

LE VIEILLISSEMENT, ÇA SE PREPARE TOUTE LA VIE ?

Claudine Berr, Médecin épidémiologiste
Directrice de recherche Inserm

Claudine.berr@inserm.fr

LE VIEILLISSEMENT, ÇA SE PREPARE TOUTE LA VIE ?

- A quel âge est-on vieux ?
- Peut-on vivre longtemps sans être vieux ?
- Peut-on vieillir sans être malade ?
- Vieillesse "réussi" : rêve ou réalité ?
- **Peut-on préparer son vieillissement ?**

Constats

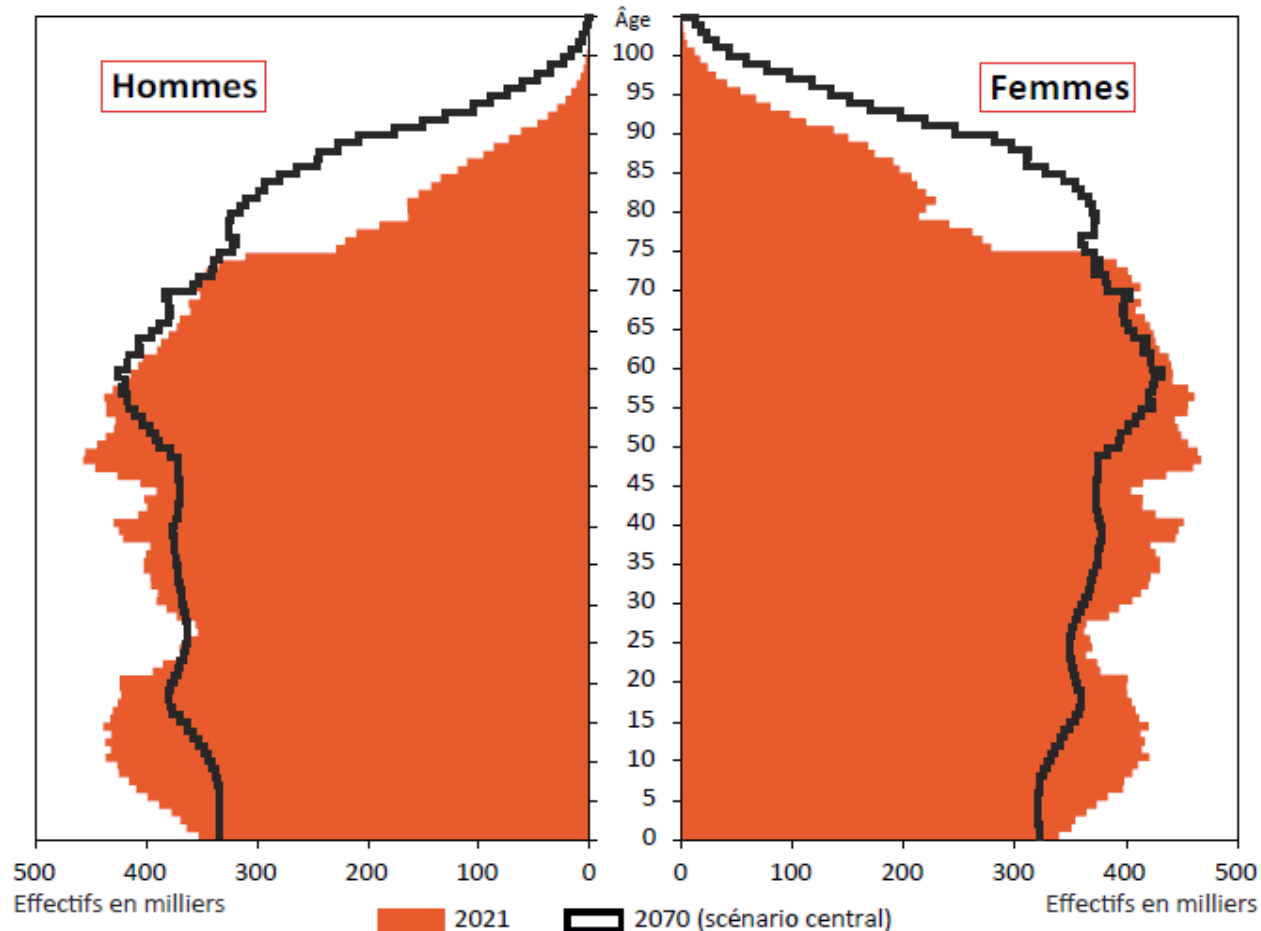
Focus sur le vieillissement cognitif

Des travaux sur santé-travail et vieillissement



Les prévisions des démographes

Figure 1. Pyramide des âges de la France en 2021 et 2070 selon le scénario central de l'Insee



En 2021, les plus de 65 ans représentent **1 personne sur 5** dans la population française.

Entre 2021 et 2070 la population n'augmente qu'après 75 ans (générations de la fin du baby boom)

L. Toulemon *et al.*, *Population & Sociétés*, n° 597, INED, février 2022.

Source : [2]

Vieillesse

- Le vieillissement :
 - Processus qui s'engage tôt dans la vie.
 - Peut s'accompagner d'un déclin de toutes les fonctions, **avec une grande variabilité.**
- Avec l'avancée en âge, maladies chroniques et/ou perte d'autonomie sont plus fréquentes.
- Et un **vieillesse en santé** importe souvent plus qu'une longévité accrue.

Un vieillissement réussi : les attentes de notre société pour maintenir, le plus tard possible, les capacités, les performances, la qualité de vie et l'autonomie

Concept ayant au départ des dimensions physiques, psychiques et social impliquant :

- Une faible probabilité de survenue de maladies chroniques,
- De bonnes capacités intellectuelles et physiques,
- Un engagement social actif.

A évolué avec des critères subjectifs comme **le bien-être** et la prise en compte de la **capacité d'adaptation aux changements**

Approche via le parcours de vie, c'est-à-dire intégrant les différentes composantes biologiques, sociales, cliniques, psychologiques et environnementales qui interagissent tout au long de la vie de chacun

Citation suggérée : Carcaillon-Bentata L, Ha C, Delmas M-C, Deschamps V, Fosse-Edorh S, Olié V, et al. Enjeux sanitaires de l'avancée en âge. Épidémiologie des maladies chroniques liées à la perte d'autonomie et surveillance de leurs déterminants à mi-vie. Saint-Maurice : Santé publique France, 2022. 41 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr

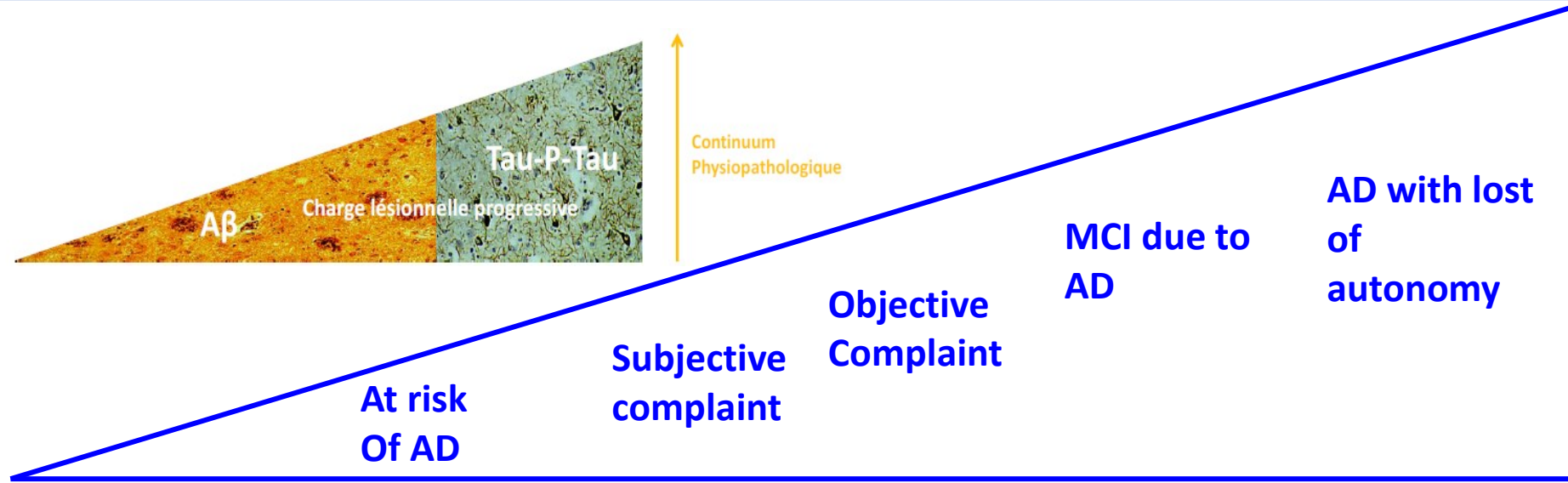
- Le déclin fonctionnel résulte de trois phénomènes concourants que sont le **vieillissement biologique (sénescence)**, les **comportements de santé à risque** ainsi que **l'atteinte par une ou plusieurs maladies chroniques**
- Les déterminants socio-économiques et les événements de vie moduleront fortement la répercussion de ces phénomènes sur le déclin fonctionnel.
- **l'accumulation de plusieurs maladies chroniques caractérise la santé de la population âgée** ; conséquence d'une meilleure prise en charge médicale et du vieillissement démographique.

Classement des principales pathologies non transmissibles selon leur effet sur le nombre d'années de vie perdues ou passées en incapacité en 2017 chez les personnes âgées de plus de 70 ans. Sources : *Global Burden of Disease*

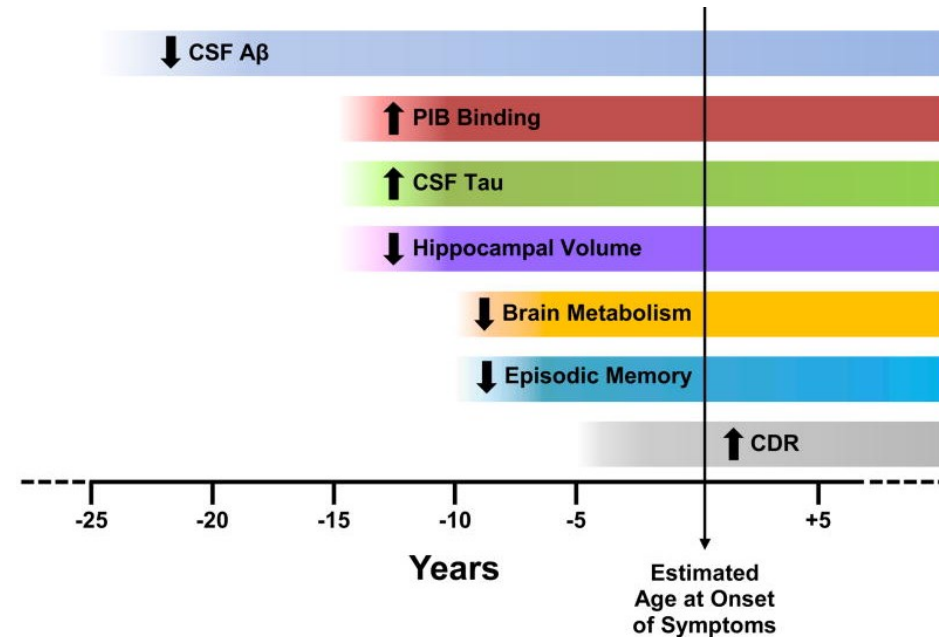


1 Ischemic heart disease
2 Alzheimer's disease
3 Stroke
4 COPD
5 Diabetes
6 Lung cancer
7 Low back pain
8 Age-related hearing loss
9 Colorectal cancer
10 Chronic kidney disease
11 Atrial fibrillation
12 Prostate cancer
13 Neck pain
14 Other cardiovascular
15 Breast cancer
16 Pancreatic cancer
17 Hypertensive heart disease
18 Parkinson's disease
19 Blindness and vision impairment
20 Oral disorders

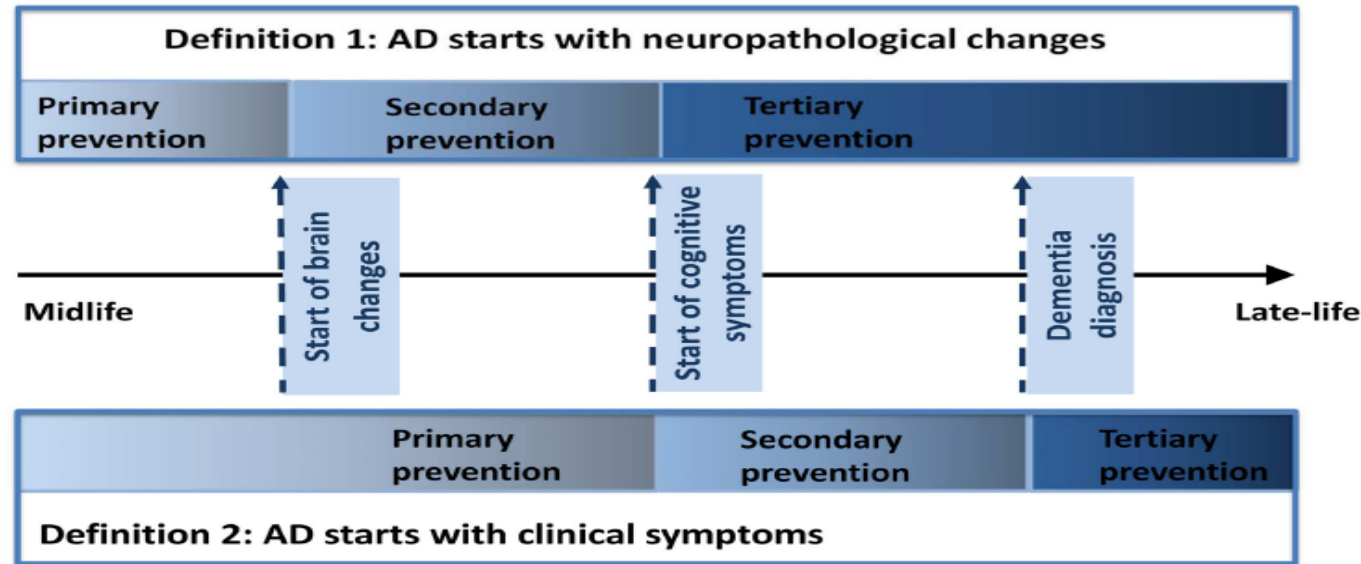
Alzheimer : a chronic disease – a continuum



- ➡ Major public health issue
Neurodegenerative Plan
- ➡ Impact of diagnosis biomarkers
Identification of at-AD-risk subjects
Potential preventive window



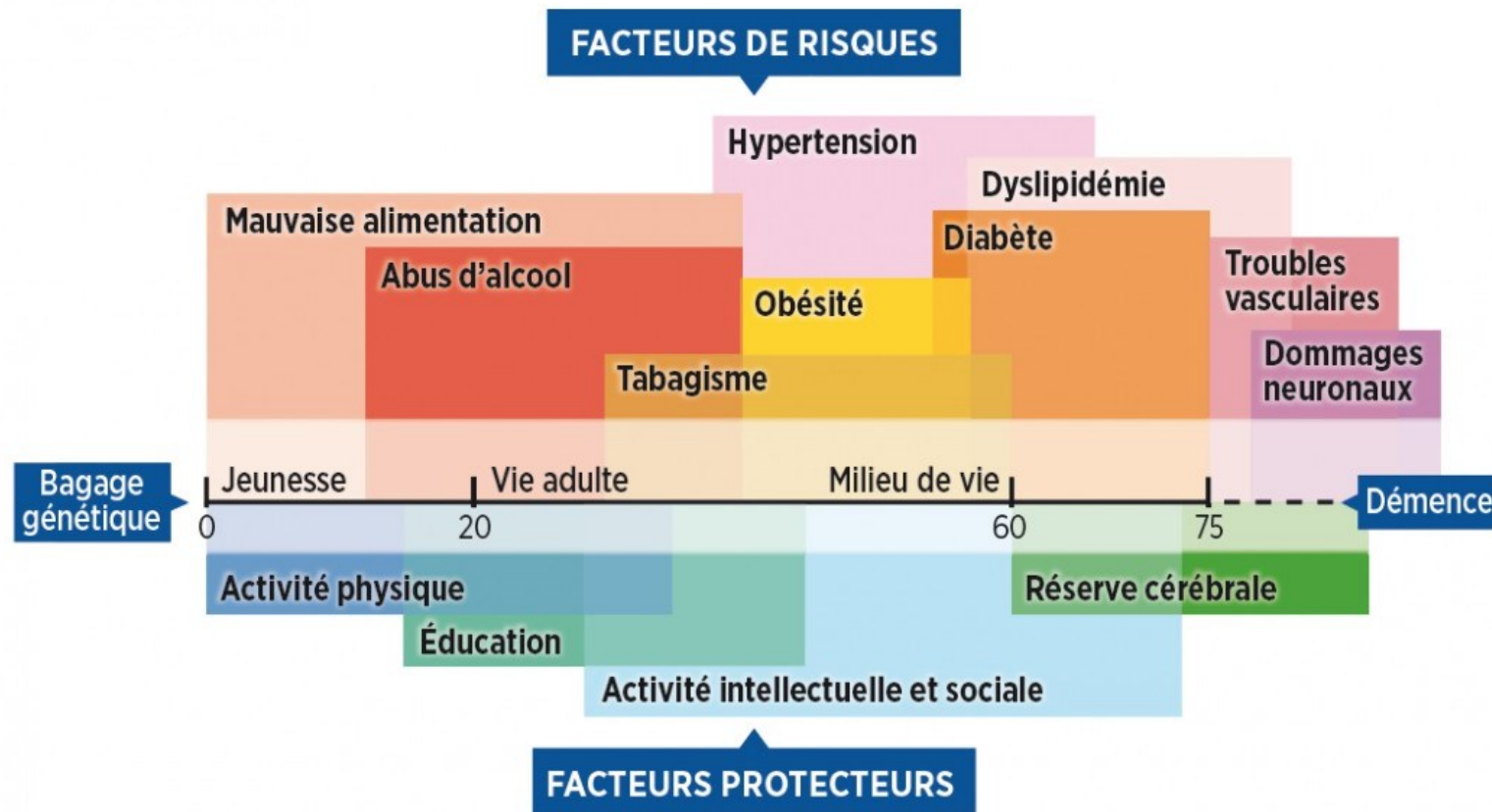
Pourquoi a –t-on besoin de cohortes pour que l'épidémiologie des démences permette de proposer des mesures de prévention dans le vieillissement cérébral ?



Etudier les personnes âgées mais aussi étudier des volontaires dès le « middle –age » et les suivre longtemps

Fig. 2.
Scheme showing how different definitions of AD can lead to different definition of primary, secondary and tertiary prevention in AD. Definition 1, according to the National Institute of Aging-Alzheimer Association workgroup; definition 2, according to Dubois *et al.*[2]

Facteurs de risque (démences/maladie d'Alzheimer et déclin cognitif du sujet âgé)



Si tout au long de la vie, des facteurs peuvent accroître le risque de démence, d'autres facteurs protègent contre ce risque (d'après Kivipelto et al. 2013, *Alzheimer's & Dementia*).

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



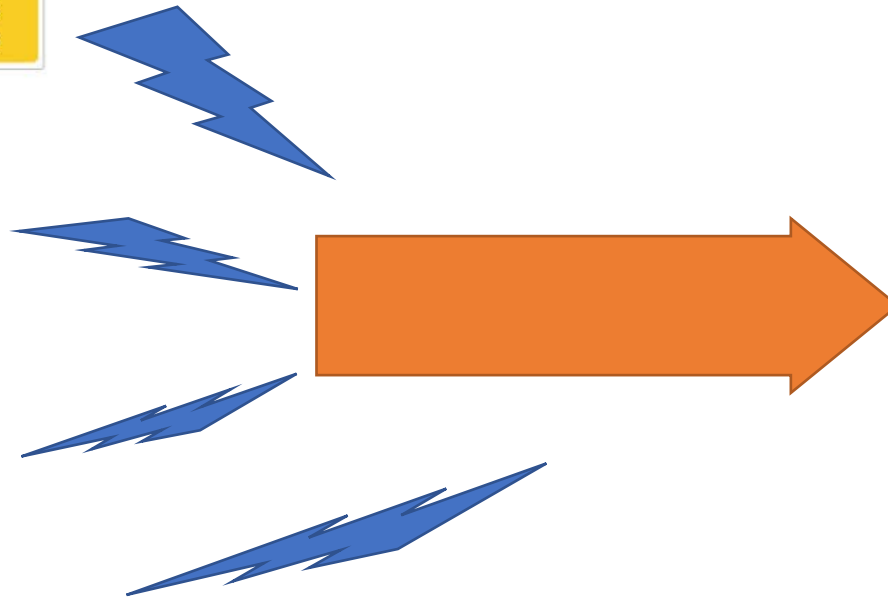
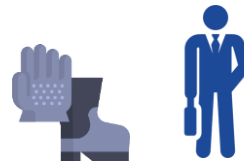
Comportements à risque pour la santé



Bas niveau socio-économique



Bas niveau éducation/ réserve cognitive



Performances
cognitives



Etude des facteurs de risque

- Comprendre les **facteurs de risque** permettra de **prévenir le vieillissement** et le déclin des fonctions cognitives et physiques
- Ces facteurs jouent très probablement un rôle bien avant que l'on ne « devienne » un senior :
 - **Ne pas attendre 65 ans ou la retraite pour se préoccuper de sa santé.**
 - Comportements et environnement quotidien vont influencer la qualité du vieillissement et la survenue de maladies chroniques

Cohorte Gazel et Constances : une grande opportunité pour décrire une large période de la vie et mieux répondre aux questions que nous nous posons sur le bien vieillir en pouvant étudier les facteurs professionnels

QUID du vieillissement dans GAZEL

GAZEL : cohorte professionnelle au sein de EDF-GDF, débute en 1989 et bénéficie de l'historique des postes professionnels antérieurs depuis le recrutement.

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

Utilisation de matrices emploi-expositions (MEE) MATGENE



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



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)

Mini-Mental State Examination (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
- Seuil « CLASSIQUE » <24 sur 30

(il existe des normes plus précises selon âge, sexe et éducation)

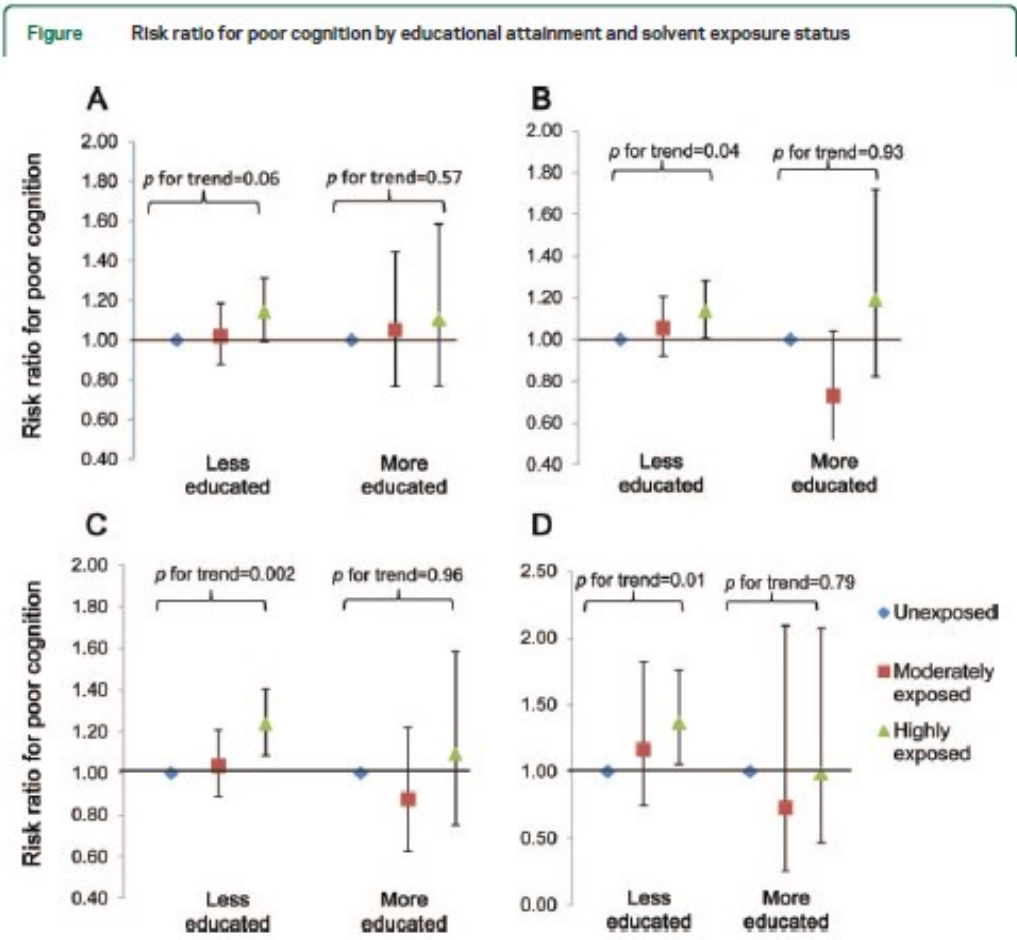
Codes de WECHSLER

Code								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
J	)	^	—		⊥	⊂	7	⊥

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



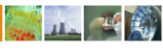
- ❖ Chez les hommes exposés aux solvants chlorés, aromatiques, pétroliers ou benzène (*Berr C et al. Dem Geriatr Cogn Disord 2010*)
- ❖ Avec un effet dose pour les exposés ayant les plus bas niveaux d'étude (*Sabbath E et al. Neurology 2012*)



Expositions cumulées vie entière aux solvants
(A) chlorés
(B), pétroliers
(C) Benzène
(D) Aromatiques non benzène

- ❖ 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*)





Gazel, les produits toxiques ne sont pas les seules expositions à risque



- Le modèle du « job strain » (« tension au travail ») évalue les dimensions des exigences psychologiques, de la latitude décisionnelle et du soutien social. Il propose que la combinaison d'une faible maîtrise du travail et d'exigences professionnelles élevées, appelée « job strain », augmente les risques pour la santé. La combinaison d'un effort important, d'une faible récompense et d'un engagement excessif peut avoir des effets néfastes sur la santé.
- Les effets cumulés des expositions psychosociales sont également susceptibles de persister au-delà de l'âge de la retraite via l'hypothèse de la réserve cognitive mais aussi leur association avec les facteurs de risque CV.
- Exploré dans Gazel avec le questionnaire de Karazek et batterie cognitive réalisée par une neuropsychologue
 - ❖ *L'exposition à des emplois à faible contrôle psychologique a été associée à de moins bonnes performances des fonctions exécutives, vitesse psychomotrice, fluence phonémique et sémantique après la retraite.*
 - ❖ *Ces relations s'expliquent en partie, mais pas totalement, par le statut socio-économique des travailleurs avant leur départ à la retraite.*
 - ❖ *Les résultats suggèrent que ce manque d'engagement cognitif au travail comme les conditions de travail stressantes peuvent être associé à long terme à de moins bonnes performances cognitives*

Sabbath EL, Andel R, Zins M, et al. Occup Environ Med 2016

Vie professionnelle et vieillissement cognitif, que nous enseignent les cohortes?

De Gazel (population professionnelle à majorité masculine)

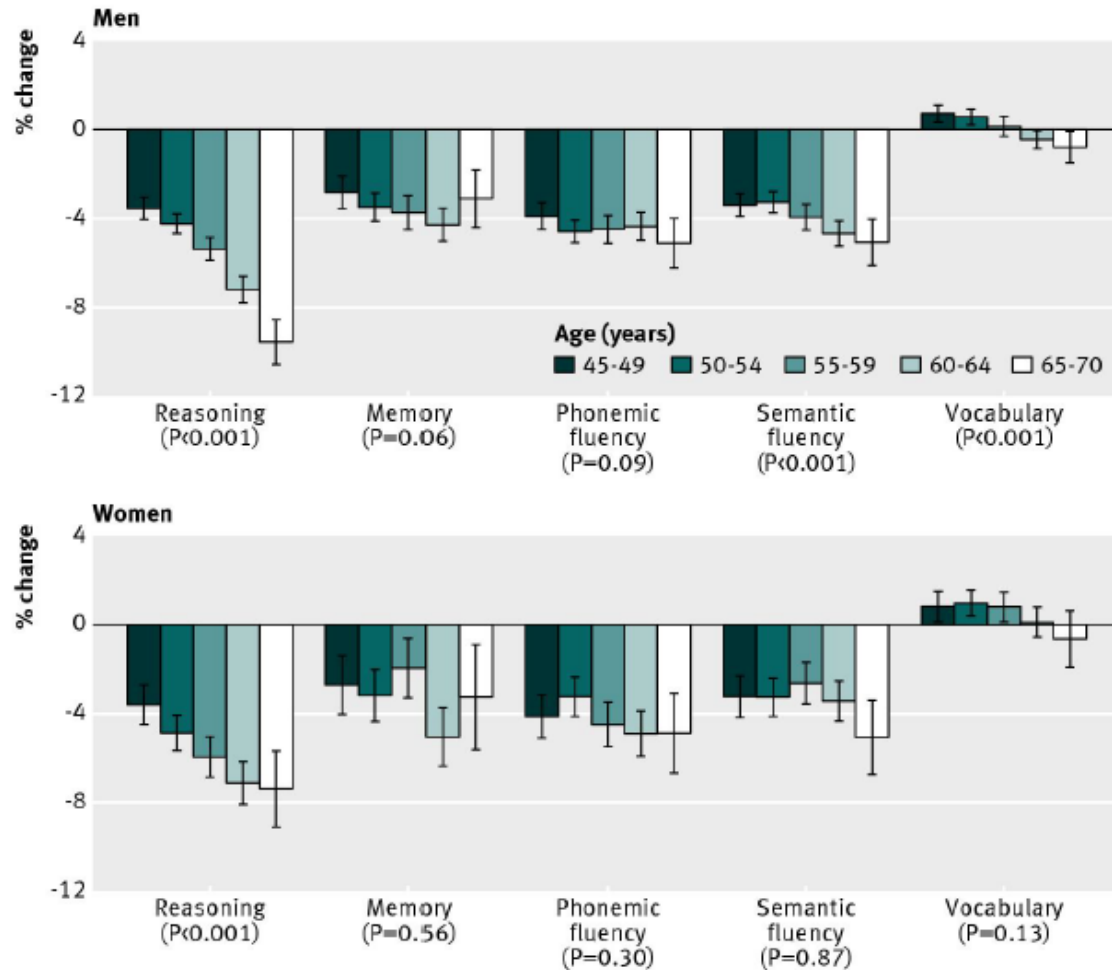
à CONSTANCES (population générale)

Période midlife et déclin cognitif

Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study

OPEN ACCESS

BMJ 2011;343:d7622 doi: 10.1136/bmj.d7622



L'étude anglaise Whitehall II a permis d'objectiver un déclin des fonctions cognitives **dès 45 ans**

Ces résultats nous ont incité à implémenter des bilans cognitifs dans l'examen de santé des volontaires de 45-70 ans de la cohorte Constances

Constances

Cohorte CONSTANCES : population âgée de 18 à 69 ans à l'inclusion, affiliée au régime général de sécurité sociale

Taille et diversité permettront de mener des analyses en population générale (selon les niveaux d'exposition, les combinaisons de produits et l'ancienneté des expositions)

❖ Exposition aux solvants :

- 1) Questionnaire expositions professionnelles vie entière
- 2) Calendrier professionnel + matrice emploi-exposition : MATGENE

❖ Fonctions cognitives

=> Aucune analyse n'a encore été menée sur cette thématique dans une population française aussi diversifiée (ensemble du territoire français + CSP)

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

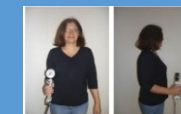
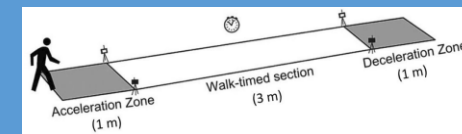
Batterie de tests neuropsychologiques en face à face

- 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%



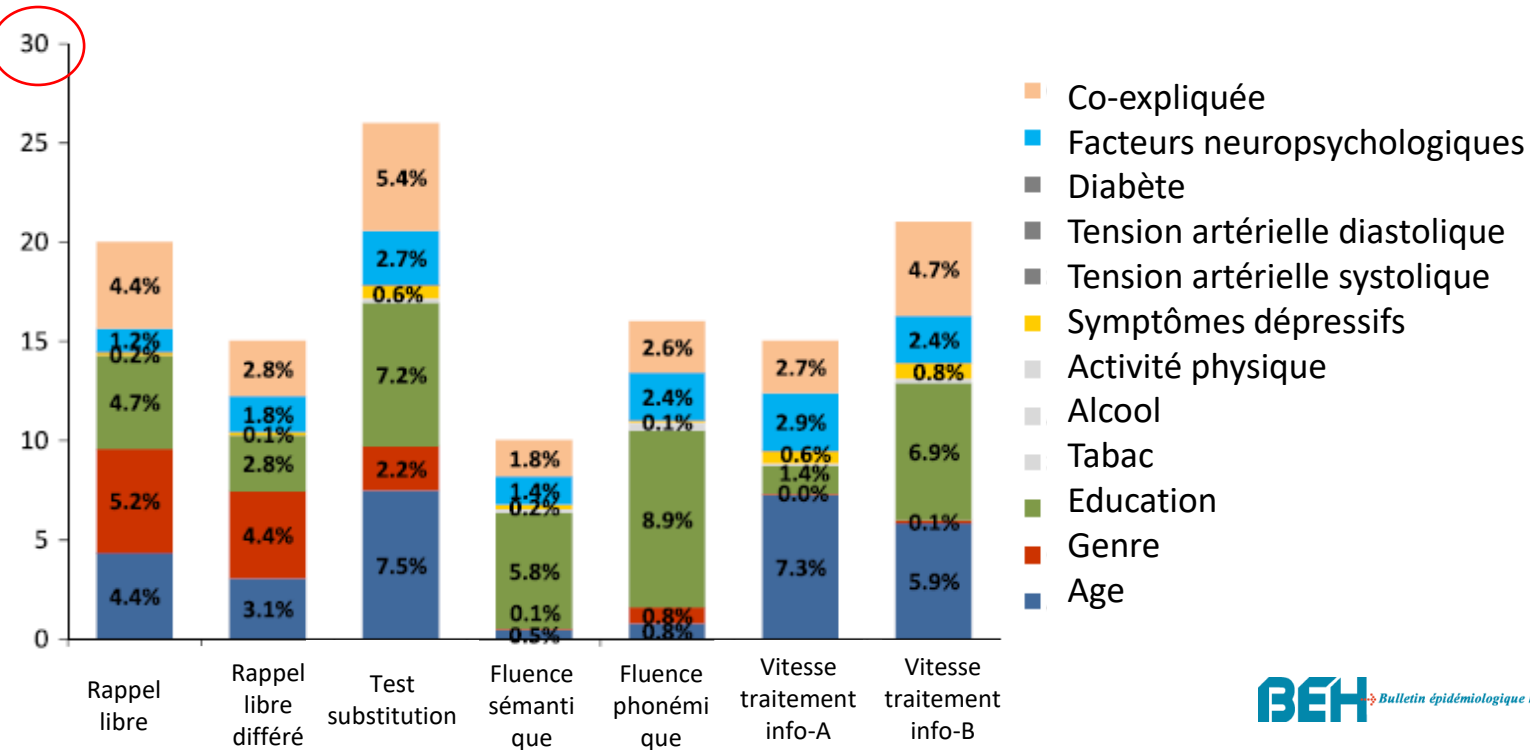
retraité 36 %

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

Mieux comprendre les facteurs associés au fonctionnement cognitif

Encore beaucoup
de choses à
comprendre !

Pourcentage de
variation aux tests
expliquée par le
facteur (%)



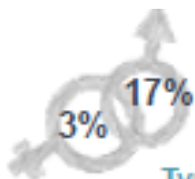
BEH Bulletin épidémiologique hebdomadaire

- **Age, sexe et niveau d'études sont les facteurs les plus importants.**
- **Les variables** socio-économiques, liées au mode de vie, aux facteurs cardiovasculaires et psychologiques **expliquent entre 10 et 26 % de la variance des scores.**
- Publications de normes par tranche d'âge de 5 ans, sexe et niveau d'éducation, utiles pour les cliniciens (médecins, neuropsychologues) et dans différents contextes cliniques

Mura et coll. Eur J Neurol 2016

Ouvrard C et coll. Eur J Neurol 2019

Les solvants (trichloréthylène, essence, white spirit, diluants cellulosiques) Impact sur le fonctionnement cognitif (résultats avec les codes de Weschler)



Among the 30,470 participants retained for this study, 9.7% are exposed to solvents : men are more often exposed to solvents than women (17.1% vs 2.6%).

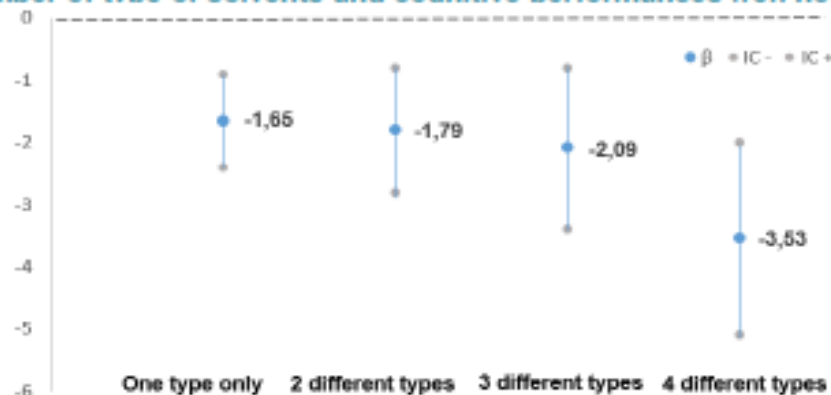
Type of solvent exposure and cognitive performances (ref. not exposed)

MEN



Type of solvent	N (%)	β^*	[IC 95%]	p
Essence	1,172 (7.9)	-2.4	[-3.1;-1.6]	<.0001
Trichloroethylene	1,689 (11.3)	-1.3	[-2.0;-0.7]	<.0001
White spirit	1,226 (8.2)	-2.2	[-2.9;-1.5]	<.0001
Cellulosic thinner	647 (4.3)	-3.0	[-3.9;-2.0]	<.0001

Number of type of solvents and cognitive performances (ref. not exposed)



Anteriority of exposure (ref. not exposed)

Men who are exposed currently have poorer cognitive performance.
Cognitive impairment may attenuate with time ?

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

17 % des hommes exposés à au moins un solvant, en moyenne 17 ans .

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.

Les solvants (trichloréthylène, essence, white spirit, diluants celluloseux) Impact sur le fonctionnement cognitif (résultats avec les codes de Weschler)

WOMEN



Type of solvent	N (%)	β^*	[IC 95%]	p
Essence	131 (0.8)	-1.7	[-3.8;0.4]	0.10
Trichloroethylene	215 (1.4)	-0.6	[-1.0;2.3]	0.47
White spirit	170 (1.1)	-1.3	[-3.1;0.6]	0.17
Cellulosic thinner	70 (0.5)	0.6	[-2.2;3.5]	0.67

In women, there are no associations between cognitive performance and:

- Type of solvent exposure
- Number of type of solvent
- Anteriority of exposure

After adjustment for working environment.

Except for the cumulative length of exposure!

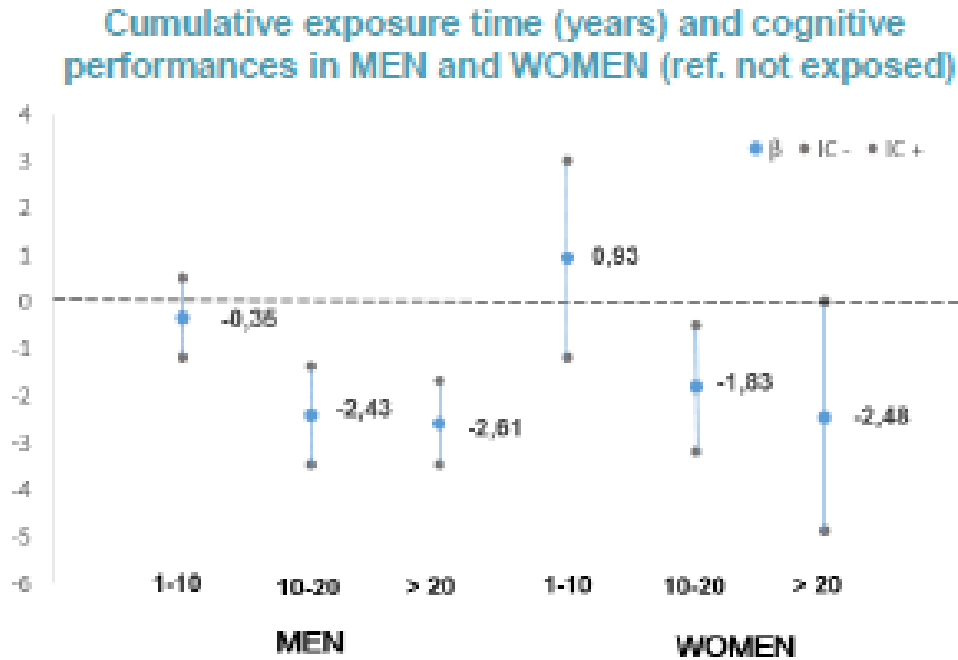
2,5 % des femmes exposées à au moins un solvant.,
en moyenne 14 ans

Absence d'association entre performance cognitive
et

- Type de solvant
- Nombre élevé de solvants,
- Antériorité de l'exposition

Mais comme chez les hommes , risque associé à la
durée de l'exposition

Les solvants (trichloréthylène, essence, white spirit, diluants celluloseux) Impact sur le fonctionnement cognitif (codes de Weschler)



Quel que soit le type de solvant, plus l'exposition est longue, moins bonnes sont les performances cognitives

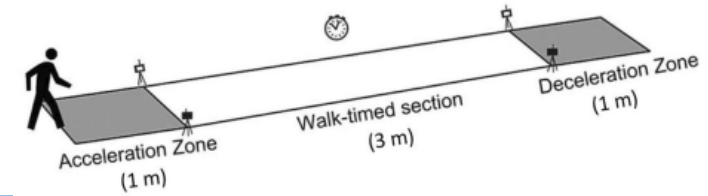
Cet effet est retrouvé tant chez les hommes que chez les femmes

The longer people were exposed to solvents, the worse their cognitive performance.

All results are adjusted for individual characteristics, working environment and socioeconomic environment

Exposition professionnelle et vieillissement (II)

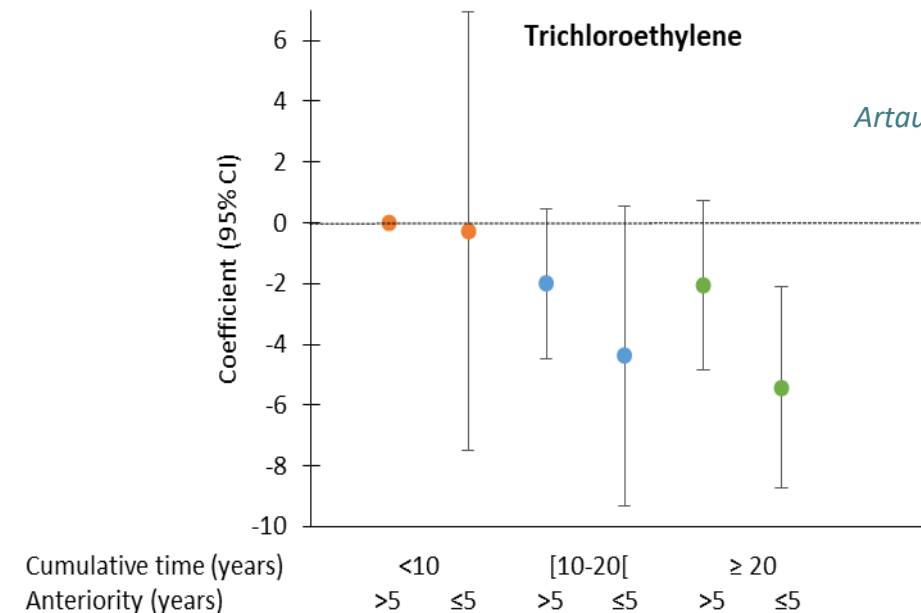
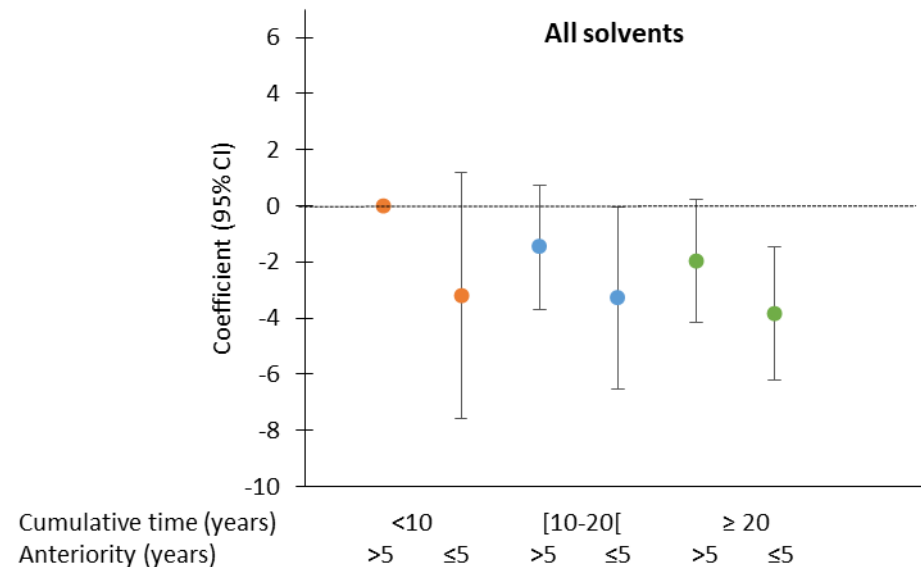
Les solvants: Impact sur la vitesse de marche



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)

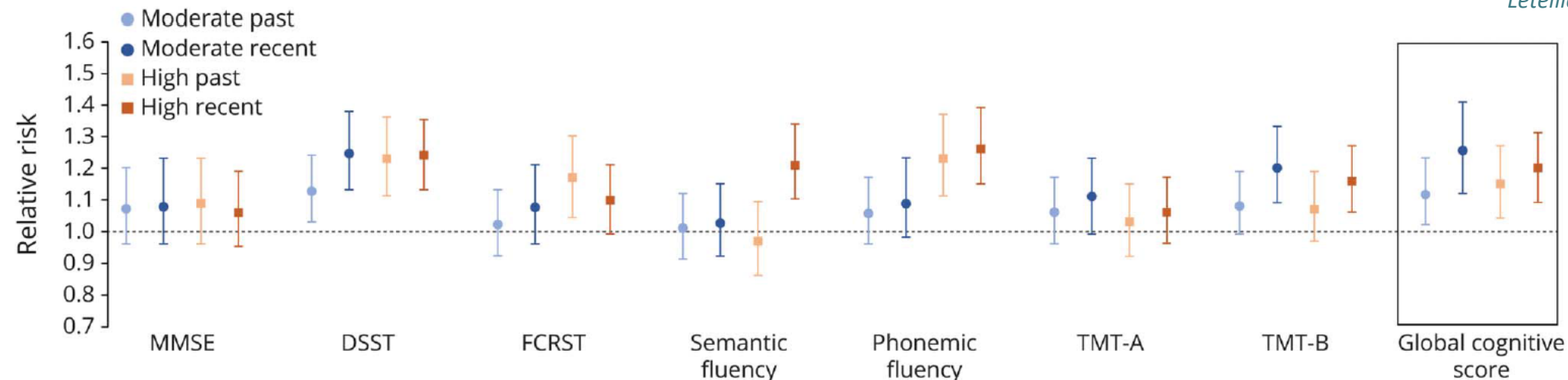
Exposition professionnelle et vieillissement (III)

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

75322 volontaires ,
53% F; 57,5 ans,
Exposés H: 2,6%; F : 5,6%
Pas d'interaction avec âge et sexe

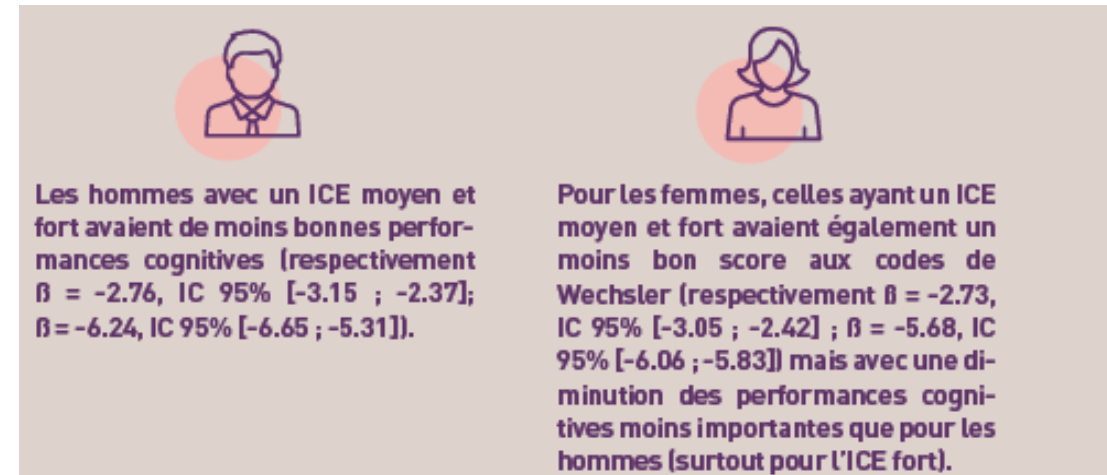
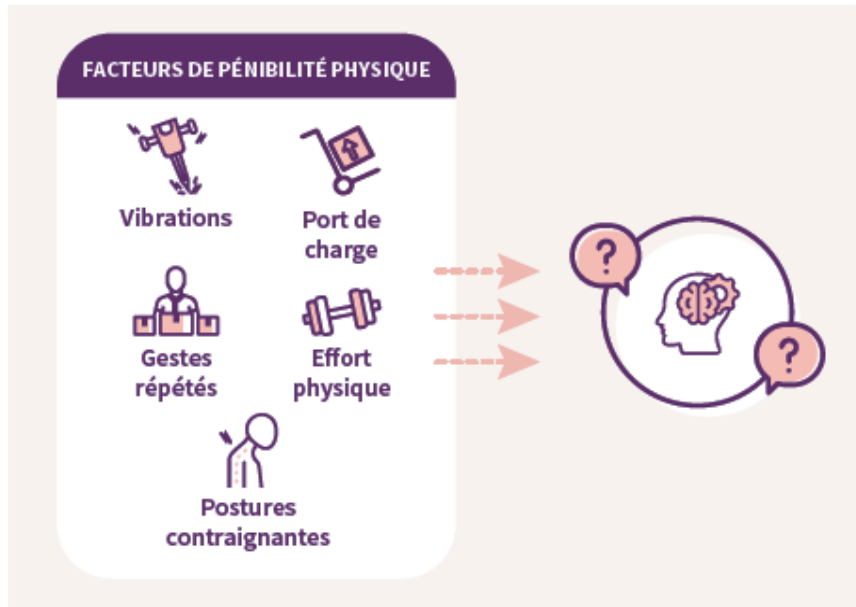
- risque de moins bonnes performances cognitives chez hommes et femmes
- Liée aux doses cumulées
- Chez les sujets les plus exposés, effet peu atténué par le temps après la fin de l'exposition

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; FCRST = Free and Cued Selective Reminding Test; MMSE = Mini-Mental State Examination; TMT = Trail-Making Test.

Impact de la pénibilité physique sur le vieillissement cognitif

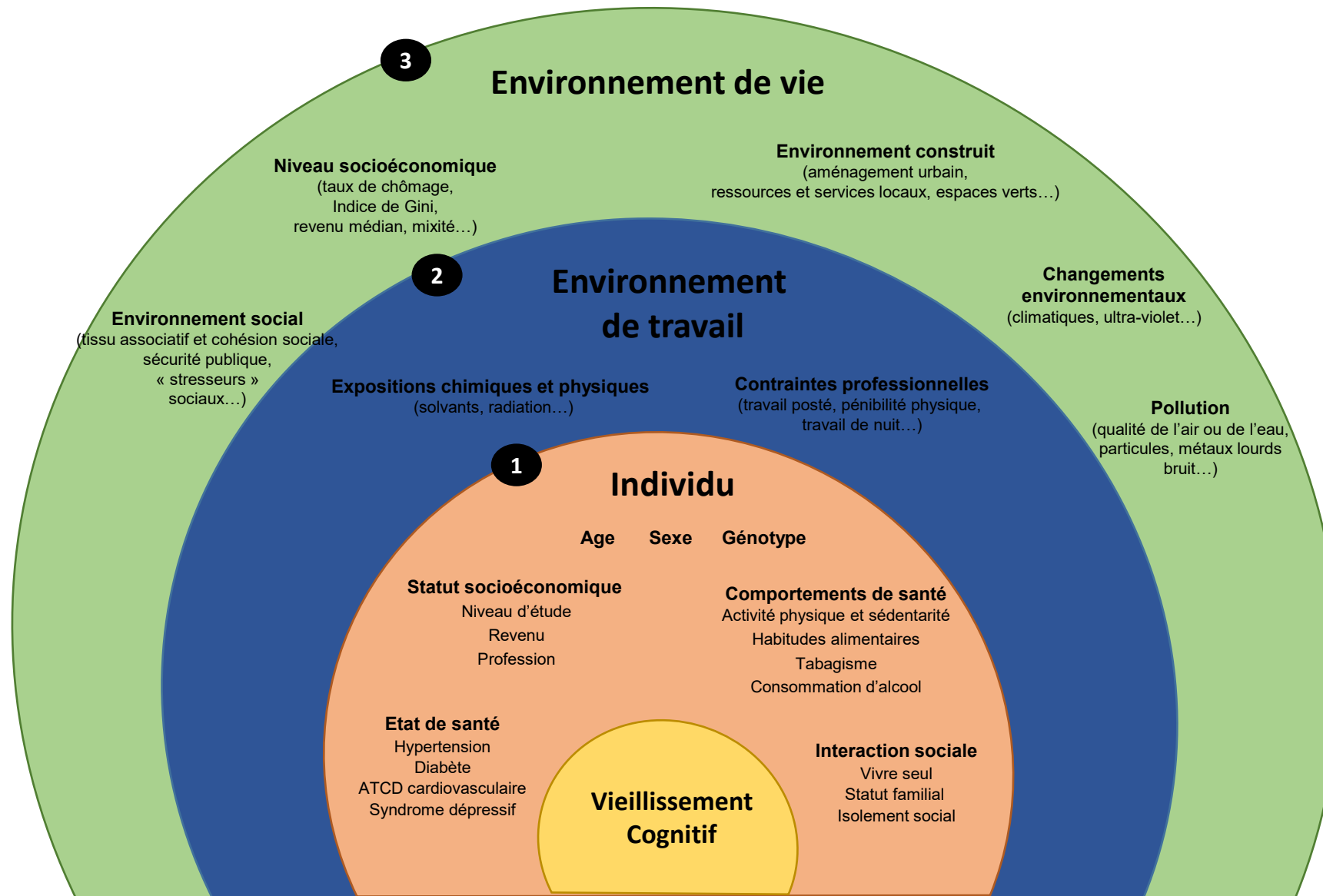


→ L'**exposition à la pénibilité physique professionnelle** a été mesurée en utilisant la **matrice emplois expositions MADE** et les **calendriers professionnels** issus de CONSTANCES.

> Un **indice d'exposition cumulée (ICE) de pénibilité physique vie entière** a été calculé pour chaque participant.

→ Les **performances cognitives** ont été évaluées à l'inclusion dans l'étude à l'aide du **"Digit Symbol Substitution Test" ou "codes de Wechsler"** test qui explore les capacités exécutives, l'attention et la vitesse psychomotrice.

- Parmi les 65 057 participants (47 % H), 57% avaient un ICE moyen ou fort.
- Dans les deux sexes, on retrouve une relation dose-effet significative
- L'association est aussi observée quelque soit la tranche d'âge et les analyses prennent en compte, âge, niveau éducation, ATCD CV



Déterminants individuels et contextuels du vieillissement cognitif et des démences

Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the *Lancet* standing Commission *Lancet* 2024; 404: 572–628

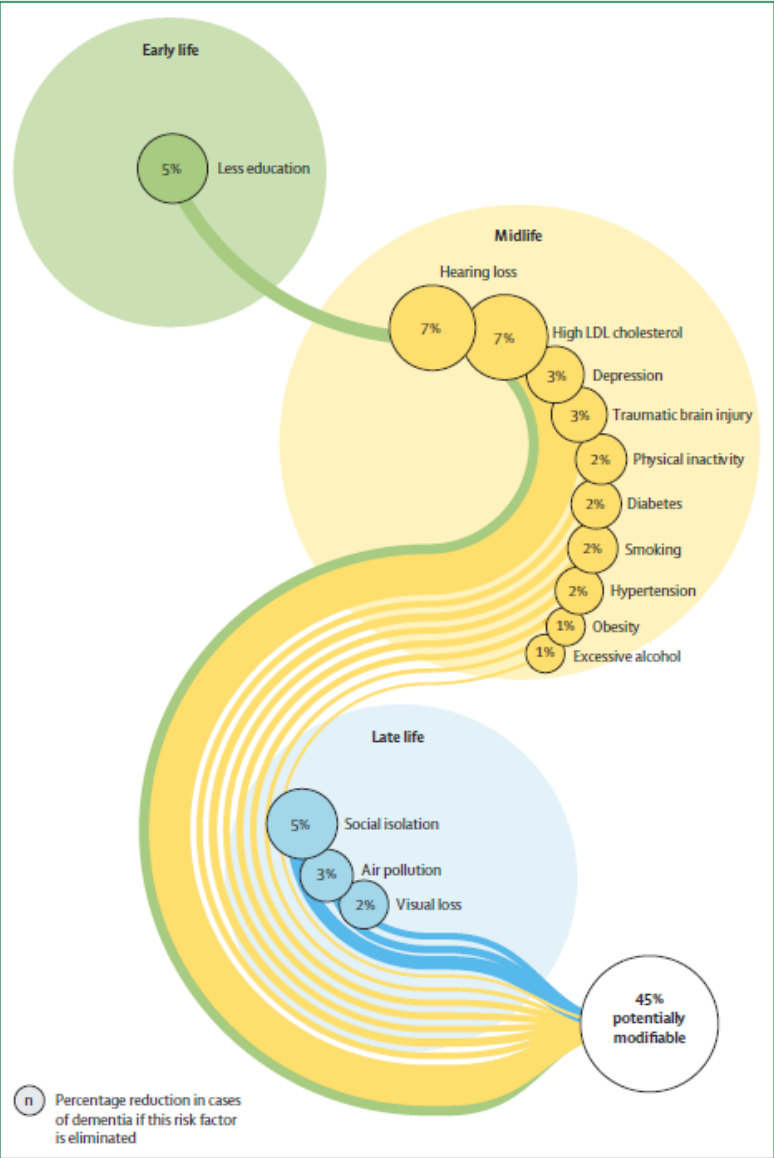


Figure 9: Population attributable fraction of potentially modifiable risk factors for dementia

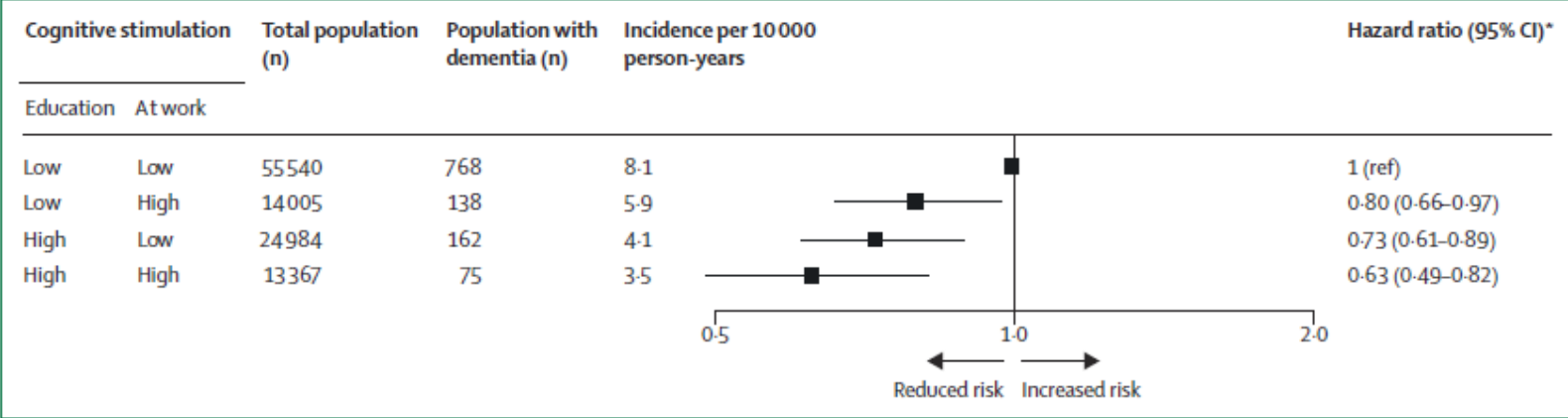


Figure 3: Association of cognitive stimulation over the life course with incident dementia

Reproduced from Kivimäki et al.²⁴ *Adjusted for age, sex, and cohort.

Kivimäki M, Walker KA, Pentti J, et al. Cognitive stimulation in the workplace, plasma proteins, and risk of dementia: three analyses of population cohort studies. *BMJ* 2021; 374: n1804.

La prise en compte de la vie professionnelle dans le risque et la prévention des démences est encore peu documentée et encore moins incluse dans les revues sur la prévention ou les interventions de prévention.

Le seul facteur qui y trouve sa place est une stimulation cognitive au travail bénéfique/risque de démence

Rita Levi-Montalcini (1909-2012), neurologue italienne



D'après votre expérience, pouvez-vous donner quelques conseils aux plus jeunes ?

- Mon conseil est le suivant : faites fonctionner votre cerveau au maximum de ses capacités. Et pour arriver bien préparé à l'âge de la retraite, commencez dès maintenant à pratiquer une activité de votre choix, même une activité qui n'a rien à voir avec ce que vous faites dans votre vie professionnelle.

Rita LEVI- MONTALCINI



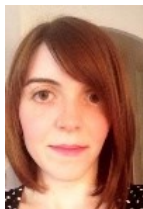
Marie-Noel
Vercambre



Erika Sabbath



Noémie
Letellier

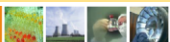


Elodie
Bossi



Remerciements à tous mes collègues ET aux volontaires de nos cohortes

◦ *Gazel*



Alexis
d'Escatha



Yves
Roquelaurews



Marcel Goldberg



Marie Zins



Lisa Berkman

