♂	0	12 164 (84.4)	-	-	-	-	
	1	1 120 (7.7)	-2.16	[-2.9;-1.4]	<.0001	-1.65	[-2.4;-0.9] <.0001
	2	555 (3.9)	-2.41	[-3.4;-1.4]	<.0001	-1.79	[-2.8;-0.8] 0.0007
	3	346 (2.4)	-2.74	[-4.0;-1.5]	<.0001	-2.09	[-3.4;-0.8] 0.001
	4	232 (1.6)	-4.24	[-5.8;-2.7]	<.0001	-3.53	[-5.1;-2.0] <.0001

Nombre de type de solvants		Modèle 1			Modèle 2		
		Coef.	[IC 95%]	p	Coef.	[IC 95%]	p
♀	0	14 986 (97,7)	-	-	-	-	
	1	250 (1,6)	-1.21	[-2.7;0.3]	0.12	-0.36	[-1.9;1.2] 0.65
	2	67 (0,4)	-2.28	[-5.2;0.6]	0.13	-1.72	[-4.6;1.2] 0.25
	≥ 3	39 (0,3)	0.68	[-3.1;4.5]	0.73	1.49	[-2.3;5.3] 0.44

M1 : modèle linéaire ajusté sur âge, niveau d'étude, situation familiale, revenu, tabac, alcool, symptômes dépressifs, HTA, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires ; M2 : M1 + travail répétitif, travail posté, travail bruyant et indice de défavorisation socioéco (FDep99)

Association entre durée d'exposition cumulée et codes de Wechsler


Durée d'exposition cumulée		Modèle 1			Modèle 2		
		Coef.	[IC 95%]	p	Coef.	[IC 95%]	p
Jamais exposé	12 164 (84,4)	-	-		-	-	
1-10 ans	734 (5,2)	-0.88	[-1.7;0.0]	0.05	-0.35	[-1.2;0.5]	0.44
10-20 ans	529 (3,7)	-3.01	[-4.0;-2.0]	<.0001	-2.43	[-3.5;-1.4]	<.0001
> 20 ans	791 (5,6)	-3.27	[-4.1;-2.4]	<.0001	-2.61	[-3.5;-1.7]	<.0001

Durée d'exposition cumulée		Modèle 1			Modèle 2		
		Coef.	[IC 95%]	p	Coef.	[IC 95%]	p
Jamais exposé	14 986 (97,7)	-	-		-	-	
1-10 ans	129 (0,8)	0.25	[-1.9;2.4]	0.81	0.93	[-1.2;3.0]	0.39
10-20 ans	336 (2,2)	-2.53	[-3.8;-1.2]	0.0002	-1.83	[-3.2;-0.5]	0.007
> 20 ans	94 (0,6)	-3.59	[-6.0;-1.1]	0.004	-2.48	[-4.9;0,0]	0.05


M1 : modèle linéaire ajusté sur âge, niveau d'étude, situation familiale, revenu, tabac, alcool, symptômes dépressifs, HTA, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires ; M2 : M1 + travail répétitif, travail posté, travail bruyant et indice de défavorisation socioéco (FDep99)

Association entre antériorité de l'exposition et codes de Wechsler

Plus l'exposition est récente, moins les performances cognitives sont bonnes ?



Antériorité de l'exposition		Modèle 1			Modèle 2		
		Coef.	[IC 95%]	p	Coef.	[IC 95%]	p
Jamais exposé		-	-		-	-	
> 5 ans	1 680 (11.7)	-2.17	[-2.8;-1.6]	<.0001	-1.58	[-2.2;-0.9]	<.0001
< 5 ans ou actuelle	573 (4.0)	-3.55	[-4.5;-2.5]	<.0001	-2.98	[-4.0;-2.0]	<.0001



Antériorité de l'exposition		Modèle 1			Modèle 2		
		Coef.	[IC 95%]	p	Coef.	[IC 95%]	p
Jamais exposé		-	-		-	-	
> 5 ans	202 (1.3)	-0.21	[-1.9;1.5]	0.81	0.55	[-1.1;2.2]	0.52
< 5 ans ou actuelle	153 (1.0)	-2.51	[-4.4;-0.6]	0.01	-1.69	[-3.6;0.3]	0.09

M1 : modèle linéaire ajusté sur âge, niveau d'étude, situation familiale, revenu, tabac, alcool, symptômes dépressifs, HTA, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires ; M2 : M1 + travail répétitif, travail posté, travail bruyant et indice de défavorisation socioéco (FDep99)

Discussion & Conclusion

Principaux résultats :

- Association entre solvants et performances cognitives chez les hommes
- Association chez les femmes pour la durée d'exposition
- Association avec « ne sais pas » si exposé
- Relation dose-effet pour le nombre de solvant et la durée d'exposition cumulée
- Importance de l'antériorité de l'exposition

Et ensuite...

- Analyse sur l'exposition au formaldéhyde
- Après : analyse longitudinale (pour confirmer résultats en analyse transversale)

Discussion & Conclusion

Limites :

- Pas possible d'analyser les solvants selon les niveaux d'exposition (à partir de l'utilisation de la matrice MATGENE)
- Mise en évidence des associations chez les femmes : complexe (moins de femmes exposées)

Forces :

- Grand échantillon
- 1^{ères} associations décrites en population générale
- Variables d'ajustement nombreuses : possibilité de prendre en compte environnement de travail + environnement de vie
- Associations retrouvées dans l'ensemble des domaines cognitifs
+ score global issu d'une ACP

Merci de votre attention !



Environnement de travail

Facteurs de pénibilité (vie entière)

<i>Contraintes physiques marquées</i>	<i>Rythmes de travail</i>	<i>Environnement physique agressif</i>
<ul style="list-style-type: none">• Manutention de charge<ul style="list-style-type: none">• Posture pénible	<ul style="list-style-type: none">• Travail de nuit• Travail posté• Travail répétitif	<ul style="list-style-type: none">• Exposition aux bruits

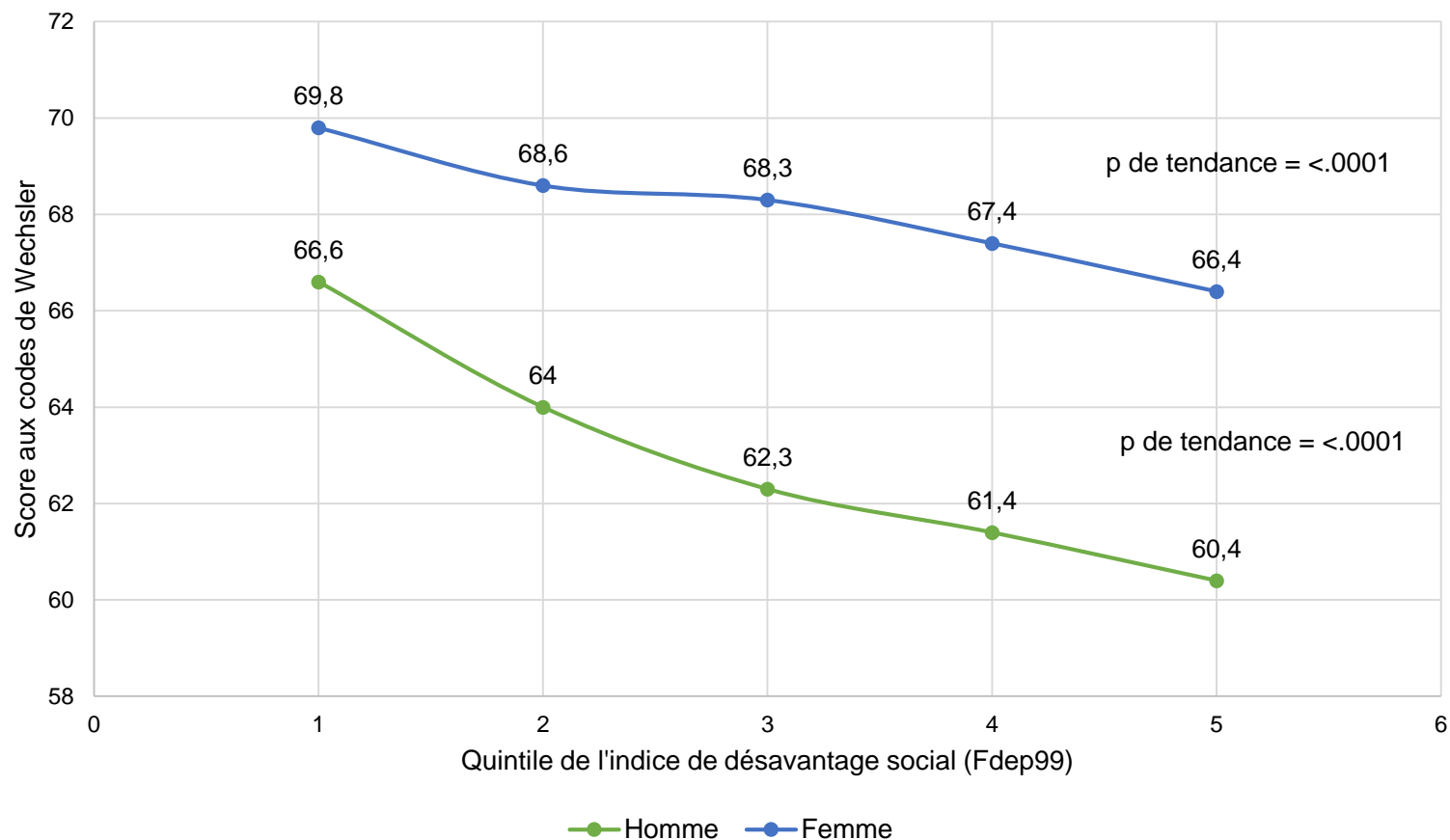
Environnement de vie socio-éco

Indice de désavantage social « Fdep99 »

- Calculé pour chaque IRIS
- 1ère composante principale d'une ACP de 4 variables: % d'ouvriers, % de bacheliers, % de chômeurs, revenu fiscal médian

Association entre environnement de vie et codes de Wechsler

Distribution des codes de Wechsler en fonction du niveau socioéconomique du lieu de résidence, par sexe



Association entre environnement de vie et codes de Wechsler

	Modèle brut			Modèle ajusté*		
	β	SE	P-value	β	SE	P-value
Intercept	65,8	0,09	<.0001	87,5	0,63	<.0001
FDEP99	-0,93	0,06	<.0001	-0,17	0,05	0,001

➡ Prise en compte de l'environnement socio éco dans les modèles

*modèle multiniveau ajusté sur âge, sexe, niveau d'étude, situation familiale, revenu, tabac, alcool, symptômes dépressifs, HTA, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires, travail répétitif, travail posté et exposition aux bruits

L'exposition aux solvants

N (%)	Homme (n=14 925)	Femme (n=15 545)
Nombre de solvants (n=29 759)		
Non exposé	12 164 (84,4)	14 986 (97,7)
1	1 120 (7,7)	250 (1,6)
2	555 (3,9)	67 (0,4)
3	346 (2,4)	30 (0,2)
4	232 (1,6)	9 (0,1)
Durée d'exposition cumulée (en années) *	17,5 (12,6)	14,5 (11,3)
Durée d'exposition en classe		
1-10 ans	734 (5,2)	129 (0,8)
10-20 ans	529 (3,7)	336 (2,2)
> 20 ans	791 (5,6)	94 (0,6)
Antériorité de l'exposition	(n= 14 417)	(n=15 341)
> 5 ans	1 680 (11,7)	202 (1,3)
< 5 ans ou actuelle	573 (4,0)	153 (1,0)

*moy (ET)

Quels métiers concernés ?

Exposition aux solvants	Domaines professionnels concernés	Exemple de métiers concernés (PCS 2003)
Essence	Maintenance, entretien des équipements industriels Bâtiment Mécanique, travail des métaux Industrie	Artisans mécaniciens réparateurs d'automobiles Mécaniciens qualifiés de maintenance, entretien : équipements industriels Electriciens, électroniciens qualifiés en maintenance entretien, réparation : automobile Mécaniciens qualifiés en maintenance, entretien, réparation : automobile
Trichloréthylène	Maintenance, entretien des équipements industriels Techniciens Mécanique, travail des métaux Electricité Industrie	Mécaniciens qualifiés de maintenance, entretien : équipements industriels Mécaniciens qualifiés en maintenance, entretien, réparation : automobile Autres mécaniciens ou ajusteurs qualifiés Ouvriers d'art
White-spirit	Techniciens Bâtiment Mécanique, travail des métaux Industrie	Peintres et ouvriers qualifiés de pose de revêtement Artisans de la peinture et des finitions du bâtiment Ouvriers qualifiés des traitements thermiques et de surface sur métaux Artisans d'art
Diluant cellulosique	Maintenance, entretien des équipements industriels Bâtiment Mécanique, travail des métaux Industrie Ameublement	Menuisiers qualifiés du bâtiment Artisans de la peinture et des finitions du bâtiment Mécaniciens qualifiés en maintenance, entretien, réparation : automobile Ouvriers qualifiés de scierie, de la menuiserie industrielle et de l'ameublement