



HAL
open science

Déterminants sociaux et professionnels de la cognition

Noémie Letellier

► **To cite this version:**

Noémie Letellier. Déterminants sociaux et professionnels de la cognition. Médecine humaine et pathologie. Université Montpellier, 2019. Français. NNT : 2019MONTT044 . tel-02479472

HAL Id: tel-02479472

<https://theses.hal.science/tel-02479472>

Submitted on 14 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

En Santé Publique, Environnement et Société

École doctorale CBS2 Biologie - Santé

INSERM U1061 « Neuropsychiatrie : Recherche épidémiologique et clinique »

Déterminants sociaux et professionnels de la cognition

Présentée par Noémie LETELLIER
Le 28 octobre 2019

Sous la direction de Claudine BERR

Devant le jury composé de

Claudine BERR, Directrice de recherche INSERM, Montpellier

Emmanuelle CAMBOIS, Directrice de recherche INED, Paris

Séverine DEGUEN, Professeure EHESP, Rennes

Cyrille DELPIERRE, Directeur de recherche INSERM, Toulouse

François-Xavier LESAGE, Maître de conférence Praticien hospitalier, Montpellier

Cécilia SAMIERI, Chargée de recherche INSERM, Bordeaux

Directrice de thèse

Rapporteure

Rapporteure

Examineur

Président du jury

Examinatrice



UNIVERSITÉ
DE MONTPELLIER

Remerciements

Merci à l'Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES : EST – N°2016/1/102) d'avoir financé cette thèse.

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à ma directrice de thèse, Claudine Berr, de m'avoir accueillie dans l'équipe « Troubles cognitifs liés à l'âge » de l'Unité INSERM U1061 et permis de réaliser cette thèse sur un sujet passionnant. Je tiens à remercier Claudine pour son aide, sa disponibilité, ses encouragements et sa joie de vivre. Merci d'avoir rendu ces trois années riches d'enseignements professionnels.

Je tiens à remercier sincèrement l'ensemble des membres de l'Unité 1061 « neuropsychiatrie : recherche épidémiologique et clinique » pour m'avoir accueillie pendant ma thèse, notamment Karen Ritchie, directrice de l'unité.

Je remercie Laure-Anne Gutierrez et Isabelle Carrière pour leur aide en data management et/ou statistiques qui m'ont été d'une grande utilité.

Merci à Guillaume Choron de m'avoir aidé dans la prise en main de la base de données sur les expositions professionnelles de Constances.

Merci à Isabelle Chaudieu et Catherine Gandubert, de m'avoir permis de m'impliquer dans de beaux projets scientifiques tels que le Programme du 13 novembre ou dans l'organisation de la Semaine du Cerveau. Ce fut un réel plaisir de m'investir à vos côtés.

Merci à Gina Devau et Catherine Helmer pour leurs encouragements et conseils.

Merci à Emmanuelle Cadot pour m'avoir fait comprendre dès mon stage de Master 2, que l'alliance de la Géographie et de l'Epidémiologie était possible, utile et passionnante.

Merci à Cécilia Samieri de m'avoir fait découvrir cette discipline exaltante qu'est l'épidémiologie.

Je remercie chaleureusement Marie Zins et Marcel Goldberg pour leur accueil dans la grande famille scientifique qu'est Constances, ainsi que Sébastien Bonenfant et Séverine Ribet pour leur disponibilité et leur aide dans la gestion des données Constances.

Merci à Alexis Elbaz et Fanny Artaud pour leur disponibilité et leur aide précieuse.

Merci également aux membres des clubs des utilisateurs Constances pour leur aide et les riches échanges scientifiques tout au long de ces trois ans, notamment Alexis Descatha et Yves Roquelaure.

Je remercie l'ensemble des membres du jury, Emmanuelle Cambois, Séverine Deguen, Cyrille Delpierre, François-Xavier Lesage et Cécilia Samieri, pour m'avoir fait l'honneur d'évaluer ma thèse. Je suis très heureuse d'avoir un jury transdisciplinaire reflétant ma vision de la recherche.

Merci à toutes mes collègues pour leur soutien, et en particulier Mélissa et Sophie. Sophie, nos discussions passionnantes vont me manquer.

Merci aux membres de l'Asso CBS2 d'avoir animé ces trois années.

Merci à Zoé et Sarah, amies et fantastiques partenaires dans la création et l'organisation de l'évènement PhD Pub – Ma thèse en 10 min !

Un grand merci à mes amies Ispédiennes et Normandes, pour leur amitié et leur soutien.

Je remercie Anthony, pour son soutien quotidien si précieux.

Mes derniers remerciements sont destinés à ma magnifique famille, mes merveilleux parents, ma sœur et mon frère, pour leur amour et leur soutien indispensable.

Sans oublier... Un grand merci à l'ensemble des volontaires des cohortes Constances et 3C qui rendent possible les découvertes scientifiques en Santé Publique !

Production scientifique issue du travail doctoral

Chapitre de livre

Berr C, Letellier N. Occupational determinants of cognitive decline and dementia. Handbook Serie in Occupational Health Sciences. Handbook of Disability, Work and Health, edited by Ute Bültmann and Johannes Siegrist. (sous presse)

Articles publiés

Letellier N, Carrière I, Gutierrez LA, Gabelle A, Dartigues JF, Dufouil C, Helmer C, Cadot E, Berr C. Influence of activity space on the association between neighborhood characteristics and dementia risk. *BMC Geriatrics* 2019;19(1):4. doi: 10.1186/s12877-018-1017-7

Letellier N, Gutierrez LA, Carrière I, Gabelle A, Dartigues JF, Dufouil C, Helmer C, Cadot E, Berr C. Sex-specific association between neighborhood characteristics and dementia: the Three-City cohort. *Alzheimer & Dementia* 2018;14(4):473-482. doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.015

Article soumis

Letellier N, Choron G, Artaud F, Descatha A, Goldberg M, Zins M, Elbaz A, Berr C. Association between occupational solvent exposure and cognitive performances in men and women in the Constances cohort.

Letellier N, Carrière I, Cadot E, Goldberg M, Berkman L, Zins M, Berr C. Individual and neighborhood socioeconomic inequalities in cognitive performances among French middle-aged people.

Article en préparation

Letellier N, Gutierrez LA, Artaud F, Descatha A, Goldberg M, Zins M, Elbaz A, Berr C. Association between formaldehyde occupational exposure and cognitive performances in women: results from the Constances cohort.

Communications scientifiques sous forme de communication orale

Letellier N, Goldberg M, Berkman L, Zins M, Berr C. Environmental disparities of cognitive performance in the Constances cohort. *ICEPS Conference, Montpellier, mars 2019*

Letellier N, Carrière I, Gutierrez LA, Gabelle A, Dartigues JF, Dufouil C, Helmer C, Cadot E, Berr C. The influence of activity space on the association between neighborhood characteristics and the risk of dementia. Résumé publié dans *Alzheimer's and Dementia* 14(7):P645-P647. *Alzheimer's Association International Conference (AAIC), Chicago, juillet 2018*

Letellier N, Choron G, Artaud F, Descatha A, Goldberg M, Zins M, Elbaz A, Berr C. Solvent occupational exposure and cognitive performance in the Constances cohort. *Journée Scientifique Constances, Paris, mai 2018*

À venir

Letellier N, Gutierrez LA, Artaud F, Descatha A, Goldberg M, Zins M, Elbaz A, Berr C. Formaldehyde occupational exposure effect on cognitive performances in women: results from the Constances cohort. *Congrès de l'Association pour le Développement des Études et Recherches Épidémiologiques en Santé Travail (ADEREST), Toulouse, novembre 2019*

Communications scientifiques sous forme de poster

Letellier N, Choron G, Artaud F, Descatha A, Goldberg M, Zins M, Elbaz A, Berr C. Solvents, living environment and cognitive performance in the Constances cohort. Résumé publié dans *Alzheimer's and Dementia* 14(7):P1348-P1349. *Alzheimer's Association International Conference (AAIC), Chicago, juillet 2018*

Letellier N, Gutierrez LA, Carrière I, Gabelle A, Dartigues JF, Dufouil C, Helmer C, Cadot E, Berr C. Sex-specific association between neighborhood characteristics and dementia: the 3C cohort. *10 ans de l'Institut de Recherche en Santé Publique (IRESP), Paris, novembre 2017*

À venir

Letellier N, Carrière I, Cadot E, Goldberg M, Berkman L, Zins M, Berr C. Socioeconomic inequalities in cognitive performance among early ageing people: The Constances cohort. *Congrès EPH, Marseille, novembre 2019*

Autres

Letellier N, Expositions aux solvants : quels impacts sur les performances cognitives des femmes ?
Newsletter Constances, mars 2018 (<http://www.constances.fr/actualites/2018/solvants.php>)

Co-auteur de communications scientifiques

Contribution à l'utilisation des questionnaires d'exposition professionnelle dans Constances

Alif S, Sit G, Letellier N, Abramson M, Iwatsubo Y, Benke G, Goldberg M, Leynaert B, Nadif R, Ribet C, Roquelaure Y, Varraso R, Zins M, Descatha A, Roche N, Delmas M. C, Dumas O, Le Moual N. Association between occupational exposures to solvents and airway obstruction in the Constances cohort. *European Respiratory Society (ERS) International Congress, Madrid, Septembre 2019*

Sit G, Letellier N, Iwatsubo Y, Goldberg M, Leynaert B, Nadif R, Ribet C, Roche N, Roquelaure Y, Varraso R, Zins M, Descatha A, Le Moual N, Dumas O. Occupational exposures to solvents and asthma in the Constances cohort. *European Respiratory Society (ERS) International Congress, Madrid, Septembre 2019*

Sit G, Letellier N, Iwatsubo Y, Goldberg M, Leynaert B, Nadif R, Ribet C, Roquelaure Y, Varraso R, Zins M, Descatha A, Le Moual N, Dumas O. Expositions professionnelles aux solvants et asthme dans la cohorte Constances. *Société Française de Santé et Environnement (SFSE), Montpellier, décembre 2018*

Utilisation du score de défavorisation 3C dans une autre pathologie

Suzanne E Judd, Clarke P, Howard G, Howard V, Tzourio C, Lefèvre-Arbogast S, Féart C, Helmer C, Letellier N, Berr C, Lackland D, Soliman E, Colabianchi N, Samieri C. The Role of Neighborhood Deprivation in Stroke Risk in Two Countries: France and the United States. *International Stroke Conference, Honolulu, février 2019*

Autres activités

- Vice-présidente événementiel de l'Association CBS2 (association des doctorants en Biologie - Santé de Montpellier), 2018
- Chargée de communication et journaliste scientifique lors de la Semaine du Cerveau à Montpellier en partenariat avec l'association *La Comédie des Neurones*. Depuis 2017, trois interviews réalisés :
 - Sylvie Droit-Volet, professeure des universités en psychologie, en 2019

<https://www.midilibre.fr/2019/03/12/montpellier-la-perception-du-temps-par-le-cerveau-en-conference-a-lagora-des-savoirs,8063605.php>

- Francis Eustache, neuropsychologue et directeur de recherche à l'Inserm, Caen-Normandie, en 2018

<https://www.midilibre.fr/2018/03/14/montpellier-97-des-francais-ont-un-souvenir-flash-du-13-novembre,1640000.php>

- Amaria Baghdadli, responsable du service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent au CHU de Montpellier, en 2017

<https://www.midilibre.fr/2017/03/15/agora-des-savoirs-a-montpellier-l-habilete-est-utile-toute-la-vie,1479184.php>

- Participation aux deux « clubs des utilisateurs » Constances : « Exposition professionnelle » et « Inégalités sociales de santé », depuis 2016
- Mentorat *Femmes & Sciences*, 2017

Organisation d'évènements scientifiques

- Créatrice et co-organisatrice d'un événement mensuel de médiation scientifique : *PhD Pub – Ma thèse en 10 min* à Montpellier, depuis 2018
- Bénévole au festival *Pint of Science*, Montpellier, mai 2019
- Participation à l'organisation de la Journée Scientifique CBS2, Montpellier, mai 2018

Récompenses

- Evènement "*PhD Pub – Ma thèse en 10 min*" sélectionné pour participer à la "Place des Initiatives" (Forum régional de la culture scientifique), juin 2019
- Travel Fellowships, Alzheimer's Association International Conference AAIC, juin 2018

Table des matières

Introduction générale.....	25
Spécificités de la pathologie étudiée : la démence	25
Approche systémique du vieillissement cognitif.....	26
Détection des inégalités sociales de santé dans le « bien-vieillir »	27
L'alliance de l'épidémiologie environnementale et de l'épidémiologie sociale	28
Environnement résidentiel et cognition.....	29
Environnement de travail et cognition	30
PARTIE 1 :	31
ETAT DES CONNAISSANCES.....	31
I. De la démence à l'étude des performances cognitives	33
II. La multitude des facteurs de risque à différentes échelles	36
II.A. Les facteurs de risque individuels.....	36
II.B. Les facteurs de risque environnementaux	40
II.B.1 Les facteurs de risque lié à l'environnement de résidence.....	40
II.B.1.a Niveau socioéconomique du lieu de résidence.....	40
II.B.1.b Autres caractéristiques du lieu de résidence	45
II.B.2 Les facteurs de risque liés à l'environnement de travail	49
II.B.2.a Exposition professionnelle aux produits chimiques	49
II.B.1.b Autres expositions professionnelles	60
III. Hypothèses et objectifs de la thèse.....	61
PARTIE 2 :	65
MATERIEL ET METHODES	65
I. Présentation des cohortes et des variables utilisées.....	67
I.A. La cohorte 3C.....	67
I.A.1 Présentation de l'étude	67
Contexte et objectifs de l'étude	67
Inclusion.....	67
Examens de suivi et validation des cas.....	68
Population d'étude.....	68
I.A.2 Evaluation de l'exposition.....	69
Définition de la communauté : quartier défini par l'IRIS	69
I.A.3 Evaluation de la cognition.....	72
I.A.4 Echantillon d'analyses.....	73
I.B. La cohorte Constances.....	74

I.B.1 Description de l'étude.....	74
Contexte et objectif de l'étude.....	74
Inclusion et protocole d'acquisition des données.....	74
I.B.2 Evaluation de l'exposition.....	76
I.B.2.a Le questionnaire d'expositions professionnelles.....	76
I.B.2.b Le calendrier professionnel.....	78
I.B.2.c Problèmes rencontrés dans l'utilisation des MEE.....	79
I.B.2.d La Matrice Emploi Exposition Formaldéhyde (MEE formol).....	80
I.B.2.e Evaluation de la défavorisation au niveau individuel.....	81
I.B.2.f Evaluation de la défavorisation au niveau contextuel.....	82
I.B.2.g Définition rural / urbain.....	82
I.B.3 Evaluation de la cognition.....	83
I.B.4 Covariables.....	86
I.B.5 Echantillon d'analyses.....	88
II. Méthodes statistiques utilisées.....	88
II.A Analyses descriptives.....	88
II.B Analyses de survie dans 3C : Modèle de Cox marginal.....	89
II.C Analyses transversales dans Constances.....	92
II.C.1 Modèle linéaire et modèle de poisson à variance corrigée.....	92
II.C.2 Modèle logistique multiniveau.....	93
PARTIE 3 : RESULTATS,.....	97
PRESENTATION DES ARTICLES.....	97
I. Etude des relations entre environnement résidentiel et cognition.....	99
I.A. Relation entre facteurs contextuels et démence incidente dans la cohorte 3C.....	99
I.A.1 Introduction.....	99
I.A.2 Article: <i>Sex-specific association between neighborhood characteristics and dementia: the Three-City cohort.</i>	100
I.A.3 Discussion.....	113
I.A.4 Introduction.....	115
I.A.5 Article: <i>Influence of activity space on the association between neighborhood characteristics and dementia risk: results from the 3-City study cohort.</i>	115
I.A.6 Discussion.....	129
I.B. Relation entre défavorisation et performances cognitives dans la cohorte Constances.....	133
I.B.1 Introduction.....	133
I.B.2 Article: <i>Individual and neighborhood socioeconomic inequalities in cognitive performances among French middle-aged people</i>	133
I.B.3 Discussion.....	155
Conclusion de l'analyse des relations entre environnement résidentiel et cognition.....	158

II. Etude des relations entre environnement de travail et cognition dans la cohorte Constances....	159
II.A Relation entre exposition aux solvants et performances cognitives dans la cohorte Constances.....	159
II.A.1 Introduction.....	159
II.A.2 Article : <i>Association between occupational solvent exposure and cognitive performances in the French Constances study</i>	159
II.A.3 Discussion.....	187
II.B. Relation entre exposition au formaldéhyde et performances cognitives dans la cohorte Constances.....	189
Objectif.....	189
Rappel de la méthode	189
Résultats	189
Discussion	199
Conclusion de l'analyse des relations entre environnement de travail et cognition.....	201
Conclusions	203
Une nouvelle notion : l'exposome.....	203
Des populations vulnérables.....	204
Prévention du vieillissement cognitif.....	205
Aménagement du territoire.....	207
Prévention au travail.....	208
Conclusion générale	209
Perspectives	211
Le besoin d'une « révolution » de la prévention	211
Le développement d'une approche globale prenant en compte l'environnement	211
La prise en compte des inégalités sociales de santé	212
Géographie et Santé Publique, une alliance bénéfique.....	212
ANNEXES	231

Liste des annexes

Annexe 1 : Cadre conceptuel des différentes influences de l'environnement communautaire sur la fonction cognitive des personnes âgées (issu de la revue de Wu, 2015 (87))	231
Annexe 2 : Exemple d'exposition aux solvants selon le secteur d'activité (à partir de Xiao, 2000 (33)).....	232
Annexe 3 : Classifications internationales des troubles du SNC induits par les solvants en fonction de leur gravité : de l'OMS (1985) et de Raleigh (1985)	233
Annexe 4 : Chapitre "Occupational determinants of cognitive decline and dementia"	234
Annexe 5 : Critères diagnostiques de démence de type Maladie d'Alzheimer du DSM-IV .	247
Annexe 6 : Questionnaire expositions professionnelles de la cohorte Constances.....	248
Annexe 7 : Tests cognitifs dans la cohorte Constances	256

Liste des tableaux

Tableau 1 : Liste des principaux solvants en trois grandes familles	51
Tableau 2 : Liste des solvants neurotoxiques	52
Tableau 3: Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP) du formaldéhyde	58
Tableau 4: Vecteurs propres associés à la première composante principale issu d'une ACP (3C 1999-2012, N=7009)	72
Tableau 5: Exemple d'utilisation de la MEE Matgéné	79
Tableau 6 : Description des tests cognitifs utilisés dans Constances	85
Tableau 7: Exposition professionnelle au formaldéhyde selon le sexe, dans la cohorte Constances (N=42 479)	192
Tableau 8 : Les professions et secteurs d'activité les plus concernés par l'exposition au formaldéhyde dans la cohorte Constances	192
Tableau 9: Distribution des caractéristiques individuelles en fonction de l'exposition au formaldéhyde et du sexe, dans la cohorte Constances (N=42 479)	193
Tableau 10: Association entre exposition au formol et performances cognitives (global cognitive score) chez les femmes et chez les hommes avec auto-questionnaire, dans la cohorte Constances (N=42 479)	196
Tableau 11: Association entre exposition au formol et performances cognitives (DSST score) chez les femmes et chez les hommes avec auto-questionnaire, dans la cohorte Constances (N=42 479)	197

Liste des figures

Figure 1 : Déterminants individuels et contextuels du vieillissement cognitif	27
Figure 2 : Exposition environnementale et inégalités sociales de santé : entre épidémiologie environnementale et sociale (inspiré d'un séminaire de Séverine Deguen, IRD, Montpellier, 2018).....	28
Figure 3 : Des protéines mal conformées dans la Maladie d'Alzheimer	34
Figure 4: Projection du nombre de personnes atteintes de démence dans les pays à revenu élevé et dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (44).....	35
Figure 5: Réserve cognitive et maladie d'Alzheimer (31)	38
Figure 6 : Facteurs protecteurs et facteurs de risque du vieillissement cognitif au cours de la vie et chronologie des cohortes étudiées	39
Figure 7: Liens potentiels entre la composition de l'environnement de vie, les caractéristiques contextuels, les caractéristiques individuelles et la cognition.....	47
Figure 8: Exemples d'associations directes et indirectes entre l'environnement et la cognition (d'après Cassarino, 2015 (103))	48
Figure 9: De l'exposition à l'effet toxique (Source : Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité au travail - CNESST)	50
Figure 10: Principaux éléments du diagnostic de l'ETC. En cas de déficience cognitive (suffisante), la probabilité d'induction de solvants détermine la probabilité de ETC (139).....	53
Figure 11: Schéma d'étude de la cohorte 3C	68
Figure 12: ACP des 12 variables contextuelles (Etude 3C, N=7016).....	71
Figure 13: Sélection de la population d'étude dans la cohorte 3C.....	73
Figure 14: Schéma d'étude de la cohorte Constances.....	75
Figure 15 : Répartition des 21 CES de la cohorte Constances sur le territoire Français.....	75

Figure 16: Présentation des questions sur les solvants dans le questionnaire expositions professionnelles de Constances	77
Figure 17 : Exemple d'emploi rempli dans le calendrier professionnel	78
Figure 18 : Représentation des deux premiers axes de l'ACP des 6 scores cognitifs en fonction du sexe, dans la cohorte Constances	84
Figure 19: Variables disponibles dans la cohorte Constances	86
Figure 20: Questions disponibles dans Constances pour identifier les facteurs de pénibilité au travail.....	87
Figure 21: Trois niveaux de données différents présents dans la cohorte Constances	94
Figure 22: Schéma conceptuel de l'influence potentielle de la mobilité quotidienne dans l'accès aux différentes ressources contextuelles	130
Figure 23 : Concepts clés dans la relation entre expositions environnementales, participation sociale et santé, issu de l'article de Kestens et al. (205)	131
Figure 24. Relations possibles entre les causes et les conséquences du SSE et ses corrélations neurales (212).....	157
Figure 25 : Sélection de l'échantillon d'analyse pour l'étude du lien entre exposition professionnelle au formaldéhyde et cognition dans la cohorte Constances (fichier transmis le 28 janvier 2019)	191
Figure 26 : Le concept de l'exposome d'après Vrijheid, 2014 (221)	204
Figure 27: Les mécanismes cérébraux potentiels dans les stratégies de prévention de la démence (44).....	206

Liste des abréviations

3C : Trois Cités

AAIC : *Alzheimer's Association International Conference*

ACP : Analyse en Composante Principale

AFSSET : Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail

ANSES : Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

APOE : Apolipoprotéine E

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CIRC : Centre International de la Recherche sur le Cancer

DNF : Dégénérescence Neuro-Fibrillaire

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

DSST : *Digit Symbol Substitution Test*

CES : Centres d'Examens de Santé

CES-D : *Center for Epidemiologic Studies-Depression*

CMR : Cancérogènes Mutagènes et Reprotoxiques

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNAV : Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

EIS : Evaluation d'Impact sur la Santé

EPI : Equipement de Protection Individuelle

EPICES : Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé

ETC : Encéphalopathie Toxique Chronique

FCSRT : *Free and Cued Selective Reminding Test*

FDEP : *French Deprivation index* / Indicateur de désavantage social (FDEP99 pour 1999, FDEP09 pour 2009)

HCSP : Haut Conseil de Santé Publique

HE : *Hygienic effect*

HR : *Hazard Ratio*

HSE : *Health and Safety Executive*

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

INVS : Institut de Veille Sanitaire (Santé Publique France à partir de 2016)

IRD : Institut de Recherche pour le Développement

IRIS : Ilots Regroupés pour l'Information Statistique

ISPED : Institut de Santé Publique d'Epidémiologie et de Développement

ISS : Inégalités Sociales de Santé

MA : Maladie d'Alzheimer

MAPT : *Multidomain Alzheimer Preventive Trial*

MEE : Matrice Emploi-Exposition

MMSE : *Mini Mental State Examination*

NAF : Nomenclature des Activités Françaises

OEL : *Occupational Exposure Limit*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : *Odds Ratio* (Rapport de cotes)

PAQUID : Personnes Agées QUID

PIB : Produit Intérieur Brut

PCS : Professions et Catégories socioprofessionnelles

QI : Quotient Intellectuel

TMT : *Trail Making Test*

REACH : *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*

RC : Réserve Cognitive

RNIAM : Répertoire National Inter-régimes des bénéficiaires de l'Assurance Maladie

SNC : Système Nerveux Central

SNGC : Système National de Gestion des Carrières

SNP : Système Nerveux Périphérique

SSE : Statut Socioéconomique

SUMER : SURveillance Médicale des Expositions des salariés aux Risques professionnels

UC : Unité de Consommation

VFT : *Verbal Fluency Tasks*

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

VME : Valeur Limite de Moyenne d'Exposition

VLCT : Valeur Limite à Court Terme

Introduction générale

Spécificités de la pathologie étudiée : la démence

En 2019, selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), on estime à 50 millions le nombre de personnes atteintes de démence dans le monde et il apparaît chaque année 10 millions de nouveaux cas (1). En raison du vieillissement de la population mondiale, le nombre total de personnes atteintes de démence devrait atteindre plus de 150 millions en 2050 (1). En France, la prévalence de la démence est estimée à 6-8% après 65 ans et le nombre de cas de démences devrait atteindre 1 760 000 en 2050 (2). Chez le sujet âgé, la principale cause de démence est la maladie d'Alzheimer (MA), responsable d'environ 70 % des cas, les autres formes étant principalement des démences vasculaires ou mixtes (3). La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées sont une priorité nationale et mondiale de santé publique, elles représentent une charge importante pour la société - aux alentours de 1,5% du PIB - notamment de par leur coût humain, social et économique (4).

La démence s'exprime par une altération progressive des fonctions cognitives, plus importante que celle que l'on pourrait attendre lors d'un vieillissement normal, affectant généralement plusieurs domaines cognitifs : la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, l'apprentissage, le langage et le jugement. Ce déclin des fonctions cognitives est le plus souvent associé à des troubles comportementaux et évolue vers une perte progressive d'autonomie. La MA est caractérisée par la présence de lésions neuropathologiques typiques (atrophie cérébrale, présence de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires). La MA et les autres démences ont pour conséquences : le déclin fonctionnel, la dépendance, l'institutionnalisation, et la diminution de l'espérance de vie. L'altération de la cognition résulte d'une dynamique vie entière pendant laquelle les individus sont exposés à de nombreux facteurs. En effet, la démence est une pathologie multifactorielle faisant intervenir de nombreux facteurs combinés entre eux, dont l'influence peut se manifester à différents âges de la vie. Ces facteurs de risque sont à la fois des facteurs individuels mais également des facteurs environnementaux.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement qui permette de guérir de la démence ou d'en modifier notablement l'évolution ; les interventions non médicamenteuses sont possibles mais pour la plupart non concluantes ; et le processus neurodégénératif dans la MA est

susceptible de débiter 20 à 30 ans avant le début des symptômes cliniques offrant une large fenêtre de prévention potentielle pour retarder l'apparition des troubles cognitifs et la survenue de démence (5). Dans ce contexte, un des enjeux majeurs dans la MA et plus globalement dans la prévention du déclin des fonctions cognitives est de cibler les populations à risque de déclin et d'identifier les facteurs de risque environnementaux potentiellement modifiables.

Approche systémique du vieillissement cognitif

Au cours de ma thèse, j'ai tenté d'avoir une approche globale du vieillissement cognitif afin d'en appréhender sa complexité.

Tout au long de la vie, l'état de santé se caractérise par des interactions complexes entre les facteurs socio-économiques, l'environnement physique et le comportement individuel. Ces facteurs sont désignés comme les « déterminants de la santé ». C'est la combinaison de leurs effets qui influe sur l'état de santé. Le rôle respectif de chaque déterminant n'est pas connu, néanmoins de nombreux travaux ont montré que les comportements individuels ne peuvent à eux seuls expliquer les inégalités de santé observées (6). Les caractéristiques de l'environnement à la fois à l'échelle du travail et à l'échelle du lieu de résidence sont à considérer comme de véritables facteurs d'exposition collectifs.

Dans la littérature, il existe de nombreux modèles explicatifs des déterminants de la santé (7). A partir de ces modèles préexistants, j'ai choisi d'en élaborer un spécifique au vieillissement cognitif (Figure 1) afin de souligner l'importance de la prise en compte des multiples facteurs de risque potentiels et de tenter de comprendre leur place dans l'apparition de démence ou leur influence sur les performances cognitives. Ce modèle présente les déterminants du vieillissement cognitif en 3 niveaux : [1] les facteurs individuels, [2] l'environnement de travail et [3] l'environnement de vie. Ces niveaux ne sont pas indépendants, ils interagissent entre eux. Ces rapports peuvent être favorables ou défavorables vis-à-vis du vieillissement cognitif.

La prise en compte des caractéristiques de l'environnement de vie et du lieu de travail, en plus des caractéristiques individuelles, apportent des éclairages nouveaux sur la multitude des déterminants du vieillissement cognitif. Cette nouvelle vision pourrait être utile lors de l'élaboration des programmes de prévention ou de répartition des ressources grâce à une meilleure identification des populations à risque (8).

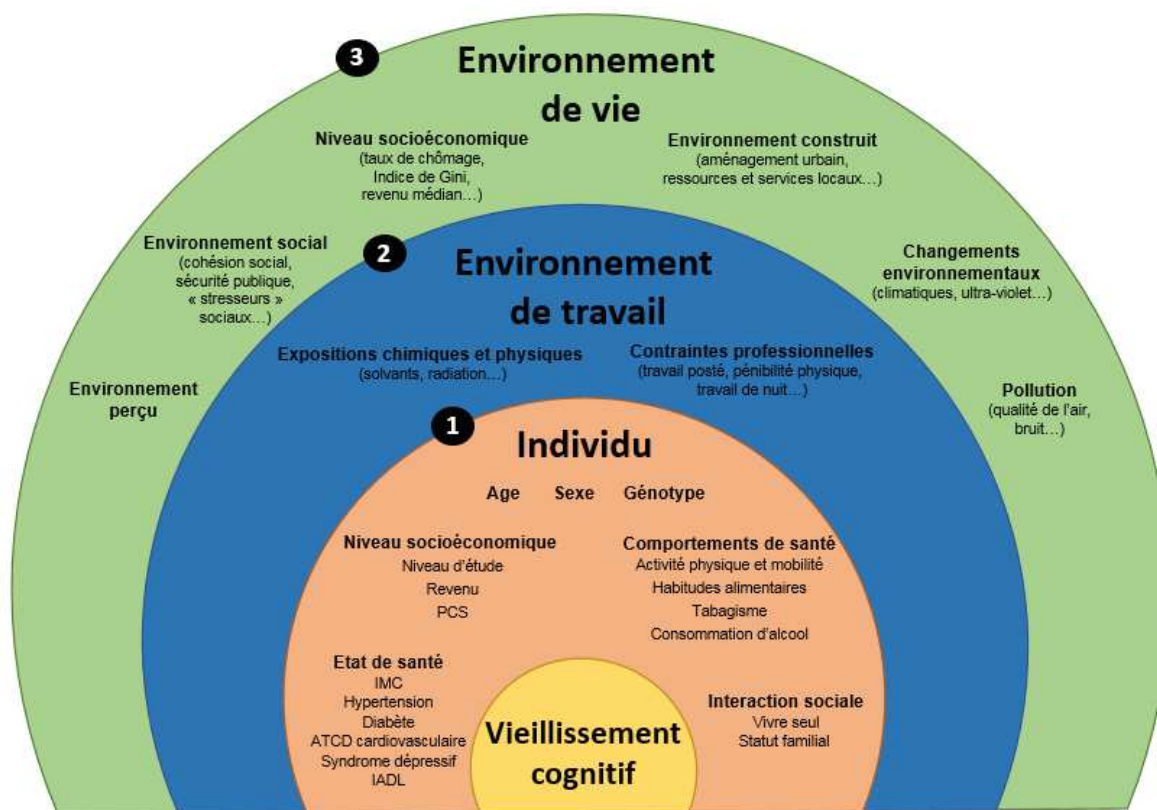


Figure 1 : Déterminants individuels et contextuels du vieillissement cognitif

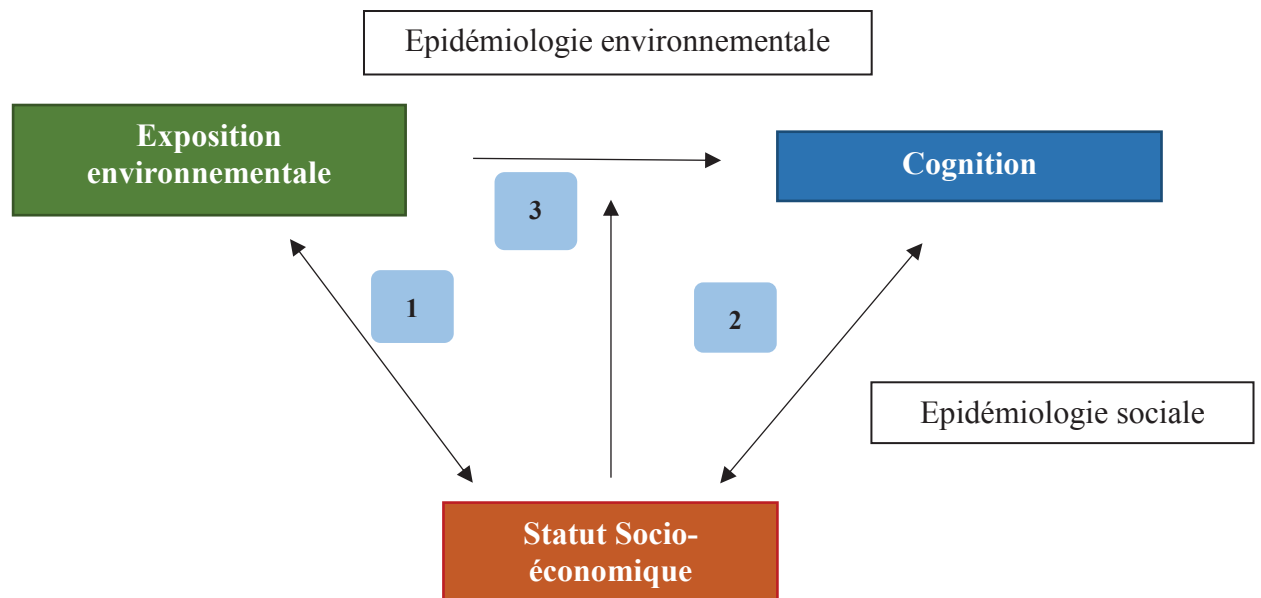
Détection des inégalités sociales de santé dans le « bien-vieillir »

Les études sur les inégalités sociales de santé constituent un champ de recherche croissant et dynamique en Europe depuis les années 1980. En France, depuis une dizaine d'année, selon le Haut Conseil de la Santé Publique, la réduction des inégalités sociales de santé représente une priorité en santé publique (9). Malgré un allongement de l'espérance de vie et une amélioration de l'état de santé moyen, les inégalités sociales sont toujours très marquées. Une récente étude basée sur 48 cohortes (10) - plus d'1,7 million d'individus - a montré qu'un faible statut socioéconomique était associé à une baisse d'espérance de vie chez les 40-85 ans de 2,1 années en moyenne par rapport à ceux ayant un statut socio-économique élevé. En France, les inégalités sociales ont même tendance à s'accroître (11). Selon l'INSEE, en 2018, 13 années d'espérance de vie à la naissance séparent les hommes les plus pauvres des plus riches, cet écart est de 8 années pour les femmes (12).

Les caractéristiques individuelles sont sources de nombreuses inégalités sociales de santé, mais les caractéristiques de l'environnement de travail ou de l'environnement de vie le sont également. Dans certaines grandes villes d'Amérique du Nord, on observe une différence de 10 ans d'espérance de vie entre les résidents des quartiers pauvres par rapport aux résidents des quartiers riches (13). En France, selon l'INSEE, en 2016, on note une différence d'espérance de vie (à 35 ans) de plus de 6 ans entre ouvriers et cadres supérieures chez les hommes. Cet écart est de 3 ans chez les femmes.

L'alliance de l'épidémiologie environnementale et de l'épidémiologie sociale

Pour détecter les inégalités sociales de santé dans le « bien- vieillir », il semble nécessaire d'adopter une approche globale des facteurs de risque du vieillissement cognitif. J'ai travaillé à la fois dans le domaine de la santé au travail et dans le domaine des inégalités sociales de santé, j'ai donc été amenée au cours de ma thèse à relier deux domaines de l'épidémiologie trop souvent séparés (Figure 2) : l'épidémiologie sociale et l'épidémiologie environnementale.



- 1 Justice environnementale : inégalités environnementales
- 2 Lien entre niveau socioéconomique et santé (ici cognition) : inégalités sociales de santé
- 3 Effet modificateur du statut socioéconomique ?

Figure 2 : Exposition environnementale et inégalités sociales de santé : entre épidémiologie environnementale et sociale (inspiré d'un séminaire de Séverine Deguen, IRD, Montpellier, 2018)

Pour cette thèse, l'exposition environnementale est étudiée à deux niveaux : l'exposition liée au lieu de travail et l'exposition liée à l'environnement de vie. Concernant les inégalités sociales de santé, elles sont prises en compte à partir de l'étude de la profession, du statut socio-économique (SSE) à la fois à l'échelle de l'individu et à l'échelle du lieu de vie. Une attention particulière sera également accordée aux inégalités de sexe et de genre.

Concernant le statut socioéconomique à l'échelle de l'individu, il faut être attentif à deux mécanismes différents : (i) un différentiel d'exposition - les populations défavorisées seraient plus fréquemment exposées aux nuisances environnementales ; (ii) un différentiel de vulnérabilité - les populations défavorisées peuvent être plus vulnérables aux effets des expositions.

Environnement résidentiel et cognition

Des travaux nord-américains, mais aussi nord-européens, ont montré que le niveau de défavorisation de l'environnement de vie augmentait les risques de présenter un faible poids à la naissance (14), de développer une maladie cardiovasculaire (15), de rapporter une mauvaise santé (16,17) et aussi de décéder (18). Les quartiers semblent être des indicateurs importants pour la santé, toutefois à l'heure actuelle, leur rôle a été peu étudié.

La personne âgée est particulièrement dépendante du SSE de son lieu de vie en raison de la diminution de ses capacités fonctionnelles liée à son avancée en âge, qui menace son indépendance. En effet, son espace social est rétréci en raison de la diminution de sa mobilité, ce qui peut limiter ses interactions avec la communauté (19). L'association entre le SSE du quartier et la santé est comparable voire même plus forte que la relation entre le SSE au niveau individuel et la santé (20).

Globalement, vivre dans un quartier défavorisé est associé à des taux réduits d'activité physique, à une alimentation défavorable, à une augmentation de l'incidence de la dépression et du stress psychosocial, et à moins de soutien social et d'engagement social (21,22). Certaines caractéristiques environnementales sont susceptibles d'être plus présentes dans les quartiers défavorisés, comme l'absence d'espaces verts (23) ou la présence de pollution atmosphérique ou sonore (24,25). Un environnement physique défavorable, le désordre social et la criminalité, quant à eux, semblent liés à une mauvaise santé mentale (anxiété, dépression...) (26–28). Une partie de ces facteurs sont des facteurs de risque connus de la démence (29), les autres peuvent impacter le vieillissement cognitif.

Les personnes âgées pourraient être privées de certaines activités, d'interactions sociales et de stimulation cognitive en raison d'une mauvaise qualité de leur environnement de vie en lien avec son niveau socioéconomique. Cette problématique est le point de départ du premier objectif principal de ma thèse.

Environnement de travail et cognition

Il existe une relation entre un bas niveau de catégorie socio-professionnelle (PCS) et de moins bonnes performances cognitives. Différents éléments de la vie professionnelle pourraient expliquer cette relation. La PCS peut être indicatrice du niveau socio-économique, niveau qui détermine l'accès aux soins et à la prévention mais aussi des comportements de santé, tous ces facteurs étant associés à de moins bonnes performances cognitives et à un risque augmenté de démence. La PCS peut être fortement déterminée par le niveau d'éducation ; or un niveau élevé est associé à un âge de la survenue de la démence plus tardif. Ces observations ont amené à proposer l'hypothèse de la réserve cognitive (30,31) définie par la capacité d'un individu à développer des stratégies cognitives pour compenser un déficit de traitement de l'information en utilisant des réseaux neuronaux alternatifs. Une personne dotée d'une réserve cognitive élevée résisterait mieux aux troubles associés aux lésions cérébrales. Des mesures indirectes de cette capacité sont étudiées à partir des caractéristiques individuelles, souvent le niveau d'éducation (32), mais aussi des activités intellectuelles qu'elles se fassent dans le cadre des loisirs (33) ou du travail (34). La PCS peut également être associée à des contraintes de travail particulières mais très peu de travaux se sont intéressés à cette dimension. Des associations entre travail posté et risque de bas niveau de performance cognitive ont été rapportées (35,36). La pénibilité physique est ainsi associée à des limitations d'activité après la retraite dans la cohorte Gazel (37).

Enfin, les expositions chimiques au sein du lieu de travail diffèrent selon l'activité et un rôle direct de ces expositions sur le fonctionnement cérébral est soupçonné. C'est plus spécifiquement dans ce champ de recherche que se situe le deuxième objectif principal de ma thèse.

PARTIE 1 :
ETAT DES CONNAISSANCES

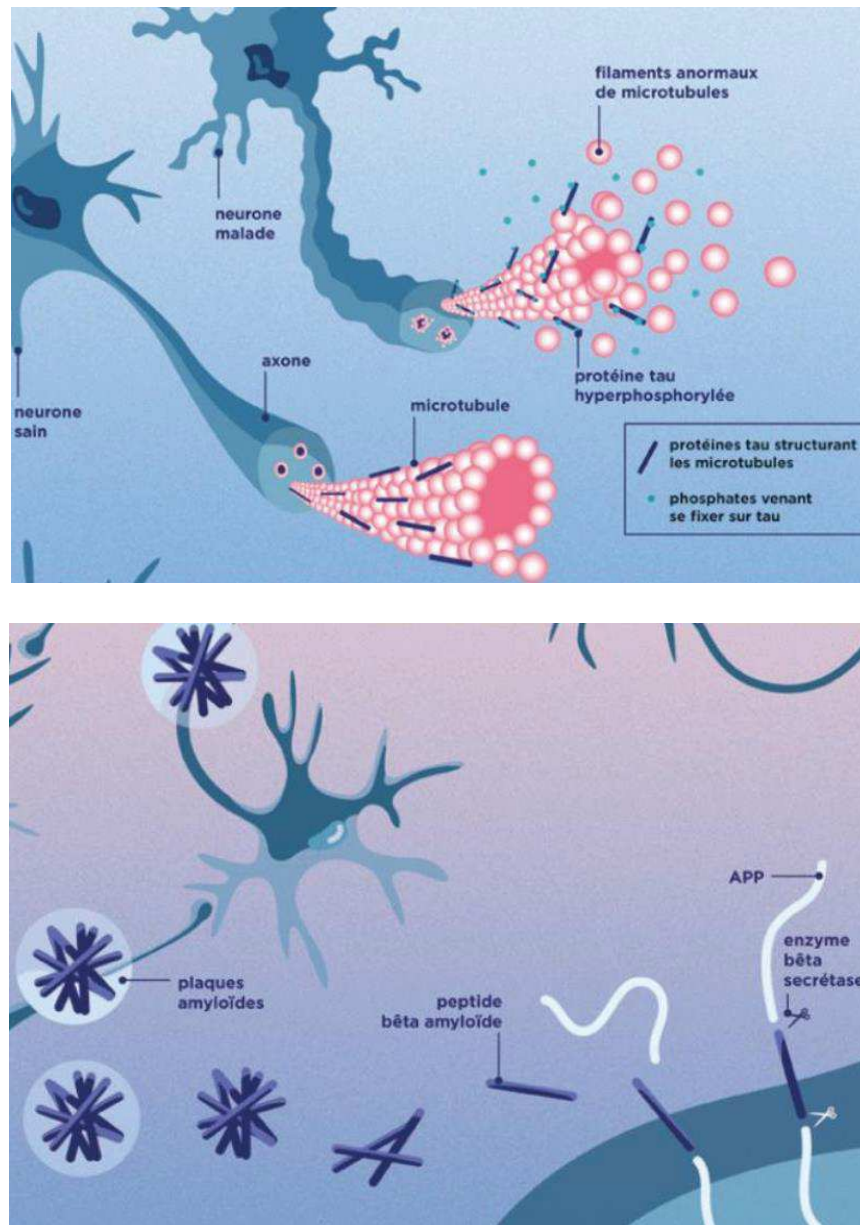
I. De la démence à l'étude des performances cognitives

La démence est définie par l'OMS comme « un syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive (capacité d'effectuer des opérations de pensée), plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal. Elle affecte la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement » (1).

Chez le sujet âgé, la principale cause de démence est la maladie d'Alzheimer (MA), responsable d'environ 70 % des cas, les autres formes étant principalement des démences vasculaires ou mixtes (38). La MA est une pathologie neurodégénérative, caractérisée par la conformation pathologique de deux protéines : (i) au sein même des neurones, la protéine tau ne va plus permettre l'assemblage correct des microtubules et va conduire à une dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF) entraînant une perte axonale et une mort neuronale ; et (ii) entre les neurones, la peptide bêta-amyloïde va s'agréger et former des plaques dites amyloïdes, celles-ci vont s'accumuler pendant la maladie et seraient toxiques pour le cerveau (Figure 3). Ces lésions sont situées au niveau du cortex et de l'hippocampe.

L'intérêt pour l'étude des fonctions cognitives vient du fait que le déclin cognitif tient une place majeure dans l'histoire naturelle des démences du sujet âgé. La démence s'exprime par un déclin progressif des fonctions cognitives telle qu'une altération de la mémoire. Cette apparition progressive de déficits cognitifs est le plus souvent, mais pas systématiquement, associée à des troubles comportementaux, et évolue vers une perte progressive d'autonomie, perte dont la présence est un des critères de diagnostic de démence dans le DSM IV (39).

Le diagnostic de démence résulte d'une combinaison d'évaluations neuropsychologiques, d'exams neurologiques, de bilans médicaux et d'exams complémentaires comme l'imagerie cérébrale. Les différents domaines cognitifs sont évalués à partir d'une batterie de tests neuropsychologiques avec généralement en première intention l'utilisation du test global du Mini Mental State Examination (MMSE). Cependant, le diagnostic de la maladie est complexe et long à établir afin de différencier les conséquences naturelles du vieillissement et les troubles pathologiques. Cette difficulté de diagnostic peut en partie expliquer le sous-diagnostic majeur de la MA en population, en effet seulement 50% des cas seraient diagnostiqués (40).



(Source : Inserm, *Le magazine*, numéro 42, mars 2019, p.28)

Figure 3 : Des protéines mal conformées dans la Maladie d'Alzheimer

En France, plus de 850 000 personnes de plus de 65 ans sont atteintes de démence, dont quasiment trois fois plus de femmes que d'hommes (41). Son incidence varie d'environ 2,5 (pour 1000 personnes-années) pour les personnes âgées de 65 à 69 ans, à plus de 50 (pour 1000 personnes-années) après 85 ans (42). En 2015, une étude bordelaise (43) basée sur deux cohortes françaises : PAQUID (Personnes Agées QUID) et Trois Cités (3C), a mis en évidence une tendance à la baisse de l'incidence de la démence, déjà illustrée par quelques études internationales, mais seulement chez les femmes. La principale hypothèse de la diminution de la fréquence des MA et des maladies apparentées passe par une amélioration des facteurs potentiellement modifiables, comme le niveau d'éducation, la prise en charge des

facteurs de risque vasculaires, et l'amélioration globale des conditions de vie, notamment l'amélioration de l'alimentation. Même si l'incidence pourrait baisser, la prévalence augmentant avec l'âge, le nombre de malade est amené à encore augmenter dans les prochaines décennies du fait du vieillissement attendu de la population française et mondiale. La Figure 4 montre à incidence constante, l'augmentation globale du nombre de personnes atteintes de démence dans le monde, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (44).

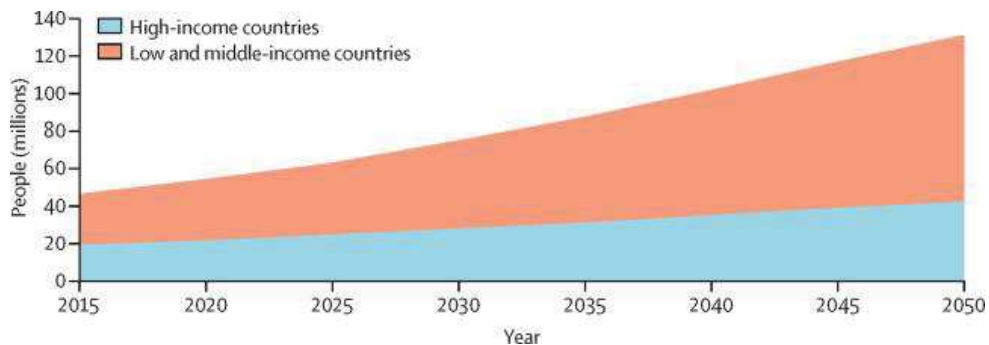


Figure 4: Projection du nombre de personnes atteintes de démence dans les pays à revenu élevé et dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (44)

Il n'existe actuellement pas de traitement médicamenteux curatif de la maladie d'Alzheimer. Malgré d'énormes efforts de recherche dans les dernières décennies, avec plus de 100 molécules testées dans des essais de phase II et III, aucun traitement n'a pour l'instant démontré une efficacité sur la physiopathologie de cette maladie. En l'absence de traitement curatif, la piste de la prévention reste donc prioritaire.

A l'heure actuelle, l'efficacité des interventions non médicamenteuses consistant principalement à modifier les habitudes de vie et mieux contrôler les facteurs de risque connus n'a pas encore été démontrée, possiblement dû au temps de latence important entre l'apparition des lésions neuropathologiques et l'expression clinique de la MA.

Le vieillissement entraîne un déclin global des performances cognitives et motrices, très différent selon les individus. Les déterminants du déclin des fonctions cognitives ont fait l'objet de nombreux travaux ces dernières années essentiellement dans des populations de plus de 65 ans et n'ont fait l'objet que récemment de travaux chez des sujets « middle-age »

après 45 ans, alors que l'on sait aujourd'hui que la diminution des fonctions cognitives survient longtemps avant la démence clinique et peut débuter dès l'âge de 45 ans (45).

Dans ce contexte, l'identification (i) de facteurs de prévention modifiables, (ii) d'une fenêtre de prévention optimale et (iii) de populations à risque de déclin semblent être trois enjeux majeurs dans la prévention de la MA et plus globalement dans la prévention du déclin des fonctions cognitives observé au cours de l'avancée en âge.

II. La multitude des facteurs de risque à différentes échelles

La démence est une pathologie multifactorielle (46) faisant intervenir de multiples facteurs combinés entre eux, dont l'influence peut se manifester à différents âges de la vie. Dans un premier temps nous listerons succinctement les facteurs de risque individuels identifiés, puis dans un second temps, les facteurs de risque contextuels/environnementaux probables.

II.A. Les facteurs de risque individuels

Au-delà des facteurs de risque connus et non modifiables de la maladie, notamment l'âge et l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E, des facteurs modifiables existent. Il s'agit notamment des facteurs vasculaires tels que l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, l'obésité ou l'athérosclérose ; leur présence dès le « midlife » (c'est-à-dire 45-55 ans) (47) semble associée à un risque augmenté de démence, qui pourrait être lié à l'inflammation chronique et au stress oxydatif (48). Une étude plus récente confirme, sur 15 000 participants suivis pendant 25 ans, l'importance des facteurs vasculaires dès la période «midlife» (49).

Chez les sujets âgés, on observe une diminution du risque de démence en lien avec l'activité physique et l'adhésion à un régime alimentaire de type méditerranéen (50,51), résultant probablement d'une diminution de l'inflammation vasculaire. Des travaux récents soulignent l'importance du niveau de santé cardiovasculaire dans la prévention des démences (52,53).

D'autres facteurs potentiellement modifiables ont également été identifiés. Différents facteurs psychologiques comme la dépression, les symptômes dépressifs ou le stress sont associés au risque de développer une démence (54,55).

Chez les personnes âgées, le statut socioéconomique (SSE) et la vulnérabilité sociale sont associés à une fonction cognitive faible, un déclin cognitif et un risque de démence plus élevé (56–58). De même, l'interaction sociale et l'intégration au sein d'un réseau social sont associées à une plus faible incidence de la démence (59), liées notamment à une plus grande opportunité d'adopter des comportements sains et une meilleure stimulation mentale (grâce au soutien d'un réseau social) (60). En effet, le risque de démence est augmenté chez les personnes ayant un faible réseau social et vivant seules. Maintenir un environnement affectif et social favorable semble important pour la stimulation cognitive. Ensuite, l'engagement dans des activités intellectuellement stimulantes est également associé à un risque de démence moins important chez la personne âgée (61). De nombreuses études ont constaté que les personnes qui avaient un niveau scolaire élevé présentaient un risque moindre de développer une démence (62,63).

Une des approches conceptuelles dominant actuellement la recherche sur les facteurs de risque de la MA et du déclin des fonctions cognitives est l'hypothèse de la réserve cognitive (RC) (64). La RC désigne l'adaptabilité des processus cognitifs permettant d'expliquer en partie la différence de susceptibilité des individus au vieillissement cérébral ou à une pathologie. Les réseaux des régions du cerveau associées à l'exécution d'une tâche et les interactions entre ces réseaux seraient plus adaptables (64). Le modèle de la réserve cognitive repose sur l'hypothèse que le cerveau cherche activement à faire face aux changements et aux dommages cérébraux par la réserve ou la compensation de neurones. Un QI élevé ou certaines expériences tout au long de la vie, comme l'éducation, la profession, l'exercice physique, les activités de loisirs ou l'engagement social, sont sources de compétences qui protégeraient les personnes du déclin des fonctions cognitives. Chez les sujets ayant un haut niveau de réserve cognitive, la prévalence et l'incidence des démences sont diminuées (Figure 5). Pour la majorité des études, c'est le niveau d'éducation qui a été considéré comme « proxy » de la réserve cognitive (32). Le terme « proxy » désigne une variable qui permet de remplacer une variable inobservable. Pour qu'une variable soit une bonne « variable proxy » elle doit avoir une corrélation étroite, mais pas nécessairement linéaire, avec la variable d'intérêt. D'autres indicateurs ont été analysés, comme les activités de loisirs (en distinguant ou non les activités stimulantes intellectuellement), l'activité physique, l'activité professionnelle ou le niveau de la catégorie socioprofessionnelle (PCS) (63,65).

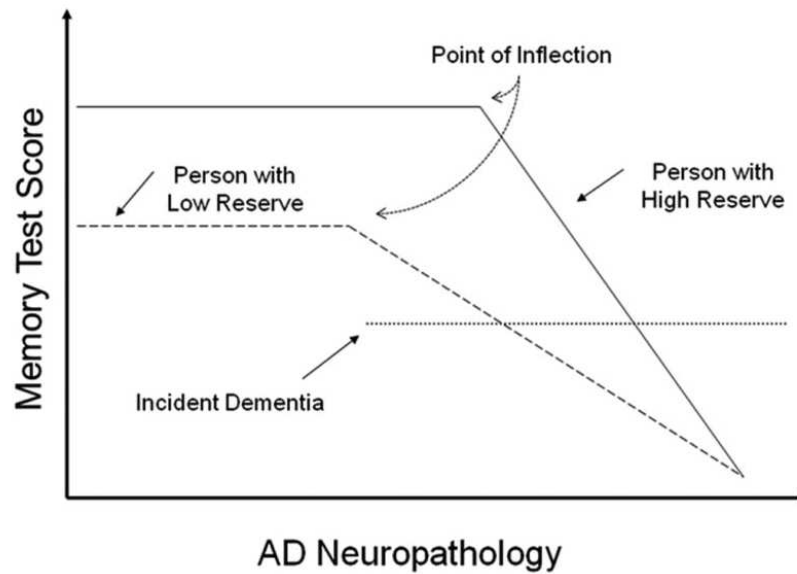


Figure 5: Réserve cognitive et maladie d'Alzheimer (31)

Le schéma suivant (Figure 6) résume les facteurs protecteurs et les facteurs de risque connus du vieillissement cognitif, et est inspiré de quatre études (44,66–68). Le deuxième schéma en bas de cette figure montre l'échelle temporelle des deux Cohortes étudiées pendant ma thèse portant sur deux populations différentes. Des précisions sur ces cohortes seront apportées dans la partie 2 Méthodes.

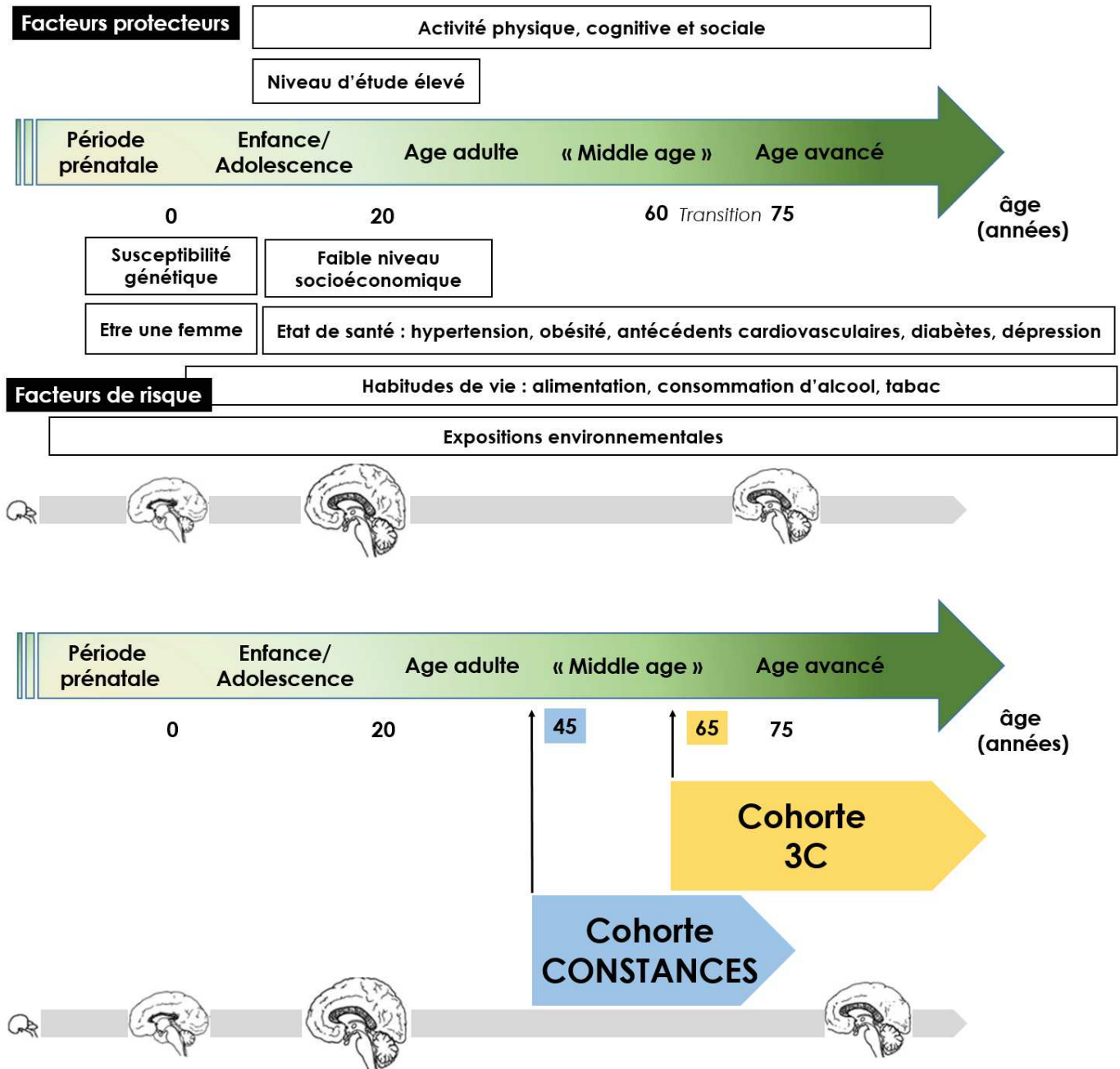


Figure 6 : Facteurs protecteurs et facteurs de risque du vieillissement cognitif au cours de la vie et chronologie des cohortes étudiées

II.B. Les facteurs de risque environnementaux

Jusqu'à une période récente, les travaux épidémiologiques sur la cognition se sont essentiellement focalisés sur l'étude des déterminants individuels, dissociés du contexte géographique, économique ou social (69,70), mais l'influence de l'environnement sur le vieillissement cognitif des individus fait l'objet d'une reconnaissance croissante (71).

Dans un premier temps, nous évoquerons les facteurs de risque liés à l'environnement de résidence avec une attention particulière sur le niveau socioéconomique du lieu de résidence. Dans un second temps, nous expliciterons les facteurs de risque liés à l'environnement de travail avec une attention particulière sur l'exposition professionnelle aux produits chimiques (solvants et formaldéhyde).

II.B.1 Les facteurs de risque lié à l'environnement de résidence

II.B.1.a Niveau socioéconomique du lieu de résidence

Généralités

La défavorisation, « deprivation » en anglais, se définit comme un « état observable et démontrable de désavantage relatif face à la communauté locale ou à l'ensemble de la société à laquelle appartient l'individu, la famille ou le groupe » (72). La défavorisation est un concept large, multidimensionnel et prend en compte deux dimensions de la précarité : une dimension matérielle et une dimension sociale. En effet, P. Townsend fait la distinction entre la défavorisation matérielle qui se réfère aux biens ou aux commodités de la vie moderne, et la défavorisation sociale (relations familiales, au travail ou dans la communauté) se rapportant à la situation sociale de l'individu.

Diverses approches existent pour mesurer la position socioéconomique. Au niveau individuel, le statut socioéconomique est principalement exploré par trois domaines : le revenu, l'éducation et/ou la catégorie socioprofessionnelle. Un indicateur de défavorisation individuel a été mis en place en France par les Centres d'examens de santé de l'Assurance Maladie : le score EPICES (73). Néanmoins, « les données individuelles exhaustives sur des populations sont rares, pour palier l'impossibilité d'avoir des informations directes sur les revenus des individus ou des ménages, des indices de défavorisation ont été construits à partir de différentes unités géographiques » (74), principalement grâce aux données du recensement de la population.

A l'échelle d'un territoire, les mesures de la défavorisation peuvent être construites de plusieurs façons : soit à partir de méthodes additives (sommées pondérées de variables), comme pour les indices de Carstairs ou Townsend (72,75), soit par une approche multidimensionnelle de réduction de données (analyses en composantes principales), comme par exemple l'indice de « défavorisation » développée par Challier et al. (76) ou encore l'indice « FDep99 » (77). Deux indices ont principalement émergé, celui de Townsend et celui de Carstairs, très utilisés dans les études épidémiologiques au niveau international. En bref, quel que soit la méthode utilisée, les indices de défavorisation permettent de détecter les territoires qui cumulent les désavantages source d'inégalités.

Plus récemment, en épidémiologie sociale et environnementale notamment, se sont développées des méthodes d'analyse dites « contextuelles ». Il s'agit de modéliser à la fois des caractéristiques individuelles et des caractéristiques de l'environnement des personnes, tout en distinguant les effets de composition (la somme des effets individuels) des effets contextuels (l'environnement construit et social). Les caractéristiques de l'environnement ne sont alors plus envisagées comme des « proxys » par défaut de caractéristiques individuelles mais comme d'authentiques facteurs d'exposition collectifs susceptibles d'agir simultanément sur la santé des habitants. Il peut s'agir de facteurs physiques (bruit, pollution, etc.) mais aussi de facteurs liés aux environnements de vie (densité de services, type d'urbanisation, présence d'espace vert, etc.) ou encore de facteurs psychosociaux (« stressseurs » sociaux ou encore normes sociales). Le niveau de défavorisation d'un quartier ou sa composition sociale ne sont plus considérés comme un proxy des caractéristiques des individus mais comme une caractéristique environnementale qui, en elle-même, peut avoir une influence, quelle que soit la situation socioéconomique individuelle de la personne.

Environnement résidentiel et vieillissement cognitif

Les variations géographiques de la prévalence de la démence indiquent que les caractéristiques de l'environnement résidentiel pourraient avoir une influence sur la cognition des personnes âgées comme l'indique une revue systématique de 2012 (78). Cette revue basée sur 51 articles, montre que la prévalence et l'incidence de la démence varie à un certain nombre d'échelles géographiques, du niveau national à des plus petites zones. Les auteurs ont mis en avant une association entre le fait de vivre en milieu rural et la MA (prévalence OR = 2,22, IC 90% : 1,19-4,16 ; incidence OR = 1,64, IC 90% : 1,08-2,50), et ils suggèrent que la vie en milieu rural tôt dans la vie augmente ce risque.

Une dizaine d'études ont porté sur le lien entre le statut socioéconomique (SSE) de l'environnement de vie et les fonctions cognitives dans la population âgée, néanmoins très peu d'études ont porté sur le lien entre le SSE de l'environnement de vie et le risque de démence (79,80). Ces études ont utilisé le SSE au niveau communautaire (81), généralement considéré comme une combinaison de variables socio-économiques au niveau individuel ou au niveau du ménage (=facteurs de composition) issues des données du recensement, telles que le pourcentage de pauvreté, d'accession à la propriété, d'adultes sans diplôme d'études secondaires et de familles monoparentales.

Au niveau transversal

A notre connaissance, les premiers à avoir établi une association entre le niveau d'éducation à l'échelle du quartier et la fonction cognitive sont Wight et al. (82). Les résultats de cette étude (n=3442) montrent notamment que les personnes âgées vivant dans des zones à faible niveau d'éducation réussissent moins bien sur le plan cognitif que ceux vivant dans les zones à haut niveau d'éducation, même après ajustement sur les caractéristiques individuelles y compris le niveau d'éducation ; et cet effet était particulièrement marqué pour les personnes âgées les moins scolarisées. Depuis, des études ont montré un lien entre les troubles cognitifs et le fait de vivre dans un quartier défavorisé, indépendamment du SSE individuel. Dans l'étude portant sur le plus grand nombre de sujets (n=13 004) menée au Royaume-Uni (83), un SSE défavorisé du quartier (par exemple une proportion élevée de faible revenu, de chômeurs, et/ou de résidents « moins instruits ») était associée à de moins bonnes fonctions cognitives.

A l'inverse, une étude américaine (84) (n=949) montre que vivre dans un quartier avec de bonnes ressources, incluant des ressources communautaires qui promeuvent des activités bénéfiques pour la santé, comme l'activité physique, est associé à un meilleur fonctionnement cognitif chez des sujets de plus de 50 ans. Lorsqu'un ensemble de tests cognitifs était proposé, les auteurs ont pu rechercher s'il existait un lien avec des domaines cognitifs particuliers, c'est le cas pour l'étude ACTIVE (85). Cette étude américaine (n=2802) souligne que le niveau socioéconomique du voisinage est associé à de meilleurs résultats pour un test de vocabulaire chez des sujets de plus de 65 ans, mais pas avec les tests évaluant la mémoire ou le fonctionnement exécutif.

La majorité des études transversales montrent que le niveau socioéconomique du quartier (souvent via un index de pauvreté), après ajustement sur les données individuelles, est

un facteur lié au fonctionnement cognitif global de sujets âgés, tant dans des populations américaines (82,84–87) ou anglaises (83,88) qu'à Singapour (89).

Au niveau longitudinal

Dans une population âgée d'américains d'origine mexicaine (n=1980), Sheffield et Peek (90) ont constaté que, après ajustement sur la situation socio-économique individuelle, le fait de résider dans une zone économiquement favorisée était associé à un déclin cognitif moins rapide sur une période de cinq ans. Ce résultat semble confirmée par une autre étude longitudinale (91), réalisée sur une population âgée chinoise, montrant que le risque de déclin des fonctions cognitives (évalué avec le MMSE) est plus important si le voisinage a un niveau socio-économique bas. Néanmoins, une autre étude portant sur des américains d'origine mexicaine (92) (n=1789) a montré que l'association entre le niveau socioéconomique du quartier de résidence et le déclin cognitif n'est plus significatif après prise en compte de l'éducation ou de la catégorie socio-professionnelle de l'individu. Cet effet de quartier ne serait donc lié qu'à un effet de composition et ne correspondrait pas à un effet authentiquement contextuel. L'étude menée par Rosso et al. (93) met en évidence une association avec les performances cognitives mais pas avec leur déclin ni avec les hypersignaux de la substance blanche.

Ces résultats peuvent s'expliquer en partie par la plus grande densité dans les environnements favorisés de ressources physiques (centres de loisirs, gymnases, parcs, sentiers pédestres, magasins d'aliments sains) ainsi que de ressources sociales et institutionnelles (bibliothèques, librairies, centres communautaires, clubs sociaux) (90,94), qui favorisent les comportements protecteurs vis-à-vis de la santé (par exemple, l'activité physique) et facilitent la stimulation mentale (par exemple, l'interaction sociale et les activités cognitives telles que la lecture et la pratique de jeux). Cependant, à ce jour, ces hypothèses n'ont pas été testées empiriquement.

A notre connaissance (en août 2019), seulement deux études longitudinales ont examiné les relations entre dimensions contextuelles et risque de démence. Ouvrard et al. ont constaté dans l'étude française PAQUID, sur un échantillon de 3 431 individus suivis pendant 25 ans, que le risque de démence n'est pas augmenté pour les participants vivant initialement dans les environnements les plus défavorisés (79). L'étude de Cadar et al. en Angleterre (80), incluant 6 220 participants suivis pendant 12 ans, met en évidence une association entre le niveau de richesse contextuel et le risque de démence indépendamment des caractéristiques

individuelles (HR = 1.68, IC 95% [1.05-2.86]), cependant aucune association n'a été trouvée entre le risque de démence et le niveau de défavorisation du lieu de résidence.

Caractéristiques individuelles, médiateurs ou modificateurs d'effet

L'étude des modificateurs d'effet est importante dans la compréhension du lien complexe entre les caractéristiques contextuelles et les fonctions cognitives individuelles. Plusieurs études ont montré que les caractéristiques de l'environnement (social et construit) de la communauté sont liées à l'émotion, au bien-être, au comportement et aux modes de vie des résidents au cours de leur vie, ces facteurs individuels pourraient être potentiellement des modificateurs d'effet du déclin de la fonction cognitive dans l'avancée en âge (95,96). Par exemple, le manque d'activité physique, qui est un facteur de risque de nombreuses maladies chroniques, de troubles cognitifs et de démence, se trouve être associé à une mauvaise qualité de l'environnement bâti et pourrait être considéré comme un médiateur de fragilité cognitive.

Outre les médiateurs, certaines caractéristiques individuelles sont modificatrices d'effet dans l'association entre le milieu de vie et la fonction cognitive. En effet, les mêmes caractéristiques d'un cadre de vie peuvent avoir des impacts différents sur la santé en fonction de l'ethnie (86,93,97), de la classe sociale (98) et de la présence de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'APOE (99,100).

La Baltimore Memory Study, qui repose sur une population de résidents âgés et urbains de la ville de Baltimore (n=1140), a examiné si la présence de l'APOE4 modifie l'association entre les risques psychosociaux du quartier et la fonction cognitive. Dans cette étude, une association est observée avec la vitesse psychomotrice et les fonctions exécutives uniquement chez les sujets porteurs de l'APOE4 (100). Une étude (97) réalisée sur une population âgée américaine (n=827) montre que les américains d'origine mexicaine (les habitants des « barrios » : avec de faible revenu et presque exclusivement des quartiers américano-mexicains) avaient un risque accru de troubles cognitifs (RR=2,2) par rapport à ceux qui vivaient dans d'autres quartiers (97). Une autre étude en population américaine (86) montre également que le milieu défavorisé était significativement associé à une faible capacité cognitive uniquement dans des groupes ethniques minoritaires (86). L'étude de Rosso et al. en 2015, dans une population américaine (n=3 595), confirme ces résultats (93).

II.B.1.b Autres caractéristiques du lieu de résidence

En plus du niveau socioéconomique global, d'autres caractéristiques de l'environnement de vie peuvent être étudiées comme la présence de certaines ressources locales (ex : l'environnement alimentaire), l'environnement construit (ex : la présence de parcs), l'urbanisation ou encore la pollution. Seul le caractère rural-urbain de l'environnement a fait l'objet de travaux dans cette thèse.

Rural / Urbain

Plusieurs études montrent que le milieu rural est associé à une prévalence plus élevée de troubles cognitifs et de démence (101,102). L'urbanisation pourrait fournir un environnement stimulant et pourrait être plus « exigeante » sur le plan intellectuel que les zones rurales, en induisant par exemple un niveau plus élevé de stimulation visuelle et auditive (103). Cependant, les zones urbaines peuvent fournir des "circonstances sociales toxiques" (fragmentation de la structure familiale et du soutien social, disparités socio-économiques plus larges, taux de criminalité plus élevés, coopération sociale réduite) qui facilitent le stress chronique et le développement neural anormal chez les personnes vulnérables (104). Le milieu rural pourrait quant à lui fournir des circonstances physiques toxiques (avec par exemple, la neurotoxicité potentielle des pesticides).

Espaces verts

Dans la cohorte Whitehall (n=6 506 suivi pendant 10 ans), de Keijzer et al. ont mis en évidence une association entre le fait de vivre dans des quartiers avec présence d'espaces verts et un moindre déclin cognitif (23). Les quartiers avec plus d'espaces verts favoriseraient la cohésion, le soutien social et pourrait réduire le stress. Des niveaux d'activité physique plus élevés sont observés chez les personnes âgées résidant dans ces quartiers. Enfin, la présence d'espaces verts pourrait réduire les niveaux de bruit et de pollution atmosphérique.

Pollution

L'impact de la pollution sur le déclin cognitif fait l'objet d'études récentes, en particulier la pollution de l'air, mais la connaissance des effets de la pollution atmosphérique sur le fonctionnement cognitif est actuellement limitée (105). Concernant l'exposition aux pesticides, une prévalence accrue de dysfonctions cognitives, comportementales et psychomotrices a été montrée chez les personnes exposées de manière chronique aux pesticides et des études récentes montrent une association possible entre l'exposition chronique aux pesticides et une prévalence accrue de démence (106,107). Cependant, les

effets de la pollution sur le fonctionnement cognitif restent mal compris, la plupart des études existantes présentent un nombre important de limites méthodologiques concernant : la mesure de l'exposition (absence de mesures individuelles), la petite taille d'échantillon, la faible prise en compte des facteurs de confusion et le fait de ne pas utiliser des tests cognitifs standardisés ou d'utiliser des registres de démences.

Justice environnementale

De nombreuses études ont montré l'existence d'inégalités sociales de santé pour certains facteurs environnementaux (108). Aux Etats-Unis, les personnes issues de minorités et dans une moindre mesure celles ayant les revenus les plus faibles cumuleraient des inégalités environnementales en étant plus exposées aux nuisances urbaines comme la pollution atmosphérique (109). La répartition de la population en milieu urbain en Europe est différente de celle des Etats-Unis (c.à.d. les individus les plus riches auraient tendance à habiter en centre-ville) et plus complexe, rendant ce constat difficilement généralisable (110). En effet, en France, le lien entre pollution et défavorisation diffère entre les villes et est très dépendant de la construction des villes (111). En plus de ce différentiel d'exposition, un différentiel de vulnérabilité peut également exister, par exemple, les personnes vivant dans des quartiers à faible statut socioéconomique seraient plus vulnérables aux épisodes de pollution atmosphérique (112).

Dans le cadre de ma thèse, je n'ai pas étudié les facteurs physiques de l'environnement ni l'environnement construit (équipements et services locaux), je me suis concentrée sur les facteurs liés à la composition du quartier (caractéristiques socio-économiques et sociodémographiques du quartier) en incluant si possible la dimension rural/urbain.

Hypothèses sur le lien entre environnement et cognition

Dans la littérature, plusieurs schémas conceptuels tentent d'approcher les différents mécanismes sous-jacents de l'influence de l'environnement sur la cognition. J'ai créé un schéma pour résumer les potentielles associations entre environnement socioéconomique et cognition (Figure 7), inspiré entre autre par le schéma proposé par Wu et al. (21) (ANNEXES 1).

La composition de l'environnement de vie (niveau socioéconomique, organisation sociale et densité de population) impacte l'accès ou la présence : des ressources locales et services en quantité et qualité (équipement sportif / culturel, environnement alimentaire, transports publics, services de santé...), de l'environnement social (cohésion sociale plus ou

moins forte), de l'environnement construit (présence de parcs/espaces verts, mobilité, « *walkability* » ...), de la pollution (atmosphérique, visuelle ou sonore), des stressors psychosociaux (insécurité, propreté...). L'ensemble de ces caractéristiques contextuelles peuvent à leur tour impacter les caractéristiques individuelles (état de santé et/ou habitudes de vie), pouvant alors influencer les performances cognitives.

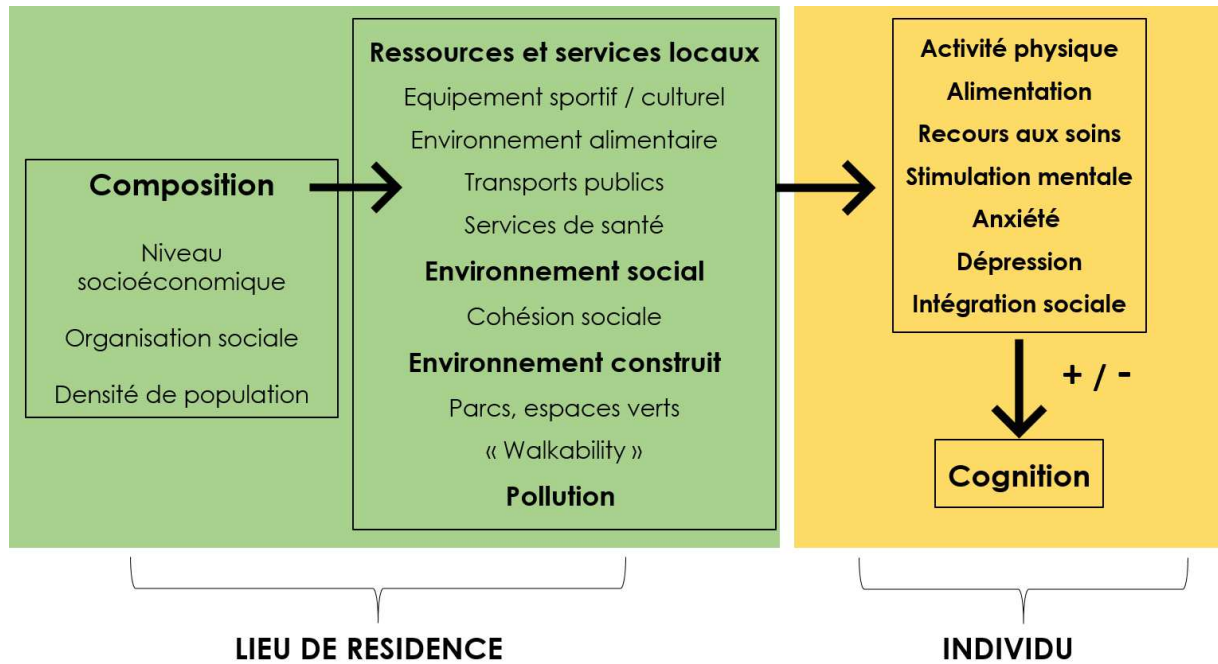


Figure 7: Liens potentiels entre la composition de l'environnement de vie, les caractéristiques contextuels, les caractéristiques individuelles et la cognition

D'autres schémas sont parus récemment (103,113). Cassarino et Setti (103) résume dans la Figure 8, les associations directes (exposition différente aux stimuli environnementaux ou interaction avec ceux-ci) et indirectes (liées aux dimensions socioéconomiques et au mode de vie) qui lient l'environnement aux performances cognitives.

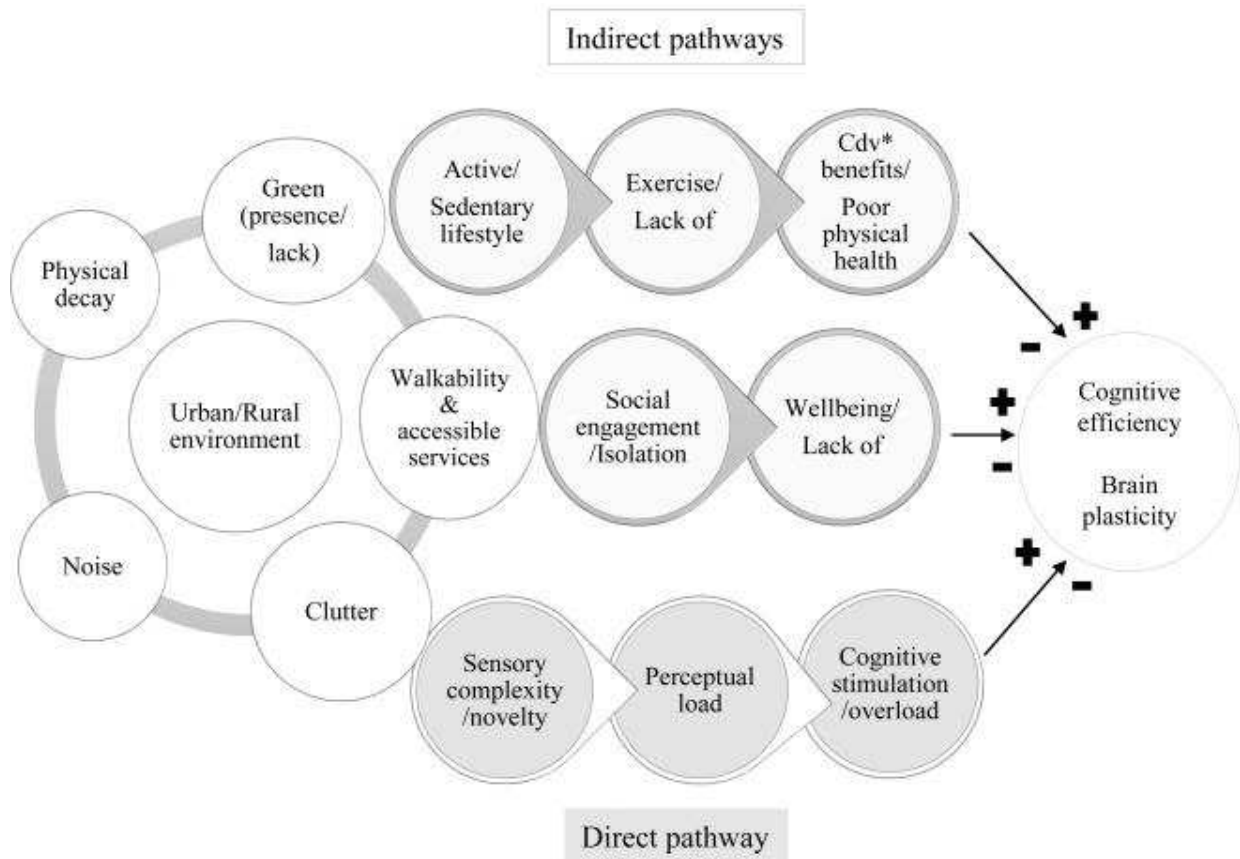


Figure 8: Exemples d'associations directes et indirectes entre l'environnement et la cognition (d'après Cassarino, 2015 (103))

II.B.2 Les facteurs de risque liés à l'environnement de travail

Après avoir analysé les facteurs de risque liés à notre environnement de résidence, nous allons maintenant nous intéresser à ceux liés à notre environnement de travail.

En France, certaines contraintes professionnelles sont définies par la loi comme des facteurs de pénibilité au travail. La pénibilité se caractérise par une exposition du travailleur à un ou plusieurs facteurs de risques professionnels liés : (i) au rythme de travail (travail posté, travail de nuit, travail répétitif), (ii) aux contraintes physiques marquées (manutention de charges, postures pénibles, vibrations mécaniques), (iii) à un environnement physique agressif (agents chimiques dangereux, températures extrêmes, bruit).

II.B.2.a Exposition professionnelle aux produits chimiques

Exposition professionnelle aux solvants organiques

Généralités

Un solvant peut être défini comme «un liquide qui a la capacité de dissoudre, de suspendre ou d'extraire d'autres matériaux, sans modification chimique du matériau ou du solvant» (114). Les solvants peuvent être utilisés comme dégraissant, adjuvant, diluant, décapant ou purifiant (115), et ils sont utilisés dans de nombreux processus industriels grâce à leur capacité à dissoudre et disperser facilement de nombreux matériaux tels que les huiles, les peintures, les pigments ou les vernis (116). En 1998, dans le monde, selon le *Health and Safety Executive* (HSE), 8% de la population active utilisait régulièrement des solvants (114). Leur type d'utilisation industrielle dépend de leur coût et de leurs propriétés physico-chimiques. Le secteur des peintures et des revêtements est le plus gros utilisateur de solvants (environ 50 %) (115,117). Ils sont également utilisés dans les secteurs suivants : nettoyage, métallurgie, industrie (fabrication de caoutchoucs et polymères, agrochimie, produits pharmaceutiques, industrie du textile...), imprimerie etc.

L'effet des solvants sur la santé dépend du produit chimique en lui-même ainsi que du niveau et de la durée de l'exposition professionnelle. Cette exposition peut être importante et unique (aigüe) ou répétée (chronique). Les solvants peuvent pénétrer dans l'organisme de 3 façons différentes (118) : par voie respiratoire, grâce à leur volatilité, en respirant les vapeurs ou les fumées; par voie cutanée, soit par contact direct avec la peau ou par contamination des vêtements ; et par voie digestive, par absorption accidentelle. Ils vont alors être soit éliminés sous forme inchangée dans l'air expiré, soit fixés dans les tissus, soit métabolisés par le foie puis éliminés dans les selles, les urines et l'air expiré. Le foie a pour rôle de transformer les

solvants en produits éliminables, mais parfois le système de défense ne suffit pas, l'organisme ne peut alors contrer l'agression toxique et ses conséquences, qui peuvent être réversibles ou non (Figure 9). La grande volatilité du solvant, de grandes surfaces d'évaporation, le manque de ventilation ou une température élevée de l'environnement de travail sont des facteurs qui peuvent contribuer à une augmentation de l'inhalation (116).

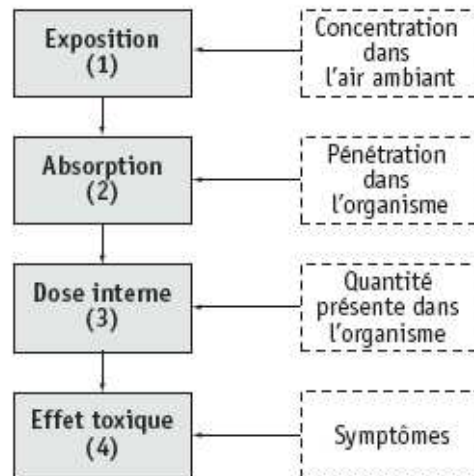


Figure 9: De l'exposition à l'effet toxique (Source : Commission des normes, de l'équité, de la santé et de la sécurité au travail - CNESST)

Toxicité des solvants

De nombreuses études ont montré que l'exposition aux solvants peut avoir des conséquences sur la santé humaine (119). L'exposition aux solvants peut affecter la peau (dermatite, érythème, brûlures...) ou les muqueuses, les voies respiratoires, le sang (anémie), le foie (lésions hépatiques), les reins (insuffisance rénale) et entraîner des maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, arythmie...). Elle peut également avoir des effets sur la reproduction (anomalies menstruelles, malformations congénitales) et provoquer des cancers (116). Certains produits chimiques sont cancérigènes, comme le benzène classé dans le groupe 1 (« cancérigène pour l'homme ») par le Centre International de la recherche sur le cancer (CIRC).

Description des différentes familles de solvants

Les solvants organiques sont des solvants qui contiennent au moins un atome de carbone dans leur structure moléculaire. Généralement, on les regroupe en 9 grandes catégories (organisées en 3 grandes familles) (117) : les hydrocarbures aromatiques, les solvants pétroliers, les alcools, les esters, les cétones, les éthers, les éthers de glycol et les hydrocarbures halogénés (essentiellement des hydrocarbures chlorés), et un dernier groupe

contenant les autres solvants - non inclus dans les catégories précédentes. Le Tableau 1 présente les solvants organiques les plus communs en trois grandes familles. Dans l'industrie, les solvants sont utilisés dans des mélanges pour obtenir des propriétés de dissolution optimales (exemple: white spirit) (120). Ces mélanges sont diversifiés et complexes, surtout dans le domaine des peintures industrielles. Des exemples d'exposition aux solvants en fonction des secteurs d'activité sont présentés en ANNEXES 2.

Tableau 1 : Liste des principaux solvants en trois grandes familles

SOLVANTS CHLORES		SOLVANTS PETROLIERS		SOLVANTS OXYGENES	
Dérivés du méthane	Chlorométhane	Solvants aromatiques	Benzène	Cétones	Acétone
	Dichlorométhane		Toluène		Méthyléthylcétone
	Trichlorométhane		Xylènes		Cyclohexanone
	Tétrachlorométhane				
Dérivé de l'éthane	1,1,1-trichloroéthane	Solvants non aromatiques	Pentane	Esters	Acétate d'éthyle
			Hexane		Acétate de n-butyle
			Cyclohexane		Acétate de n-propyle
			Heptane		
Dérivés de l'éthylène	Trichloroéthylène			Alcools	Ethanol
	Tétrachloroéthylène				n-butanol
					Isopropanol
					Méthanol
				Ethers	Ether éthylique
					Tétrahydrofurane
					Dioxane
				Glycols	Ethylène glycol

Source : Santé Publique France

Neurotoxicité

L'exposition aux solvants peut également être neurotoxique pour l'homme. La neurotoxicité peut être définie comme un changement défavorable de la structure ou de la fonction du système nerveux central (SNC) et/ou du système nerveux périphérique (SNP) suite à l'exposition à un agent chimique ou physique (121). Certains solvants sont considérés plus neurotoxiques que d'autres, c'est le cas des hydrocarbures aromatiques et halogénés par rapport à d'autres hydrocarbures et alcools (120). Récemment, on a montré que le 1-bromopropane, une alternative des solvants dangereux pour l'environnement, tels que le 1,1,1-trichloroéthane, est neurotoxique pour l'homme (122,123).

A partir des fiches toxicologiques de l'INRS, de la « Toxicant and Disease Database » (<https://www.healthandenvironment.org>) et de la littérature existante, le Tableau 2 présente les principaux solvants associés à des lésions du SNC et/ou liés à des encéphalopathies aiguës.

Tableau 2 : Liste des solvants neurotoxiques

Famille	Nom	Solvants associés à des lésions du SNC	Solvants liés aux encéphalopathies aiguës
Hydrocarbures aliphatiques et alicycliques simples	n-Hexane	Oui*	Oui*
	n-Heptane		Oui*
Hydrocarbures aromatiques simples	Benzène		Oui*
	Toluène		Oui*
	Styrène		Oui*
Alcools et glycols	Isopropanol		Oui*
	Ethylène glycol	Oui**	Oui*
	Propylène glycol		Oui*
	Methanol		Oui*
Dérivés de l'éthylène	Trichloréthylène		Oui*
	Tétrachloroéthylène	Oui*	Oui*
Cétones	Acétone		Oui*

*Association fortement soutenue entre le solvant et l'état neurologique

**Association présumée et plausible entre le solvant et l'état neurologique

Une exposition chronique aux solvants est impliquée dans la survenue de symptômes tels que maux de tête, fatigue, irritabilité, dépression, instabilité émotionnelle, troubles du sommeil, intolérance à l'alcool, perte de libido et perte d'intérêt dans les activités quotidiennes (116,124).

Les effets neurotoxiques liés à une exposition professionnelle aux solvants ont été identifiés dans les années 1980-1990 (124,125). Un certain nombre de maladies neurodégénératives pourraient être associées à une exposition aux solvants (126). Par exemple, le trichloréthylène est impliqué dans la survenue de la maladie de Parkinson (127). De nombreuses études ont montré qu'une exposition professionnelle aux solvants est associée à un moins bon niveau de performances cognitives (126,128–130). Plus précisément, les solvants affectent la mémoire, l'attention, la vitesse de traitement, la vitesse psychomotrice et l'humeur (131–134). Une revue de la littérature menée sur 46 études transversales montre que les performances cognitives et motrices des travailleurs exposés sont plus faibles par rapport aux performances des travailleurs non exposés, essentiellement dans le domaine de l'attention

et de la vitesse procédurale (129). Cependant, toutes les études n'ont pas confirmé ces résultats entre l'exposition aux solvants et les performances cognitives (131,135–137).

La cohorte Gazel, base de nombreux travaux cités dans cette thèse, est une cohorte de 20 000 volontaires d'Electricité de France et de Gaz de France, toujours suivis actuellement (<http://www.gazel.inserm.fr/>). Dans la cohorte Gazel, le risque de bas niveau de performances cognitives chez les travailleurs exposés de façon modérée peut diminuer avec le temps, mais beaucoup moins quand le niveau d'exposition est élevé (138), en effet les effets d'une exposition élevée peuvent persister même après l'arrêt de l'exposition (129).

Une exposition chronique élevée peut induire une encéphalopathie toxique chronique (ETC) caractérisée par des troubles de la mémoire, une déficience de la fonction psychomotrice ou de l'attention, une altération des capacités verbales, des troubles de l'humeur et une dépression du SNC (124,129,130). Les principaux éléments pour évaluer la présence d'une ETC sont détaillés dans la Figure 10. Il existe deux classifications internationales des troubles du SNC induits par les solvants en fonction de leur gravité : celle de l'OMS (1985) et celle de Raleigh (1985). Chaque classification identifie trois catégories d'effets, allant du moins sévère (minimal et réversible) au plus sévère (prononcé et irréversible) (présentée en ANNEXES 3). Ces symptômes surviennent pendant une période d'exposition aux solvants, mais ils peuvent persister après l'arrêt de l'exposition (116,132,138).

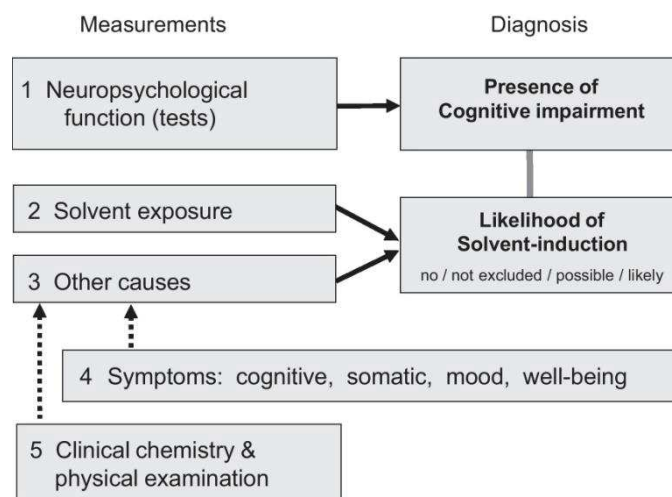


Figure 10: Principaux éléments du diagnostic de l'ETC. En cas de déficience cognitive (suffisante), la probabilité d'induction de solvants détermine la probabilité de ETC (139)

Association avec la démence

L'exposition aux solvants pourrait être un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, cependant cette association a été peu étudiée avec des problèmes méthodologiques limitant la portée des résultats (140,141). Dans une récente étude de Koeman (142), aucune association entre l'exposition professionnelle aux solvants et la mortalité liée à la démence non-vasculaires n'a été trouvée.

Méthodes et limites des travaux antérieurs

Malgré les associations mises en évidence depuis les années 1980, pour mieux comprendre les résultats des études menées sur la thématique « solvant et cognition » qui ne permettent pas de conclure, il est nécessaire d'examiner les méthodes et les limites de ces travaux.

Une population d'étude de taille limitée et/ou sélectionnée

De nombreuses études ont travaillé sur une population de taille limitée (131,137,143–147) et une profession ciblée (128,135,137,138,143–148). C'est le cas de Bates et al. qui se sont intéressés aux techniciens automobiles de la région de San Francisco (135) ; ou des études de Dick (149) et Nilson (152) qui se sont concentrées sur l'exposition des peintres. Le fait de ne pas travailler en population générale mais sur une population professionnelle spécifique peut entraîner un biais de sélection différentielle lié à l'effet du travailleur sain : *the « healthy worker effect »*. Ce biais est lié au fait qu'en milieu professionnel, les individus sont capables d'exercer un travail régulier et sont donc à priori en meilleure santé que la population générale (dans laquelle on trouve des personnes dans l'incapacité d'avoir un emploi). Cet effet est d'autant plus important lorsque les conditions de travail sont difficiles (travaux physiquement pénibles, horaires de nuit/ou alternants, etc.).

Méthodes d'évaluation de l'exposition aux solvants

Dans la littérature, on observe une grande hétérogénéité des méthodes de collecte de l'exposition aux solvants. La majorité des études ont utilisé des auto-questionnaires (135,137,143). Cette collecte rétrospective de l'exposition peut entraîner un biais de mémoire, surtout pour les personnes les plus âgées. Pour essayer de lutter contre ce biais, des images de contenants de solvants peuvent être présentés comme aide-mémoire, c'est le cas de l'étude menée par Bates (135). Plusieurs méthodes peuvent être combinées dans le but d'estimer au mieux l'exposition aux solvants. Par exemple, dans l'étude de Bates et al. (149), l'exposition totale a été calculée en fonction des réponses aux auto-questionnaires mais aussi de dosages

issus de prélèvements d'air dans les lieux de travail (135) ; dans les études menées par Nilson et al. (144,145,150), les auto-questionnaires étaient couplés à des interviews réalisés par des hygiénistes et des mesures de degré d'exposition aux solvant dans différents lieux de travail.

La principale limite rencontrée dans la plupart des études est l'utilisation d'une seule activité professionnelle pour estimer l'exposition plutôt que l'histoire professionnelle complète. Cependant, certaines études ont utilisé des matrices emploi-exposition (128,131,138,148). Une matrice emploi-exposition (MEE) est un tableau de correspondance entre des emplois et des expositions potentielles permettant d'attribuer de façon automatique une exposition à un sujet à partir de la seule connaissance de son histoire professionnelle. Les MEE permettent donc de prendre en compte l'exposition pendant l'ensemble de la vie professionnelle en limitant le biais de mémoire, mais elles ont également des inconvénients. L'exposition est évaluée au niveau de l'ensemble d'une profession et non plus à l'échelle individuelle entraînant une perte d'information et un manque de précision pouvant engendrer des biais de classement. De plus, elles ne sont que rarement comparables entre elles, la classification des emplois est non homogène selon les matrices et les classifications sont souvent nationales et spécifiques à une population, par exemple la matrice d'emploi-exposition MATEX est spécifique aux employés d'EDF-GDF.

De plus, la définition de seuils est complexe pour déterminer une exposition élevée ou faible et dépend très souvent de l'échantillon d'étude (et non de normes internationales), ce qui rend difficilement transposables les résultats et la comparaison des études entre elles. Quelques études ont cependant utilisé les « *occupational exposure limit* » (OEL), en français valeur limite professionnelle (VLEP), pour calculer l'exposition aux solvants. C'est le cas de Nilson et al. (150) qui ont calculé un *Hygienic effect* (HE) à partir des OEL Suédois, et de Dick et al (131) à partir des OEL du Royaume-Uni. Mais même en utilisant les normes nationales les études ne sont pas comparables, puisque les limites légales diffèrent selon les pays. Les normes ne sont pas harmonisées au niveau international et même au niveau européen.

Enfin, certaines études se sont intéressées à un seul solvant (147,150) ou à une seule catégorie de solvant (147), et la majorité des études n'ont pas pris en compte une probable co-exposition. En effet, les analyses explorent une exposition unique au lieu d'expositions combinées. Par exemple, la co-exposition au plomb à la suite de l'utilisation de peinture contenant du plomb ne peut pas être exclue et la complexité des mélanges des solvants n'est pas prise en compte (malgré les effets potentialisés, additifs ou synergiques des solvants entre

eux). Enfin, il est important de connaître la nuisance, et le manque d'information sur la composition réelle des mélanges de solvants dans la littérature est préoccupant.

Evaluation des performances cognitives

La diversité de l'évaluation de la fonction cognitive s'ajoute à celle de l'exposition aux solvants. Certaines études ont utilisé le Q16 questionnaire pour évaluer le potentiel impact des solvants sur les performances cognitives (145,147). Le Q16 questionnaire contient des questions pertinentes pour la surveillance des symptômes neuropsychiatriques mais il est difficilement utilisable pour étudier les effets aigus des solvants. Les principaux tests cognitifs utilisés dans les études pour évaluer les domaines de l'attention, la mémoire, le raisonnement et les performances motrices sont: le Simple Reaction Time (SRT), le Benton Visual Retention Test (BVRT), le Profile of Mood States (POMS), le Mini Mental State Examination (MMSE), le Digit Symbol Substitution Test (DSST), le Trail Making Test (TMT-A et B), le Free and Cued Selective Reminding Test (FCRST) et le Auditory Verbal Learning Test (AVLT). Une revue de la littérature de Meyer-Baron et al. (129) montre que les tests les plus impactés par l'exposition aux solvants étaient les tests étudiant l'attention (avec notamment le DSST), la mémoire (avec le BVRT) et les performances motrices.

Essentiellement des études transversales

Peu d'études prospectives permettent d'étudier les effets à long terme de l'exposition aux solvants sur la cognition (132), à l'exception des analyses menées dans la cohorte Gazel, s'intéressant aux employés d'EDF en 2012 (148) et 2014 (138), ainsi que deux études suisses menées sur 41 poseurs de revêtement de sols et 40 charpentiers (référénts non-exposés) (144) et sur 12 imprimeurs en héliogravure et 19 référénts non-exposés (150). Dans la cohorte Gazel (138), sur 2143 sujets âgés de 66 ans en moyenne, des associations significatives entre une exposition aux solvants et différents tests cognitifs ont été mises en évidence, par exemple avec le TMT-B : RR=1.49 [1.25-1.77] et le DSST : RR=1.54 [1.31-1.82].

Peu d'études se sont intéressées aux effets modificateurs

Peu d'études se sont intéressées aux potentiels effets modificateurs de la relation entre déclin cognitif et exposition aux solvants. C'est le cas de l'étude menée par Sabbath et al. en 2012 (148), toujours dans la cohorte Gazel, qui met en avant un effet modificateur du niveau d'éducation. L'exposition aux solvants est associée à de faible capacité cognitive seulement parmi les individus ayant un niveau d'étude bas (Benzène RR=1.24 [1.09 -1.41]) (148).

Aucune étude n'a testé d'autres potentiels effets modificateurs comme les conditions de travail.

Exposition professionnelle au formaldéhyde

Généralités

Le formaldéhyde (ou aldéhyde formique) est un gaz incolore fortement irritant. Il est très volatil dans l'air et très soluble dans l'eau et dans certains solvants organiques. Les solutions aqueuses de formaldéhyde sont connues sous le nom de formaline et plus couramment de « formol ». Les solutions de formaldéhyde sont principalement utilisées comme intermédiaire de synthèse (dans l'industrie du papier, les matériaux d'isolation, l'industrie des matières plastiques, l'industrie textile, colles, peintures...) et comme agent désinfectant et conservateur dans de nombreuses préparations (produits cosmétiques, produits d'entretien ménagers, produits industriels de désinfection et de nettoyage, produits à usage médical et paramédical, produits vétérinaires...) (151). Le formaldéhyde est utilisé dans de très nombreux secteurs d'activité comme le secteur de l'industrie chimique et pharmaceutique, et le secteur du soin.

Seules quatre sources de données anciennes et non exhaustives sont disponibles pour estimer le nombre de salariés exposés en France (la base de données Carex, l'enquête surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels (SUMER), l'étude CMR réalisée en 2005 par l'INRS et la base de données Colchic). Au final, aucune des sources disponibles ne permet de décrire l'exhaustivité des professions ni des secteurs d'activité potentiellement exposés au formaldéhyde. Cependant, ces bases permettent d'identifier les nombreux secteurs d'activité concernés, majoritairement dans les secteurs de la fabrication des panneaux de bois et les activités de soins (hôpitaux, laboratoires...). En effet, les résultats de l'étude Carex (152) montrent que la moitié des travailleurs exposés au formaldéhyde appartenait au secteur des activités de soins dans les années 2000. En France, 200 000 à 300 000 salariés seraient exposés de façon quotidienne à ce polluant, à des niveaux dépassant régulièrement les valeurs limites recommandées (153). Il est important de souligner que ces limites sont dans de nombreux pays inférieures à celles recommandées en France (Tableau 3) et ont même tendance à baisser au niveau international au regard des nouvelles connaissances sur la toxicité du formol (154). Les recommandations en France n'ont pas évolué depuis 1993, la VLEP est de 0,61 mg/m³ malgré un rapport d'expertise de 2008 de l'AFSSET (Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail) recommandant la baisse des valeurs limites (155).

Tableau 3: Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP) du formaldéhyde

Substance	Pays	VME (ppm)	VME (mg/m ³)	VLCT (ppm)	VLCT (mg/m ³)
Aldéhyde formique	France (circulaire 1993)	0,5	0,61	1	1,23
Aldéhyde formique	États-Unis (ACGIH) (*TLV-STEL-C)	-	-	0,3*	0,37*
Aldéhyde formique	Allemagne (Valeur MAK)	0,3	0,37	-	-

VME = Valeur limite de moyenne d'exposition (8h/jour), VLCT = valeur limite court terme (pics)

Voies d'exposition et métabolisme

La principale voie d'exposition au formaldéhyde exogène est l'inhalation. Chez l'humain, les principaux effets observés sont des effets locaux au niveau des voies aériennes supérieures avec une irritation des yeux, du nez et de la gorge (156). En 2004, le formaldéhyde a été classé catégorie 1 (cancérogène pour l'homme) pour le Centre International de recherche sur le cancer (CIRC) (157) sur la base de preuve épidémiologique suffisante montrant qu'il est à l'origine de cancers du nasopharynx. Il serait également associé à l'apparition de leucémies, mais le niveau de preuve est faible.

Formaldéhyde exogène et cognition

Une exposition exogène excessive au formaldéhyde peut entraîner des troubles cognitifs chez les animaux (158). L'exposition expérimentale animale au formaldéhyde induit de l'agressivité (159), de la dépression (160), des troubles de l'apprentissage et de mémorisation (159), une diminution du nombre de neurones hippocampiques (161) et un déclin de la mémoire (162).

À notre connaissance, seulement trois études ont porté sur les effets cognitifs de l'exposition au formaldéhyde chez l'humain, deux dans les années 1990 et une plus récemment. Une étude (163) portant sur 305 femmes âgées de 23 à 78 ans, travaillant ou ayant travaillé comme techniciennes en histologie, a montré une association entre le nombre d'heures d'exposition professionnelle au formaldéhyde par jour et de moins bons scores à des tests de mémoire, de dextérité, d'équilibre, de coordination et de réaction. La même équipe a rapporté quatre cas d'employés exposés au formaldéhyde pendant une longue période (13 à 30 ans) : trois techniciens en histologie et un cheminot (164). Ces employés, examinés 4 à 7 ans après la fin de l'exposition, présentaient des troubles neurocomportementaux (troubles de l'équilibre, discrimination des couleurs, performance intellectuelle et mémoire). En 2016,

Zendehdel et ses collaborateurs (165) ont étudié la relation entre l'exposition au formaldéhyde et les neurotransmetteurs cholinergiques chez 35 travailleurs exposés au formaldéhyde (vs 32 employés témoins). Cette étude a montré que l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) a augmenté chez 64 % des sujets exposés.

Les effets du formaldéhyde sur les performances cognitives ont été insuffisamment étudiés ne permettant pas de conclure à des effets neurotoxiques ou à leur innocuité alors que c'est une exposition professionnelle fréquente avec des effets cancérogènes connus et un effet neurotoxique avéré chez l'animal.

II.B.1.b Autres expositions professionnelles

Expositions aux rythmes de travail pénible

Les effets du travail de nuit et posté ont été classés comme probablement cancérogènes en 2007 par le CIRC, mais les effets des différents modes d'organisation du travail sur la cognition ne sont pas documentables faute d'un nombre suffisant de travaux. A notre connaissance, seulement deux études ont examiné le lien entre performances cognitives et travail posté. Devore et al. ont mis en évidence une faible association entre l'exposition à un travail posté pendant plus de 20 ans et un bas niveau de performances cognitives au sein de la Nurses' Health Study aux Etats Unis (sur 19 415 infirmières) (35). Une étude Française menée sur 3 232 employés (36), souligne l'existence d'une association entre l'exposition au travail posté et le déclin cognitif à 5 ans et 10 ans. De plus, l'exposition aux rythmes de travail pénible est à l'origine de troubles du sommeil, troubles associés au risque de démence (166). Cependant, aucune étude n'a étudié les effets de l'exposition vie entière au travail posté et/ou répétitif sur la cognition en population générale.

Facteurs psychosociaux

De plus en plus de travaux suggèrent que les facteurs psychosociaux au travail sont des déterminants importants de la santé (167). A l'heure actuelle, encore peu d'études ont examiné les associations entre les contraintes psychosociales au travail et la cognition (168). Une association positive entre le travail à contrainte élevée et une faible latitude décisionnelle, et l'apparition de difficultés cognitives plus tard dans la vie a été montrée. En 2016, dans Gazel, Sabbath et al. ont montré qu'une faible latitude décisionnelle dans le poste de travail, combiné à des exigences professionnelles élevées, est associé à de moins bonnes performances cognitives (169). En plus du stress au travail, le travail passif pourrait impliquer un manque de stimulation cognitif au travail, facteur de risque potentiel de futures difficultés cognitives.

Pour cette partie « *Autres expositions professionnelles* », les déterminants professionnels du déclin cognitif et de la démence sont détaillés dans le chapitre de livre présenté en ANNEXES 4.

Berr C, Letellier N. Occupational determinants of cognitive decline and dementia. Handbook Serie in Occupational Health Sciences. Handbook of Disability, Work and Health, edited by Ute Bültmann and Johannes Siegrist, 2019. (in press)

III. Hypothèses et objectifs de la thèse

Comme souligné précédemment, le vieillissement cognitif est un processus lent et progressif qui se développe tout au long de la vie sous l'influence de nombreux facteurs individuels mais aussi contextuels. L'environnement dans lequel nous vivons, (i) l'environnement de travail et/ou (ii) l'environnement socio-économique, aurait un impact sur nos performances cognitives et leur déclin, entraînant des inégalités sociales de santé. La cohorte Constances (~ 70 000 participants, 45-70 ans) et la cohorte 3C (~ 9 000 participants, 65 ans et plus, suivis pendant 12 ans) nous permettent d'étudier ces questions sur des fenêtres temporelles différentes et complémentaires.

Sachant que les facteurs environnementaux sont multiples, interdépendants et encore mal connus, il est important d'étudier ensemble les déterminants individuels, professionnels et contextuels, trop souvent étudiés séparément, afin de mettre en évidence des facteurs de risque environnementaux modifiables et/ou détecter des populations à risque. Nous tenterons d'approcher les inégalités sociales de santé dans leur globalité et nous porterons une attention particulière aux inégalités de sexe et de genre en réalisant des analyses séparées chez les femmes et les hommes, après avoir recherché de potentielles interactions.

Concernant l'environnement de travail, l'exposition professionnelle aux produits chimiques peut altérer de façon durable les performances cognitives des personnes exposées de par leur neurotoxicité. Nous faisons l'hypothèse que les individus exposés aux produits chimiques au cours de leur vie professionnelle ont un moins bon niveau de performances cognitives, et que cette association est d'autant plus forte que la durée d'exposition est longue et l'exposition aux solvants importante.

Concernant l'environnement résidentiel, nous faisons l'hypothèse que les personnes résidant dans des quartiers défavorisés sont plus exposées à des conditions défavorables pour le fonctionnement cognitif. Parmi ces conditions, on peut citer la pollution (atmosphérique, sonore, visuelle) et/ou un moindre accès en quantité/qualité à certaines ressources locales et services tels que les infrastructures sportives et culturelles, les transports publics, les espaces verts et/ou services de santé, pouvant impacter les comportements individuels (activité physique, isolement social, dépression...), facteurs de risque de démence. A l'inverse, la disponibilité de services communautaires pourrait, par exemple, constituer une source de stimulation cognitive, favorable à la capacité de réserve cognitive d'un individu.

Au vu de la complexité du contexte et des différentes hypothèses exposées, il nous a semblé important de développer un modèle conceptuel résumant l'ensemble des déterminants contextuels et individuels des performances cognitives – présenté dans l'Introduction Générale (Figure 1).

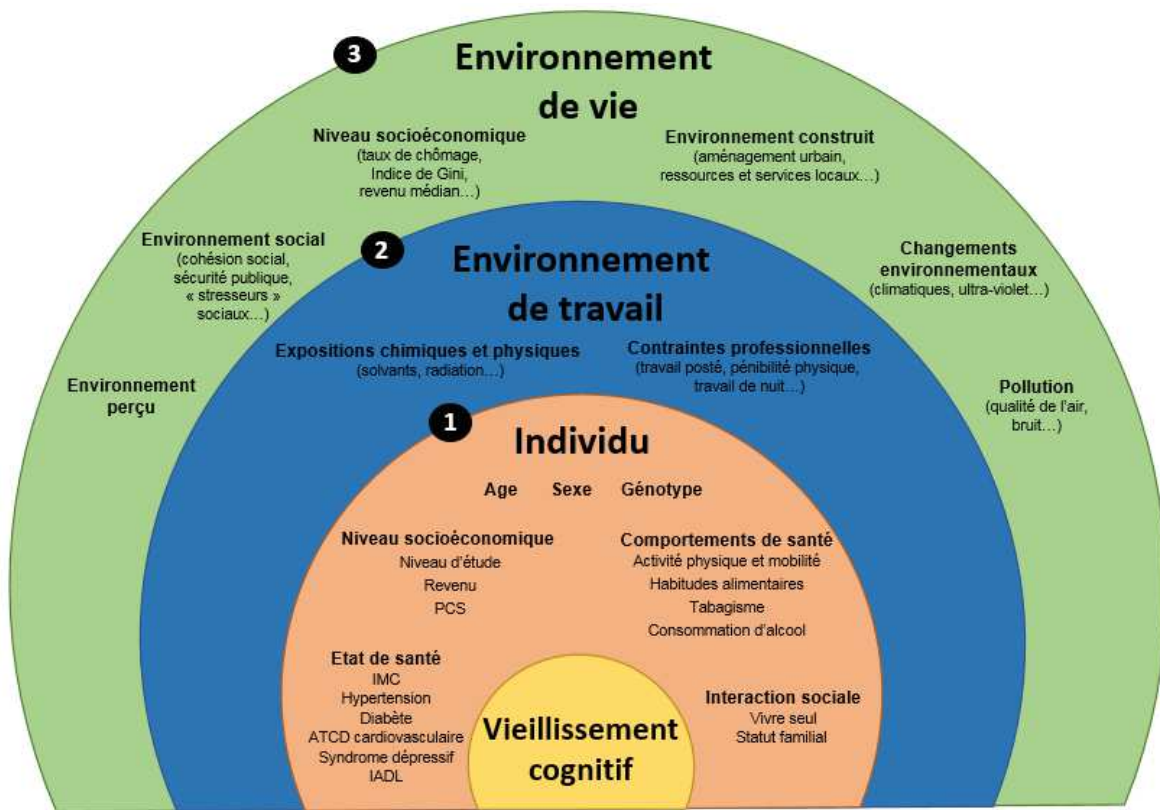


Figure 1 : Déterminants individuels et contextuels du vieillissement cognitif

L'objectif principal de ma thèse est d'étudier le rôle des déterminants sociaux et professionnels dans la cognition en population générale, en France.

L'objectif général de la **première partie** est d'étudier l'association entre le niveau socioéconomique du lieu de résidence et la cognition (risque de démence ou performances cognitives).

Dans 3C :

Etudier l'influence des différentes caractéristiques individuelles et contextuelles sur le risque de démence (sur 12 ans) chez des sujets de plus de 65 ans.

Dans Constances :

Etudier l'influence du statut socio-économique de l'individu et de l'environnement de vie sur le niveau de performances cognitives chez des sujets de plus de 45 ans.

Avec des objectifs spécifiques communs :

- Regarder l'influence des facteurs individuels dans la relation entre niveau socioéconomique contextuel et cognition.
- Tester les potentielles caractéristiques individuelles (sexe, niveau d'étude, PCS, mobilité...) qui pourrait modifier le lien environnement-cognition.

L'objectif général de la **deuxième partie** de cette thèse est d'examiner l'effet de l'exposition professionnelle aux produits chimiques (solvants et formaldéhyde) sur les performances cognitives en prenant en compte les caractéristiques individuelles, l'environnement socioéconomique et les conditions de travail des participants dans la cohorte Constances, avec 4 objectifs spécifiques :

- Estimer la fréquence d'exposition à chaque grande classe de solvant et au formaldéhyde en population générale.
- Estimer le risque de mauvaises performances cognitives associé à chaque grande classe de solvant et au formaldéhyde.
- Etudier l'influence des facteurs individuels dans la relation entre l'exposition chimique et le niveau de performances cognitives.
- Etudier l'influence des conditions de travail dans la relation entre l'exposition chimique et le niveau de performances cognitives.

Chaque objectif fera l'objet d'une partie spécifique dans le chapitre *Résultats* et les méthodes seront présentées dans le prochain chapitre.

PARTIE 2 :
MATERIEL ET METHODES

La deuxième partie du manuscrit présente les deux cohortes d'étude: (i) la cohorte 3C et (ii) la cohorte Constances. Les données sur la cognition (diagnostic des démences et évaluation des performances cognitives) sont détaillées spécifiquement dans chacune des cohortes ainsi que les méthodes statistiques utilisées.

I. Présentation des cohortes et des variables utilisées

I.A. La cohorte 3C

I.A.1 Présentation de l'étude

Contexte et objectifs de l'étude

L'étude des 3 cités (3C) est une étude de cohorte prospective multicentrique (Bordeaux, Dijon, Montpellier) initiée en 1999 ayant pour objectif spécifique l'étude de l'impact des facteurs de risque cardiovasculaires sur le risque de démence et de pathologies du vieillissement cognitif, et plus largement l'étude des facteurs de risque cliniques, biologiques, génétiques et environnementaux des troubles cognitifs et psychologiques liés au vieillissement (<http://www.three-city-study.com>). Le protocole d'étude a été approuvé initialement par le Comité Consultatif de Protection des Personnes (Hôpital du Kremlin Bicêtre) avec des amendements examinés par le CPP Sud Med III à partir de 2007 pour Bordeaux et Montpellier. Tous les participants ont donné un consentement écrit et éclairé initialement et régulièrement selon les nouveaux projets. Une des forces de cette cohorte est d'avoir enregistré les facteurs de risque en particuliers vasculaires de manière détaillée lors de l'inclusion et de proposer une documentation et validation des cas de démences avec une expertise indépendante.

Inclusion

À partir des listes électorales, 9 294 participants âgés de 65 ans et plus ont été recrutés et ont accepté de participer à l'étude réalisée dans un centre d'examen prévu à cet effet ou à leur domicile. Conformément au protocole de l'étude, environ 50% des participants ont été recrutés à Dijon (4 931) et environ 25% dans chacun des autres centres (2 104 à Bordeaux et 2 259 à Montpellier). À l'inclusion, des informations sur le statut sociodémographique, le mode de vie et l'état de santé ont été recueillies lors d'un interrogatoire standardisé. Un examen était également réalisé afin d'effectuer un bilan des fonctions physiques et cognitives. À ces informations se sont ajoutées des données complémentaires qui n'ont été collectées que dans

certaines centres. Sur les 9 294 participants, environ 6 000 ont eu une échographie des artères carotides et 3 000 de moins de 80 ans une IRM cérébrale.

Examens de suivi et validation des cas

Les participants ont été revus dans les trois centres environ tous les deux ans, à quatre reprises : 2 ans (2001-2002), 4 ans (2003-2004), 7 ans (2006-2007), 10 ans (2009-2010) et 12 ans (2012-2013) après l’inclusion (Figure 11). Les examens de suivi ont eu pour objectif principal d’enregistrer les événements de vie marquants et la survenue de maladies vasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, etc.); d’évaluer les fonctions cognitives et, le cas échéant, de diagnostiquer une démence. Des précisions sur le diagnostic de démence sont apportées en partie I.A.3 Evaluation de la cognition.

Population d’étude

Les analyses sur la cohorte 3C ont été réalisées sur les données collectées de 1999-2000 à 2012 (correspondant à la date d’inclusion de l’étude jusqu’au 6ème suivi à 12 ans) dans les trois centres. Parmi les 9 294 participants à l’étude 3C, nous nous sommes intéressés à ceux dont la zone géographique était renseignée. Les analyses ont été restreintes aux zones dont l’effectif était supérieur ou égal à 5 (dans un objectif de protection des données et de non-identification des individus). Afin de pouvoir étudier la survenue de la démence dans le temps au sein de notre échantillon, nous avons exclus les sujets ayant été diagnostiqués déments à l’inclusion (ou jugés inclassables), et les sujets qui n’ont pas été revus lors d’au moins un examen de suivi. Un *Flow Chart* est présenté p. 73.

Etude 3C

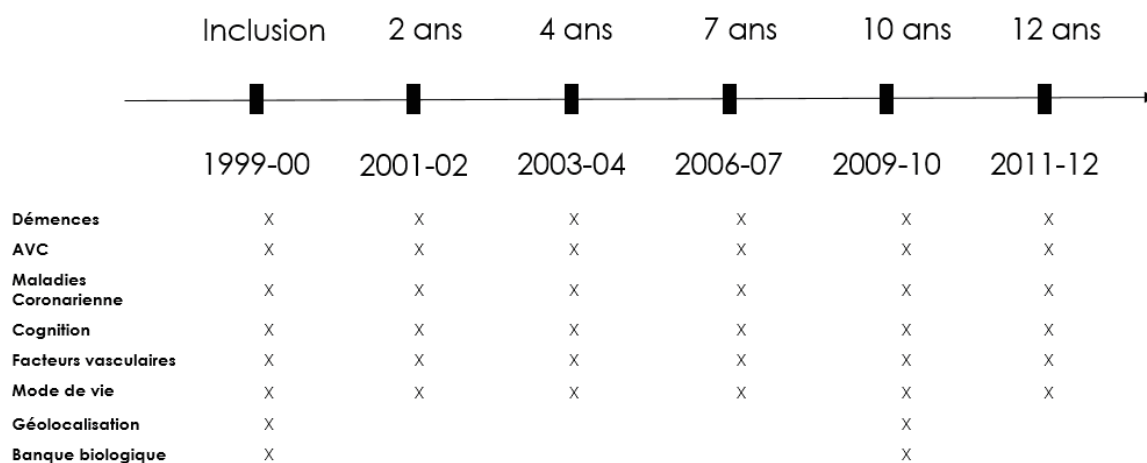


Figure 11: Schéma d’étude de la cohorte 3C

I.A.2 Evaluation de l'exposition

Définition de la communauté : quartier défini par l'IRIS

La zone IRIS ("Ilots Regroupés Pour l'Information Statistiques") est le plus petit niveau d'agrégation de recensement utilisé par l'INSEE. Il correspond à des zones géographiques homogènes avec des frontières qui suivent les routes principales ou d'autres caractéristiques physiques telles que les rivières ou les chemins de fer. Les adresses postales des participants à l'inclusion ont été géocodées afin de faire correspondre les participants à leur quartier de résidence. La zone IRIS a été définie en 2000 à partir des coordonnées géographiques des participants (latitude, longitude). Ce géocodage a été précédemment réalisé par O. Grimaud et avait permis la réalisation d'une étude portant sur les différences entre homme et femme dans l'association entre statut socio-économique et l'athérosclérose subclinique (170).

Découpage infracommunale en IRIS (source INSEE)

Les communes d'au moins 10 000 habitants et la plupart des communes de 5 000 à 10 000 habitants sont découpées en IRIS. Ce découpage constitue une partition du territoire de ces communes en "quartiers" dont la population est de l'ordre de 2 000 habitants. La France compte environ 16 000 IRIS.

Ce découpage a été élaboré en partenariat avec les interlocuteurs locaux, notamment les communes, selon des règles précises définies en concertation avec la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). Il est construit à partir de critères géographiques et statistiques et, autant que possible, chaque IRIS doit être homogène du point de vue de l'habitat. Les IRIS offrent l'outil le plus élaboré pour décrire la structure interne de près de 1 900 communes d'au moins 5 000 habitants.

Chaque IRIS était associé à des indicateurs de composition du quartier les plus proches de la période d'inclusion dans la cohorte (1999-2001). Ces indicateurs sont fournis par l'INSEE. Les données démographiques et socio-économiques sont issues du recensement national de la population de 1999, et les données relatives aux revenus fiscaux des ménages sont issues de la Direction générale des impôts de 2001.

Les indicateurs de composition du quartier nous permettent de définir le niveau socioéconomique général et l'organisation sociale de chaque IRIS, et sont les suivants :

- Médiane du revenu fiscal des ménages par unité de consommation (UC) en euros
- Intervalle interquartile du revenu fiscal des ménages par UC
- Ratio inter-déciles du revenu fiscal des ménages par UC
- Proportion d'ouvriers (dans la population active)
- Taux de chômage (pourcentage de chômeurs dans la population active)

- Proportion de résidences principales dont l'occupant est « locataire »
- Proportion de ménages sans voiture
- Indice de Gini : indicateur synthétique d'inégalité sociale. Il varie entre 0 et 1. Il est égal à 0 dans une situation d'égalité parfaite où tous les salaires, les revenus, les niveaux de vie... seraient égaux. A l'autre extrême, il est égal à 1 dans une situation la plus inégalitaire possible, celle où tous les salaires (les revenus, les niveaux de vie...) sauf un seraient nuls. Entre 0 et 1, l'inégalité est d'autant plus forte que l'indice de Gini est élevé.
- Proportion de familles monoparentales
- Proportion de résidents sans éducation secondaire (dans la population âgée de 15 ans ou plus)
- Proportion de personnes âgées de 60 ans ou plus
- Indice de peuplement du logement : rapport entre le nombre de personne de la résidence principale et le nombre de pièce de la résidence principale. Lorsque ce rapport est supérieur à 1,5, on considère que ce logement est en situation de surpeuplement. Un indice de surpeuplement a été calculé pour chaque IRIS, il est défini comme le ratio entre le nombre de logements surpeuplés et le nombre de logements non surpeuplés.

Ces variables ont été étudiées comme de véritables variables d'exposition de façon indépendante, mais également à travers un score de défavorisation construit à partir de ces variables : le score de défavorisation 3C.

Nous avons réalisé une Analyse en Composante Principale (ACP) à partir de ces 12 variables quantitatives afin de balayer l'ensemble des dimensions socio-économiques (population, emploi, ménages, niveau d'éducation, revenu etc.) (Figure 12). Pour caractériser au mieux le niveau de défavorisation des quartiers, nous nous sommes focalisés sur le premier axe, qui résumait au mieux les données de composition des quartiers dans l'échantillon (variance expliquée : 41,5%). La première composante principale de l'ACP était caractérisée par des poids positifs et élevés pour les variables taux de chômage, proportion de ménages sans voiture, proportion de locataire, de famille monoparentale et indice de surpeuplement ; et négatifs pour le revenu fiscal des ménages.

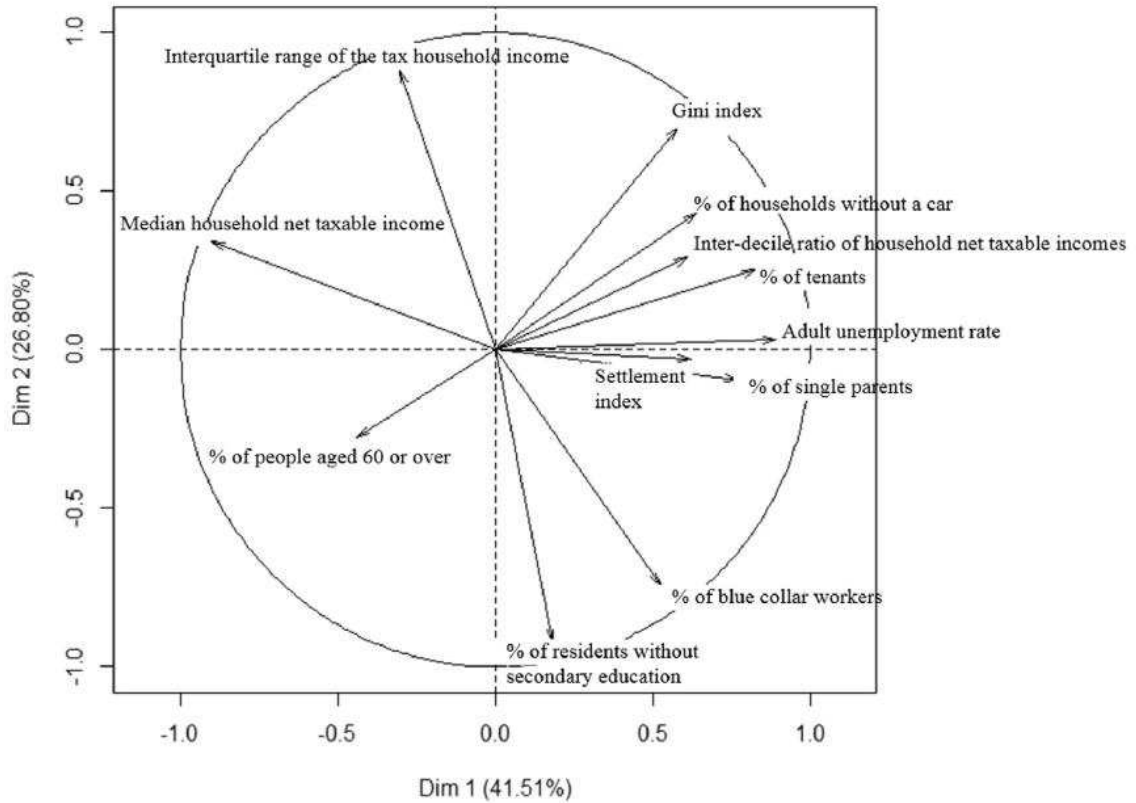


Figure 12: ACP des 12 variables contextuelles (Etude 3C, N=7016)

A partir de l'ACP obtenue sur les 12 variables centrées et réduites, nous avons construit un score de défavorisation, appelé « score de défavorisation 3C ». Pour se faire, nous avons mis en place une stratégie d'analyse consistant à maximiser l'inertie sur la 1ère composante afin d'obtenir un unique indice pour l'ensemble des IRIS. Le score de défavorisation 3C a été défini comme la 1ère composante principale **réduite**. Cet indice oppose les concepts de bien-être socio-économique et de défavorisation matérielle et sociale (variables listées dans le [Tableau 4](#)). Cet axe (expliquant 63% de l'inertie totale) a été interprété comme étant un gradient de la défavorisation : la position d'un IRIS sur cet axe définit son degré de défavorisation. Cet indice de défavorisation a ensuite été découpé en tertiles pour les analyses : des quartiers les plus favorisés (T1) aux quartiers les plus défavorisés (T3).

Nous rappelons que ce score a été construit pour mettre en avant les territoires qui cumulent les inégalités dans un but exploratoire et descriptif, et qu'il s'applique seulement à notre échantillon.

Tableau 4: Vecteurs propres associés à la première composante principale issu d'une ACP
(3C 1999-2012, N=7009)

	1 ^{ère} CP
Médiane du revenu fiscal des ménages par unité de consommation	-0,45
Taux de chômage	0,45
Proportion de ménages sans voiture	0,35
Proportion de résidences principales dont l'occupant est « locataire »	0,45
Proportion de familles monoparentales	0,41
Proportion de logements surpeuplés	0,31
% de variance expliquée	63,1

Par définition, la première composante principale est une combinaison linéaire des variables initiales ; le score factoriel pour la première composante principale s'obtenait donc selon l'équation ci-dessous :

$$\text{Score factoriel} = -0,46 (\text{Revenu Médian}) + 0,47 (\text{Taux de chômage}) + 0,37 (\text{Pourcentage de ménages sans voiture}) + 0,48 (\text{Pourcentage de locataires}) + 0,45 (\text{Pourcentage de familles monoparentales}) + 0,31 (\text{Pourcentage de logements surpeuplés})$$

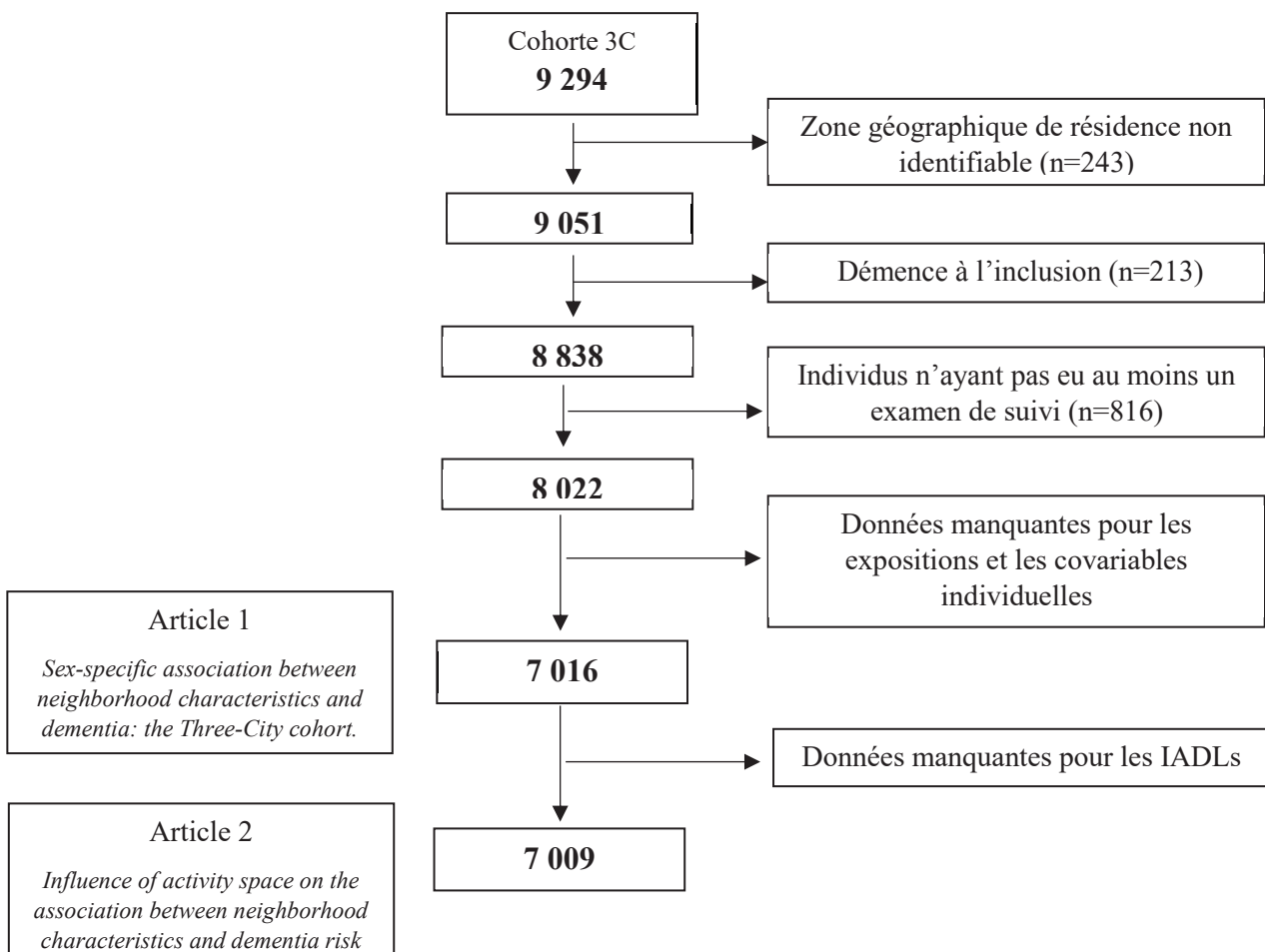
I.A.3 Evaluation de la cognition

La variable d'intérêt est le diagnostic de démence incidente, toutes causes confondues, au cours des 12 années de suivi. Il s'agit d'une variable binaire codée 1 pour la survenue d'une démence au cours du suivi et codée 0 sinon. La validation des démences est basée sur les données disponibles dans le cadre de l'étude (tests cognitifs, bilan cognitif, évaluation du retentissement des troubles sur les activités de la vie quotidienne). Pour tous les sujets (à Montpellier) et pour tous ceux sélectionnés après un bilan cognitif faisant suspecter un trouble cognitif sévère (Bordeaux et Dijon), un examen médical a été proposé. Cet examen réalisé par un neurologue ou un gériatre permettait de documenter la présence d'une démence selon les critères du DSM IV et de proposer un diagnostic étiologique (les critères du DSMIV sont présentés en ANNEXES 5). Les diagnostics et l'étiologie sont validés secondairement par un comité d'experts neurologues indépendants. Pour chaque nouveau cas, l'âge de diagnostic de la démence a été estimé comme le milieu de l'intervalle entre la date du diagnostic et la date du dernier suivi. Cette démarche active de recherche des cas de démence est nécessaire car près la moitié des cas de démence n'avaient pas été diagnostiqués avant que les personnes soient examinées dans le cadre de l'étude 3C (171).

I.A.4 Echantillon d'analyses

Parmi les 9 294 participants de la cohorte 3C, nous avons sélectionné ceux qui avaient une zone géographique de résidence identifiable (n = 9 247). Les analyses ont été limitées aux zones géographiques où au moins cinq participants vivaient (n= 9 051). Nous avons également exclu 213 sujets atteints de démence à l'inclusion et 816 participants sans suivi. Les participants pour lesquels il manquait des données sur l'exposition et les covariables individuelles (sexe, niveau d'éducation, ancien emploi, revenu, APOE ε4 statut de porteur, diabète, symptômes dépressifs ou antécédents cardiovasculaires) ont été exclus. L'échantillon d'analyse comprenait 7 016 individus pour les premières analyses puis 7 009 pour les secondes analyses où nous nous intéressons à l'« activity space » (Figure 13).

Figure 13: Sélection de la population d'étude dans la cohorte 3C



I.B. La cohorte Constances

I.B.1 Description de l'étude

Contexte et objectif de l'étude

Constances est une cohorte épidémiologique généraliste constituée d'un échantillon représentatif d'adultes âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion (<http://www.constances.fr>). Son objectif était de recruter 200 000 volontaires, tirés au sort parmi les assurés du régime général de la sécurité sociale de 17 départements. La phase d'inclusion s'est déroulée de 2012 à 2019 (200 000 volontaires inclus en février 2019), et a eu lieu dans 21 Centres d'examens de santé (CES) de la sécurité sociale répartis sur le territoire métropolitain Français (Figure 14). Réalisée dans le cadre d'un partenariat avec la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) et la Caisse nationale d'assurance vieillesse (Cnav) et labellisée Infrastructure nationale en biologie et santé par les Investissements d'Avenir, la cohorte Constances a vocation à constituer une infrastructure de recherche pour aider à analyser une large gamme de problèmes scientifiques portant notamment sur les maladies chroniques et le vieillissement. Constances a également été conçue comme un outil d'information de santé publique et de surveillance. Cette thèse, pour des raisons de disponibilités des données, ne porte pas sur le suivi programmé tous les quatre ans.

Inclusion et protocole d'acquisition des données

Les sujets éligibles en raison de leur âge et de leur lieu de résidence sont tirés au sort par sondage stratifié avec probabilités inégales, en surreprésentant les individus ayant une probabilité de non volontariat plus forte en fonction des variables usuelles : âge, sexe, PCS. Le tirage au sort est effectué par la Cnav dans le Répertoire national inter-régimes des bénéficiaires de l'assurance maladie (RNIAM). Le taux d'acceptation dans les consentements signés est de 99,7% pour les examens de santé et de 95% pour la biobanque. Pour la représentativité de la cohorte, une cohorte témoin de 300 000 individus a été constituée et des poids de redressement ont été calculés pour les années 2013, 2014 et 2015.

Les personnes ayant donné leur accord pour participer à Constances reçoivent un auto-questionnaire à compléter à domicile. A l'inclusion, les sujets bénéficient également de l'examen périodique de santé permettant le recueil de données de santé : examen clinique, mesure de la tension artérielle, du poids, de la taille et du rapport taille/hanches, électrocardiogramme et spirométrie, examen de la vue et de l'audition. Cet examen est

standardisé par des POS (procédures opératoires standardisées). Des questionnaires complémentaires à remplir sur place (questionnaire sur les expositions professionnelles vie entière, auto-questionnaire pour les femmes) sont recueillis au CES (Figure 15). De plus, les adresses des participants ont été géocodées à l'inclusion. Enfin, les personnes âgées de 45 ans et plus bénéficient d'un bilan cognitif et fonctionnel. Ce bilan est réalisé par un neuropsychologue et comprend une batterie de tests neuropsychologiques et physiques (détails en partie I.B.3 Evaluation de la cognition). La signature du consentement éclairé valide le recueil de toutes ces données et autorise leur utilisation.

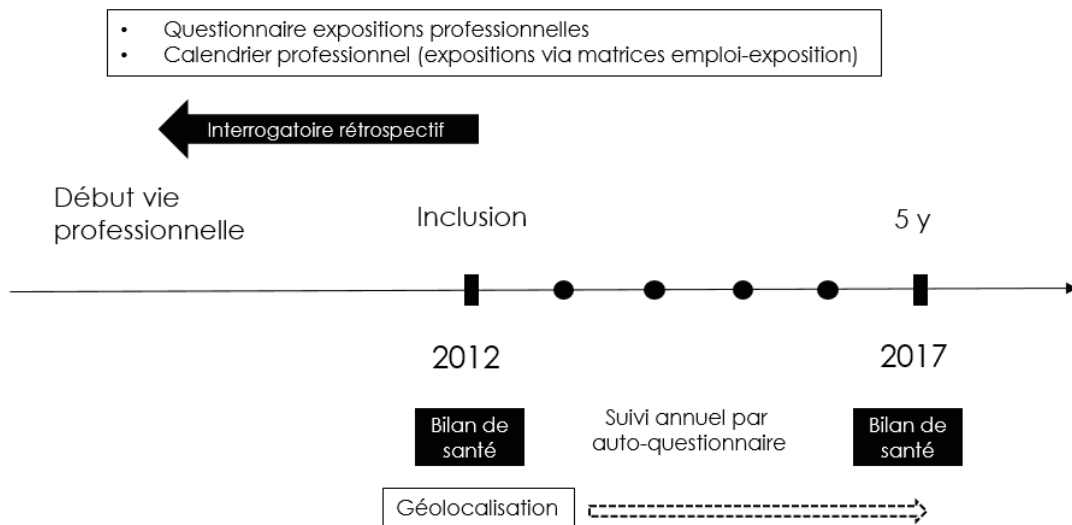


Figure 14: Schéma d'étude de la cohorte Constances

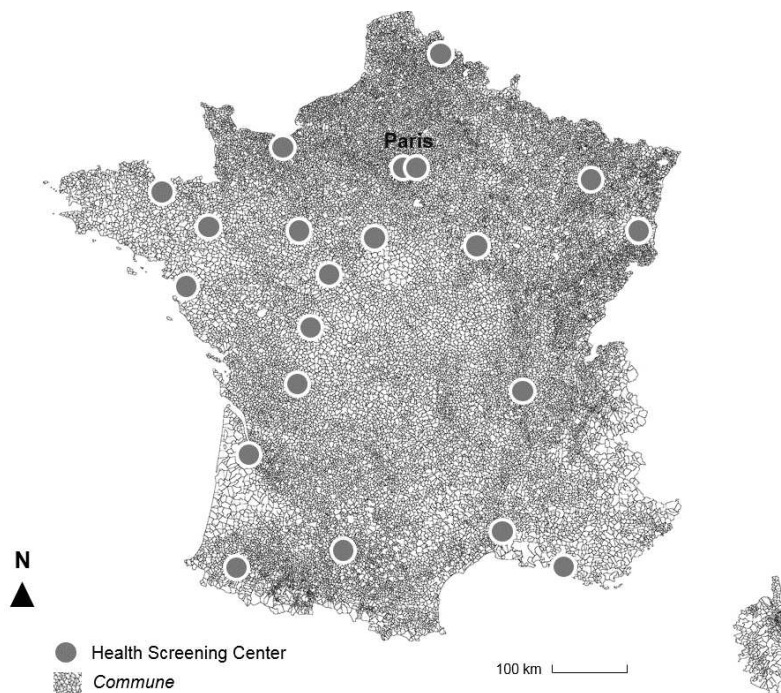


Figure 15 : Répartition des 21 CES de la cohorte Constances sur le territoire Français

I.B.2 Evaluation de l'exposition

Deux sources d'information sont disponibles dans la cohorte Constances pour étudier les expositions professionnelles : (i) un questionnaire expositions professionnelles proposé à l'inclusion qui comporte des questions spécifiques sur les solvants et (ii) un calendrier professionnel retraçant l'ensemble des professions exercées.

I.B.2.a Le questionnaire d'expositions professionnelles

Le questionnaire d'expositions professionnelles est complété sous forme auto-administrée ou lors d'un entretien avec un membre du CES. Ce questionnaire (présenté en ANNEXES 6) renseigne la situation actuelle vis-à-vis de l'emploi et la PCS.

La seconde partie de ce questionnaire concerne la vie professionnelle complète des participants. Les expositions professionnelles suivantes sont renseignées: les contraintes organisationnelles, l'exposition aux bruits, l'exposition à un travail physiquement pénible, les expositions aux produits chimiques, et les expositions biologiques. La troisième partie décrit l'emploi actuel (profession, contraintes posturales, expositions à des températures extrêmes). Nous nous sommes concentrés sur la deuxième partie du questionnaire d'expositions professionnelles - sur les expositions professionnelles vie entière - en se focalisant sur l'exposition aux produits chimiques et plus précisément aux solvants et au formaldéhyde.

Les participants devaient renseigner si « oui / non / ne sais pas » ils avaient été exposés à un ou plusieurs solvants au cours de leur vie professionnelle. Quatre catégories de solvants parmi les plus fréquents sont documentées dans Constances : l'essence, le trichloréthylène, le white spirit et le diluant cellulosique. Les participants devaient également renseigner en année calendaire la ou les périodes d'exposition ([Figure 16](#)).

Au cours de votre vie professionnelle, avez-vous été (ou êtes-vous actuellement) en contact avec les nuisances suivantes :

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

Figure 16: Présentation des questions sur les solvants dans le questionnaire expositions professionnelles de Constances

L'exposition aux solvants a été évaluée de plusieurs façons :

- (1) Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'exposition aux solvants grâce à la création d'une variable **exposé binaire** (exposé/non exposé). Nous avons choisi de ne pas exclure les participants ayant répondu « ne sais pas » pour l'exposition, cette modalité est incluse dans le modèle.
- (2) Dans un second temps, nous avons calculé une variable **durée d'exposition cumulée** (somme des années d'exposition en combinant les différentes périodes d'exposition si nécessaire).
- (3) Enfin, nous nous sommes intéressés à l'**antériorité de l'exposition** en calculant la durée écoulée entre l'arrêt de l'exposition et le remplissage du questionnaire.

Un important travail de data management a été réalisé sur les données d'expositions professionnelles avec l'aide de Guillaume Choron (Interne en Santé Travail) en stage dans l'équipe.

I.B.2.b Le calendrier professionnel

Un calendrier professionnel a été rempli par les participants à domicile au moment de l'inclusion. Les participants devaient décrire tous les emplois de plus de 6 mois qu'ils avaient eu au cours de leur vie professionnelle en renseignant la profession exercée, le secteur d'activité, la période, le département, le statut, le type de contrat, etc. (Figure 17). Ce calendrier professionnel a été la base d'un codage des nomenclatures : PCS et NAF.

PCS (Professions et catégories socioprofessionnelles) = Nomenclature qui classe la population selon une synthèse de la profession (ou de l'ancienne profession), de la position hiérarchique et du statut (salarié ou non).

NAF (Nomenclature d'activités française) = Nomenclature qui classe l'activité principale exercée dans l'entreprise.

A noter que ces nomenclatures évoluent. Les versions utilisées dans Constances sont les dernières disponibles : PCS 2003 et NAF 2008.

Période de :	1 9 9 8	à	2 0 0 1	Département :	3 3
Profession exercée :	P E I N T R E E N C A R R O S S E R I E				
Production ou secteur d'activité :	R É P A R A T I O N A U T O M O B I L E				
Statut :	<input checked="" type="checkbox"/> Salarié(e)	<input type="checkbox"/> A votre compte	<input type="checkbox"/> Saisonnier / intérimaire		
Type de contrat :	<input checked="" type="checkbox"/> CDI	<input type="checkbox"/> CDD	<input type="checkbox"/> Autres		
Temps de travail :	<input checked="" type="checkbox"/> Temps plein	<input type="checkbox"/> Temps partiel			

Figure 17: Exemple d'emploi rempli dans le calendrier professionnel

Le calendrier professionnel permet de renseigner l'historique complet des métiers exercés et de les coder. Ce codage couplé à l'utilisation d'une matrice emploi-exposition (MEE) permet une évaluation plus fine des expositions chimiques.

La MEE Matgéné a été développée dans les années 2000 par le Département Santé Travail de l'InVS (172) – aujourd'hui Direction Santé Travail de Santé Publique France. Elle donne la correspondance entre des intitulés d'emplois (définis par la combinaison d'une profession et d'un secteur d'activité) et des indices d'exposition à une ou plusieurs nuisances chimiques, dont les solvants, par grandes périodes historiques. Le Tableau 5 nous montre un exemple d'utilisation de la MEE Matgéné pour évaluer le niveau d'exposition au Benzène en fonction du métier (PCS), du secteur d'activité (NAF) et de la période.

<i>Carrière professionnelle</i>			<i>Croisement avec Matgéné</i>
Dates	Métier	Activité	Exposition au benzène
1952-54	Agriculteur	Ferme polyvalente	0
1956-66	Mécanicien	Garage rural	Certaine, niveau 1
1966-71	Ouvrier	Fab. peintures	Certaine, niveau 3
1972-90	Contremaitre	Fab. Textile synthétique	0
			▼
			Exposition au benzène :
			10 ans < 1 ppm
			+ 6 ans > 5 ppm

VME benzène 1986 = 5ppm, puis 1ppm

Tableau 5: Exemple d'utilisation de la MEE Matgéné

I.B.2.c Problèmes rencontrés dans l'utilisation des MEE

Tout d'abord, l'accès aux données Constances a été retardé par l'attente de l'autorisation CNIL, reçue en avril 2017 après près d'un an de démarches.

Ensuite, il me semble important de souligner que j'ai été la première correspondante à prendre en main les données brutes du questionnaire d'expositions professionnelles. Une part importante de mon travail de thèse a consisté à « data-manager » les bases de données sur les expositions professionnelles et une autre à trouver des solutions pour utiliser le calendrier professionnel. Finalement, il n'a pas été possible d'utiliser la MEE Matgéné de Santé Publique France. En concertation avec les différents spécialistes de cette matrice et le club des utilisateurs « Santé - Travail » de la cohorte Constances, nous avons fait 2 constats principaux :

- les mises à jour des MEE Matgéné se sont arrêtées en 2005 (en 2007 pour les solvants chlorés), la validité des MEE pour les expositions professionnelles après 2005 est donc inconnue, elle peut dépendre de changements de réglementation, différer d'une classe ou d'un produit à l'autre.

- les nomenclatures utilisées dans la cohorte Constances (PCS 2003 et NAF 2008) ne correspondent pas à celles utilisées pour la matrice Matgéné (PCS 1994 et NAF 2000). Une table de transcodage est accessible, mais de nombreux problèmes de concordance entre les anciens et les nouveaux codes existent. De plus, la problématique des solvants est rendue

complexe par des difficultés dans l'évaluation de l'exposition, les évolutions de législation, la dépendance de l'exposition à la taille de l'entreprise etc...

D'autres possibilités ont été recherchées, avec par exemple la possibilité d'utiliser l'enquête SUMER pour extrapoler des variables d'exposition utilisables dans Constances. Les données de l'enquête SUMER permettent d'avoir une information globale sur l'exposition sur un secteur d'activité mais malheureusement pas de façon fine et détaillée pour les différentes professions de ce secteur. L'utilisation de ces données dans le cadre de Constances nécessitait de faire l'hypothèse que tous les travailleurs d'un même secteur ont la même exposition ou de considérer à priori certaines PCS de certains secteurs comme non exposés. Cette hypothèse était trop « hasardeuse ».

Après plusieurs mois de réflexion, et suite aux nombreux échanges avec l'Unité mixte 11 « Cohortes épidémiologiques en population » à Villejuif, l'équipe ESTER (Epidémiologie en Santé au Travail et Ergonomie) à Angers et Santé Publique France, nous avons conclu à la nécessité de faire appel à un comité d'experts (junior et sénior) pour réaliser le transcodage entre les deux tables, afin de déterminer au cas par cas le niveau d'exposition en fonction de la PCS, de la NAF, de la période d'exposition et du solvant en question. Ce travail est actuellement en cours et a bénéficié d'un nouveau financement ANSES en 2019 mais ne peut être le support de travaux dans le cadre de ma thèse.

I.B.2.d La Matrice Emploi Exposition Formaldéhyde (MEE formol)

Pour évaluer l'exposition au formaldéhyde, nous avons utilisé dans un premier temps les questionnaires d'expositions professionnelles tels que décrits précédemment. Dans un second temps, il était prévu d'utiliser les calendriers professionnels couplés à une MEE évaluant l'exposition au formaldéhyde (créée par des experts de la Direction Santé Travail à Santé Publique France) à partir des PCS 2003 et NAF 2008 qui sont les nomenclatures utilisées dans Constances.

Avant de pouvoir utiliser la MEE formol qui venait d'être créée par Santé Publique France, la première étape a consisté à confronter la MEE aux résultats obtenus grâce aux questionnaires d'expositions professionnelles de Constances. La proportion de personnes exposées au formaldéhyde dans chaque PCS dans Constances (c'est-à-dire, ayant répondu « oui » à la question : « Au cours de votre vie professionnelle, avez-vous été (ou êtes-vous actuellement) en contact avec la nuisance suivante : formaldéhyde (formol) ? ») a été comparée à la proportion d'exposé dans chaque PCS présente dans la MEE. Les discordances

importantes entre les données de Constances et celles de la MEE ont été relevées. Par exemple, lorsqu'une grande proportion d'individus étaient exposés dans une profession dans Constances alors que cette profession n'était pas présente dans la MEE cela était mentionné (par exemple, 34% d'individus été exposés dans la PCS n°479a « Techniciens experts et techniciens de la recherche publique » et cette profession n'apparaissait pas dans la MEE). Cette confrontation a été possible cette fois car les deux tables utilisaient les mêmes nomenclatures : PCS 2003 pour coder les professions et NAF 2008 pour les secteurs d'activité. Une fois ce croisement réalisé, les résultats ont été envoyés à Santé Publique France qui a ensuite pu prendre en compte les discordances que j'avais pu relever.

La deuxième étape, actuellement en cours, consiste à utiliser la MEE formol pour évaluer l'exposition professionnelle au formol (en plus de l'exposition renseignée dans le questionnaire d'exposition professionnelle) quantitativement grâce aux indices d'exposition suivants :

- Probabilité (proportion de travailleurs exposés, évaluée par tranche de 10%)
- Intensité, définie en 5 classes :
 - Classe 1 : 0,02 à 0,2 mg/m³
 - Classe 2 : 0,2 à 0,5 mg/m³
 - Classe 3 : 0,5 à 0,7 mg/m³
 - Classe 4 : 0,7 à 0,9 mg/m³
 - Classe 5 : > 0,9 mg/m³
- Fréquence (temps que l'opérateur passe à effectuer les tâches exposantes, évaluée par tranche de 10%)

Une partie importante de ce travail a consisté à coupler les calendriers professionnels et la MEE, ce travail a été rendu complexe par la multitude des périodes d'expositions dans les deux tables. Notons que les calendriers professionnels (N= 105 000) étaient utilisables en janvier 2019 suite à un important travail de data-management réalisé par l'équipe ESTER.

I.B.2.e Evaluation de la défavorisation au niveau individuel

Pour caractériser le niveau socio-économique de chaque participant, nous avons utilisé le score EPICES (Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé). Ce score est obtenu à partir d'un auto-questionnaire validé par les experts des Centres d'Examens de Santé (73). Ce score est composé de 11 questions portant sur différentes dimensions de la précarité comme la sécurité financière, la pratique d'activité

sportive ou de loisirs, le support social etc (173). Il est fortement corrélé aux indices de défavorisation de Townsend et Carstairs (174), deux indices britanniques fréquemment utilisés dans la littérature. Chacune de ces questions est associée à un coefficient de pondération déterminé précédemment par une ACP (cf. partie Résultats I.B.2 Article: *Individual and neighborhood socioeconomic inequalities in cognitive performances among French middle-aged people*). Etant donné le nombre important de donnée manquante pour la question « Avez-vous une complémentaire santé ? » (56% de non-réponse), une imputation a été réalisée avec la méthode de régression logistique monotone. Une fois les coefficients sommés, ce score est continu et varie de 0 (absence de précarité) à 100 (maximum de précarité). Les individus ayant un score supérieur ou égal à 30,17 (cut-off validé dans la littérature) étaient considérés comme étant dans une situation de défavorisation.

I.B.2.f Evaluation de la défavorisation au niveau contextuel

Pour caractériser le niveau socio-économique du lieu de résidence, nous avons utilisé un indice de défavorisation : le French Deprivation index - FDEP09 (175), calculé à l'échelle de la commune.

L'indicateur de désavantage social est défini à l'échelle communale comme la première composante d'une analyse en composante principale (ACP) incluant quatre variables : le pourcentage d'ouvriers dans la population active, le pourcentage de bacheliers chez les 15 ans et plus, le pourcentage de chômeurs dans la population active et le revenu fiscal médian par unité de consommation. L'indicateur FDEP09 est calculé à partir des données de recensement de la population de 2009 et des revenus fiscaux des ménages de 2010.

I.B.2.g Définition rural / urbain

Les communes sont définies comme urbaines ou rurales selon la définition de l'INSEE. La notion d'unité urbaine repose sur la continuité du bâti et le nombre d'habitants. On appelle unité urbaine une commune présentant une zone de bâti continu (pas de coupure de plus de 200 mètres entre deux constructions) qui compte au moins 2 000 habitants. Les communes rurales sont des communes sans zone de bâti continu de 2000 habitants et dont moins de la moitié de la population municipale est dans une zone de bâti continu.

I.B.3 Evaluation de la cognition

Dans la cohorte Constances, les performances cognitives ont été évaluées grâce à une batterie de tests cognitifs réalisée par des neuropsychologues - formés à la passation de ces tests – chez les volontaires de plus de 45 ans (ANNEXES 7). Ces 7 tests cognitifs nous permettent d'évaluer la fonction cognitive globale, la mémoire verbale épisodique, les capacités de langage et les fonctions exécutives (176) (détails dans le Tableau 6).

La version française du Mini Mental State Examination (MMSE) (177) a été utilisée pour évaluer le niveau cognitif global. Pour évaluer la mémoire verbale épisodique, le test de mémoire Rappel libre/Rappel libre indicé à 16 items, adaptation française du *Free and Cued Selective Reminding Test* (FCSRT) de Grober et Buschke (178), a été utilisé. Nous avons analysé le score de rappel libre différé (somme des réponses correctes des 3 rappels libres). Pour évaluer la fluidité verbale, les fluences verbales (VFT) (179,180) ont été utilisées en comptant le nombre de mots nommés en une minute (tâches de fluidité sémantique et phonémique). Les deux parties du Trail Making Test (TMT-A et -B, codés en secondes) permettaient d'évaluer la fonction exécutive et les capacités de déplacement (181,182). Le DSST (*Digit Symbol Substitution Test*) – en français appelé codes de Wechsler - est un sous-test du Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-IV) (183,184) qui explore l'attention, la vitesse psychomotrice et le raisonnement. Pour tous les tests, une performance cognitive « mauvaise » a été définie comme un résultat inférieur ou égal au 25e percentile de la distribution (supérieur ou égal au 75e percentile pour le TMT) à partir des normes établies par Ouvrard et al. dans Constances, en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude (185).

Nous avons construit un score cognitif global en utilisant une ACP. Ce score a été défini comme le premier axe d'une ACP incluant six scores décrits précédemment : FCSRT, VFT (sémantique et phonémique), TMT -A et -B, et DSST. Le premier axe expliquait 47 % de la variance et se caractérisait par des scores positifs et des coefficients de pondération élevés pour FCSRT, VFT (sémantique et phonémique) et DSST, et par des scores négatifs pour TMT-A et -B. La position des participants sur cet axe définit leur degré de performance cognitive globale : un score faible correspond à des performances cognitives moins bonnes (Figure 18).

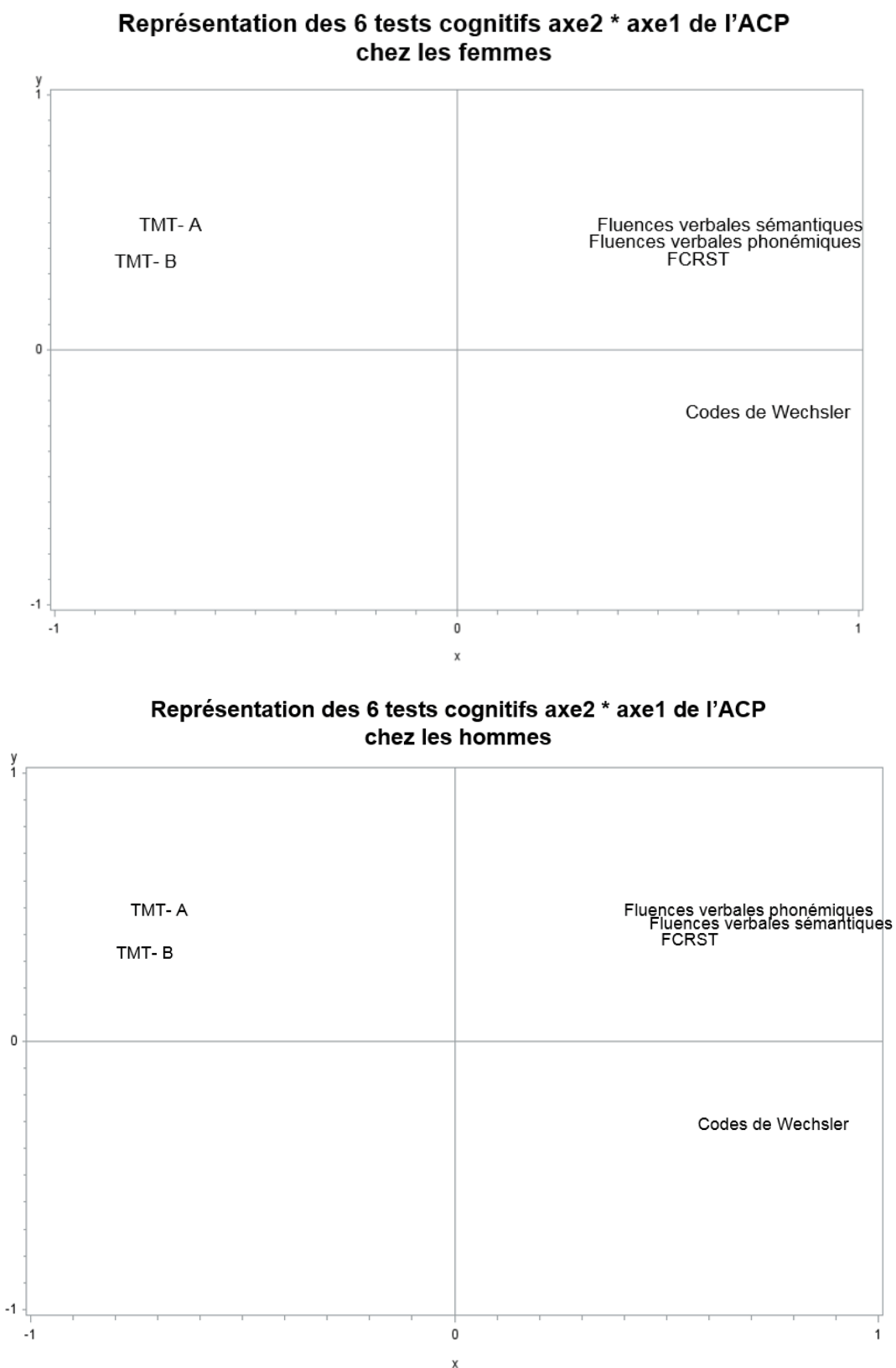
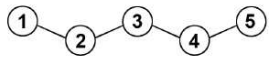
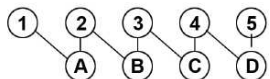


Figure 18 : Représentation des deux premiers axes de l'ACP des 6 scores cognitifs en fonction du sexe, dans la cohorte Constances

Tableau 6 : Description des tests cognitifs utilisés dans Constances

	MMSE	Test de Mémoire RL/RI 16 (de Grober et Buschke) FCRST	Trail Making Test (TMT A et -B)	Codes (Digit symbol o V																												
Objectif	Evaluer l'état cognitif. Explorer l'orientation dans le temps, l'espace, la capacité de mémorisation à court terme et différée, l'attention, le langage et les praxies.	Test de mémoire épisodique verbale qui consiste en l'apprentissage d'une liste de 16 mots, dont l'encodage est contrôlé par un indice sémantique. Permet de tester les différents processus de mémorisation tels que l'encodage, la récupération, le stockage et la consolidation.	Epreuve psychomotrice de prospection visuelle permettant d'explorer les capacités attentionnelles. Comprend deux parties : A (tâche proposée relativement simple) et B (tâche plus complexe).	Mesurer l'attention visuelle, la vitesse des fonctions exécutives.																												
Temps de passation du test	Non limité. Estimé entre 5 et 10 minutes.	Temps global de 20 minutes. Test avec rappel différé après environ 20 minutes.	Temps maximum 3 minutes.	Passation du test																												
Déroulement/Informations	Questionnaire administré	Le volontaire doit mémoriser 16 mots présentés sur des fiches par groupes de 4, dans le même ordre pour tous les volontaires. Ces mots appartiennent à des catégories distinctes.	25 cercles numérotés de 1 à 25. Le volontaire est invité à relier ces cercles en suivant l'ordre numérique, le plus rapidement possible.	Ce test explore le raisonnement. Le volontaire doit relier l'ordre avec des																												
Mesures effectuées	Score global sur 30 et sous-scores par questions.	Nombre de mots corrects (1 point) pour chaque rappel. Les scores varient de 0 à 16 ou de 0 à 48 (somme des 3 rappels)	Temps : de 0 à 180 secondes.	1 point par carré. Les scores varient																												
Références	Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12(3):189-98.	Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. Neurology. 1988;38(6):900-3.	Boll TJ, Reitan RM. Effect of age on performance of the Trail Making Test. Percept Mot Skills. 1973;36(3):691-4.	Wechsler D. WA Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. 1981 N Psychological C																												
Illustration	<p>1. ORIENTATION TEMPS ET ESPACE (1 point par réponse exacte)</p> <p>En quelle année sommes nous ? Quelle saison ? Quel mois ? Quelle est la date ? Quel est le jour de la semaine ?</p> <p>Dans quelle ville sommes nous ? Dans quel département ? Dans quelle région ? Quel est le nom de la rue ? Quel est le nom de la pièce où nous sommes ?</p> <p>SCORE (maximum 10) <input type="text"/></p>	<table border="1"> <tr> <td>gilet</td> <td>jonquille</td> <td>colombe</td> <td>palmier</td> </tr> <tr> <td>domino</td> <td>hareng</td> <td>judo</td> <td>céleri</td> </tr> <tr> <td>dentiste</td> <td>cantaloup</td> <td>valse</td> <td>rougeole</td> </tr> <tr> <td>harpe</td> <td>cuivre</td> <td>fabouret</td> <td>géographie</td> </tr> </table>	gilet	jonquille	colombe	palmier	domino	hareng	judo	céleri	dentiste	cantaloup	valse	rougeole	harpe	cuivre	fabouret	géographie	<p>a. Part A</p>  <p>a. Part B</p> 	<p>Digit: <table border="1"><tr><td>1</td><td>2</td></tr><tr><td>—</td><td>⊥</td></tr></table></p> <p>Symbol: <table border="1"><tr><td>⊥</td><td>⊥</td><td>△</td><td>—</td></tr><tr><td>1</td><td>4</td><td>3</td><td>5</td></tr></table></p>	1	2	—	⊥	⊥	⊥	△	—	1	4	3	5
gilet	jonquille	colombe	palmier																													
domino	hareng	judo	céleri																													
dentiste	cantaloup	valse	rougeole																													
harpe	cuivre	fabouret	géographie																													
1	2																															
—	⊥																															
⊥	⊥	△	—																													
1	4	3	5																													

I.B.4 Covariables

La [Figure 19](#) résume les variables disponibles dans la cohorte Constances, en plus des variables sociodémographiques et économiques classiques (sexe, âge, niveau d'étude, revenu...). Tous les questionnaires sont en accès libre sur le site de Constances et présentés partiellement dans ce manuscrit (<http://www.constances.fr/espace-scientifique/base-documentaire.php>).

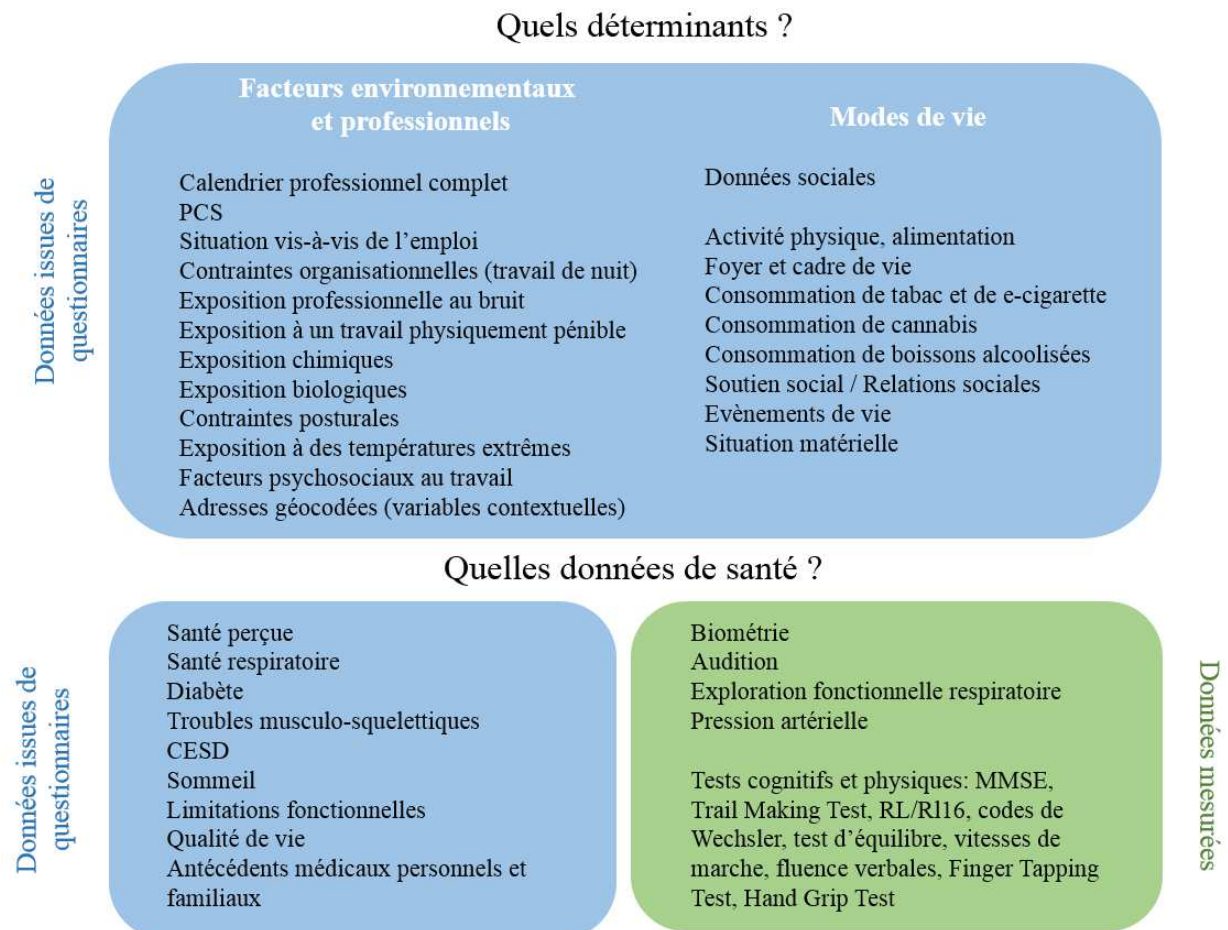


Figure 19: Variables disponibles dans la cohorte Constances

Parmi les nombreuses variables disponibles dans Constances, les facteurs de pénibilité ont été évalués grâce à la partie « contraintes organisationnelles » du questionnaire d'expositions professionnelles. Nous avons utilisé les variables suivantes pour caractériser les contraintes professionnelles tout au long de la vie ([Figure 20](#)) :

- **travail posté** (travail posté en horaires alternants - *question 11* - ou des horaires de travail et temps de déplacement nécessitant souvent de ne pas dormir pendant la nuit au moins 50 jours/an – *question 5*)
- **travail répétitif** (travail répétitif sous contrainte de temps – *question 10*)

- **travail bruyant** (travailler dans une atmosphère qui exige parfois d'élever la voix pour parler à son interlocuteur dans un rayon de 2/3 mètres - *question 12* - ou travailler avec/près d'outils, machines ou véhicules bruyants – *question 13*).

a. Travail Posté

5. Avez-vous (ou avez-vous eu) des horaires de travail et temps de trajet vous obligeant souvent à ne pas dormir la nuit au moins 50 jours par an ?

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

de à de à

11. Avez-vous (ou avez-vous eu) un travail posté en horaires alternants (par équipes, brigades, roulements...)?

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

de à de à

b. Travail Répétitif

10. Avez-vous (ou avez-vous eu) un travail répétitif sous contrainte de temps (à la chaîne, produit ou pièce qui se déplace, machine à cadence automatique, rythme imposé par une norme stricte...)?

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

de à de à

c. Travail Bruyant

12. Travaillez vous (ou avez-vous travaillé) dans une ambiance nécessitant parfois d'élever la voix pour parler à un voisin ou à un interlocuteur situé à moins de 2 ou 3 mètres de vous ?

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

de à de à

13. Travaillez-vous (ou avez-vous travaillé) avec ou près d'outils, de machines ou de véhicules bruyants ?

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

de à de à

Figure 20: Questions disponibles dans Constances pour identifier les facteurs de pénibilité au travail

I.B.5 Echantillon d'analyses

Les analyses sur la cohorte Constances ont été restreintes aux volontaires de 45 ans et plus qui avaient des tests cognitifs renseignés sans données aberrantes, qui parlaient français, et qui n'avaient pas de données manquantes pour les variables d'exposition (solvants, score EPICES ou score FDep) et les covariables. L'échantillon d'analyse fluctue en fonction des données disponibles dans la base Constances au moment des analyses. En effet, l'inclusion des volontaires ne s'est terminée qu'en 2019 et les bases nécessitent un long travail de gestion avant mise à disposition. Ensuite, selon l'analyse et l'exposition évaluée, les échantillons varient, ils sont présentés séparément avec un *Flow-Chart* pour chacune des parties.

II. Méthodes statistiques utilisées

Tous les choix d'analyses ont été discutés plus particulièrement avec Emmanuelle Cadot (IRD, Montpellier) et Isabelle Carrière (Inserm, Montpellier).

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4).

II.A Analyses descriptives

Les caractéristiques sociodémographiques, médicales et liées au mode de vie ont été comparées (en fonction de la variable d'intérêt ou de l'exposition – différent selon les analyses) en utilisant le test du Chi-2 pour les variables qualitatives, ou le test de Student pour les variables quantitatives, après vérification des conditions de validité. Pour les variables quantitatives, quand l'utilisation des tests usuels de comparaison ne pouvait pas s'appliquer faute de normalité des variables, nous avons utilisé un test non-paramétrique : le test de Wilcoxon. Tous les tests ont été utilisés avec un risque de première espèce α à 5%. Lorsque nous voulions étudier l'existence d'une relation dose-effet entre une variable catégorielle (ordinaire ou quantitative) – variable A - et une variable dichotomique – variable B -, nous avons utilisé le test de tendance de Cochran-Armitage qui permet de tester si les proportions de B varient de manière monotone en fonction de la variable A. Pour analyser la distribution des variables quantitatives en fonction d'une variable catégorielle, les moyennes en fonction des catégories de nos variables d'exposition ont été comparées avec une analyse de la variance (ANOVA). Avant de réaliser le test nous avons vérifié la normalité et l'homoscédasticité des résidus. Lorsque ces conditions de validité n'étaient pas respectées, nous avons utilisé le test de Kruskal-Wallis.

II.B Analyses de survie dans 3C : Modèle de Cox marginal

Afin d'étudier l'association entre les facteurs contextuels et le risque de survenue de démence dans la cohorte 3C, nous avons utilisé un modèle de Cox marginal avec l'âge comme échelle de temps, comme recommandé dans le cas d'étude de pathologies très fortement liées à l'âge au sein de populations âgées (186).

Nous avons utilisé un modèle de Cox marginal pour prendre en compte la corrélation des individus au sein d'un même IRIS. Ce modèle est à entrée retardée afin de prendre en compte le fait qu'on utilise l'âge comme axe du temps (pour tenir compte de la troncature à gauche). La date de point est le 6ème suivi de l'étude 3C (à 12 ans). Un sujet perdu de vue à la date de point sera censuré à la date de dernières nouvelles (la date où le patient a été revu, sinon la date de dernière visite où il y a pu avoir un diagnostic de démence, ou le décès). L'âge de survenue de la maladie est censuré par intervalle, on impute la date de survenue de la maladie au milieu de l'intervalle entre les deux visites sain-malade.

Un modèle a été construit pour chaque variable contextuelle, dans le but de les étudier indépendamment les unes des autres, permettant d'estimer les *hazard ratio* (HR) ajustés sur les autres variables explicatives. La sélection des covariables s'est faite en combinant deux méthodes : analyse pas à pas descendante (sélection des variables dont $p < 0,20$) et sélection raisonnée à partir de la littérature (notamment à l'aide de la revue systématique de Plassman et al. (29)). D'après la littérature, le sexe, l'APOE4 et le niveau d'étude sont des facteurs de confusion à prendre en compte systématiquement, ils ont donc été introduits comme covariables dans le modèle. Afin de sélectionner les autres covariables à inclure dans le modèle final, nous avons réalisé une analyse univariée entre chaque potentielle covariable et le risque de démence, en utilisant le même modèle de Cox spécifié ci-dessus. Les variables significatives à $p < 0,20$ ont été automatiquement incluses dans le modèle final.

Nous avons réalisé un modèle brut, puis un modèle ajusté sur les variables socio-économiques (sexe, centre, étude, revenu, PCS), les variables médicales et la mobilité (APOE4, diabète, antécédent cardiovasculaire, dépression, mobilité « voisinage »). Nous avons présenté les HR estimés pour chaque modèle, ainsi que leur intervalle de confiance à 95%. Lorsqu'il nous a semblé important de vérifier l'existence d'une colinéarité entre des variables incluses dans le même modèle, nous avons utilisé le V de Cramer. S'il était supérieur à 0,80 alors les deux variables étaient considérées comme colinéaires, et une seule pouvait être conservée dans le modèle (choix raisonné).

De plus, nous avons recherché des interactions pour tester l'hypothèse que les ressources contextuelles peuvent être particulièrement importantes pour les personnes les plus à risque de bas niveau cognitif (par exemple les personnes les plus âgées, celles avec un niveau socio-économique plus faible, les femmes, les plus isolées...). Les variables dont on a décidé de tester l'interaction avec l'ensemble des proxys contextuels sont les suivantes : le sexe, l'APOE4, le niveau d'étude, la mobilité, la PCS, et l'âge (en classe). Lorsqu'il y avait modification d'effet, nous avons présenté les rapports de risques instantanés entre les différents facteurs d'exposition et la survenue de démence séparément dans chacun des groupes définis par les variables modificatrices d'effet.

Dans le modèle final, l'hypothèse de log-linéarité a été vérifiée pour chacune des variables quantitatives dont le score de défavorisation 3C. Si la log-linéarité n'était pas vérifiée pour une variable, alors celle-ci était incluse en variable catégorielle dans le modèle. L'hypothèse de proportionnalité des risques a également été vérifiée pour chacune des variables du modèle final. Une fois le modèle final déterminé, les participants ayant au moins une donnée manquante pour une des covariables ont été exclus de l'analyse. L'adéquation du modèle a été réévaluée à partir de ce nouvel échantillon.

Ce modèle de Cox marginal exprime une relation entre la fonction de risque associée à la survenue de démence λ en fonction du temps t et du vecteur des covariables \mathbf{X}_{ij} :

$$\lambda_{ij}(t, X_{ij}) = \lambda_0(t) \exp(\beta' X_{ij})$$

Où i correspond au sujet et j à l'IRIS.

Ces modèles ont une expression « multiniveau » qui permet la modélisation conjointe de caractéristiques individuelles et contextuelles. Le choix du modèle a été longuement discuté. Etant donné que nous sommes dans le cas de données groupées (les individus sont regroupés au sein des IRIS), nous avons choisi d'utiliser un modèle de Cox marginal. En effet, ce modèle permet de prendre en compte la corrélation des individus au sein d'un même IRIS.

Pourquoi un modèle de Cox marginal et pas un modèle à fragilité partagée ?

Il peut arriver que l'hypothèse d'indépendance des données ne soit pas validée : les données sont alors corrélées. Il existe deux modèles de Cox adaptés aux données corrélées : les modèles à fragilité partagée (*frailty models*) dans lesquels on précise la nature de la corrélation et les modèles marginaux (*marginal models*) dans lesquels il n'est pas nécessaire

de préciser la nature de la corrélation. En présence de données corrélées, un modèle de Cox classique estime des coefficients convergents et asymptotiquement normaux. Par contre la matrice de variance-covariance des estimateurs n'est pas valide. Les modèles marginaux considèrent la dépendance entre les événements observés et l'hétérogénéité non-observée comme un bruit/une nuisance, et ne l'estime pas directement. Cette dépendance est prise en compte dans l'estimateur « sandwich » de la matrice de variance-covariance des paramètres du modèle.

La distinction majeure entre l'approche conditionnelle et l'approche marginale est que, dans l'approche conditionnelle, la dépendance est modélisée tandis que, dans l'approche marginale, elle ne l'est pas. En effet, dans le cas d'une approche marginale, le calcul de la vraisemblance du modèle ne nécessite plus d'opérations supplémentaires tandis que pour une approche conditionnelle elle s'obtient en intégrant des effets aléatoires. L'utilisation des modèles à effets aléatoires présente l'avantage de modéliser la structure de dépendance entre les événements observés. Cela rend possible l'utilisation de ces modèles pour prédire un risque de démence à un temps donné au niveau du groupe (ici l'IRIS). En effet, il est possible d'estimer les fragilités permettant en théorie d'avoir de meilleures prédictions : chaque IRIS a une fragilité particulière.

Le modèle conditionnel s'écrit de la façon suivante :

$$\lambda_{ij}(t, X_{ij}) = \lambda_{0j}(t) \exp(\beta' X_{ij})$$

Les modèles marginaux quant à eux peuvent être utilisés lorsque l'intérêt se porte davantage sur l'effet de facteurs influents sur la population entière, c'est le cas ici. On cherche à tenir compte de la corrélation intraquartier, on ne cherche pas à l'étudier (à savoir si un quartier est plus à risque qu'un autre).

En résumé, le modèle de Cox marginal utilise pour calculer la vraisemblance, une matrice corrigée dite robuste ou estimateur « sandwich » permettant ainsi de prendre en compte les corrélations entre individus du même quartier.

II.C Analyses transversales dans Constances

Pour les analyses menées dans Constances, les modèles utilisés diffèrent selon l'objectif.

II.C.1 Modèle linéaire et modèle de poisson à variance corrigée

Pour évaluer l'association entre l'exposition professionnelle aux solvants et les performances cognitives, différents modèles sont proposés en fonction de la normalité/non normalité des distributions des tests cognitifs : modèles linéaires ou modèles de Poisson à variance corrigée. Les modèles linéaires ont été utilisés pour modéliser les tests cognitifs normalement distribués (les codes de Wechsler et le score cognitif global).

Rappelons que dans le modèle de régression linéaire, l'espérance $E(Y|X_1, X_2, \dots, X_p)$ est définie directement comme une combinaison linéaire des variables explicatives X_1, X_2, \dots, X_p :

$$E(Y|X_1, X_2, \dots, X_p) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$$

Lorsque les tests cognitifs n'étaient pas normalement distribués, nous avons choisi de caractériser les performances cognitives « mauvaises » à partir des normes établies par Ouvrard et al. dans Constances, en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude (185). Les tests cognitifs ont été dichotomisés au 25e percentile (75e percentile pour le TMT).

Dans un premier temps, nous avons utilisé le modèle log-binomial mais ce modèle a souvent des problèmes de convergence et ne peut inclure que peu de variables d'ajustement. Il a aussi tendance à sous-estimer la largeur des intervalles de confiance des paramètres. Le modèle de poisson simple quant à lui, a tendance à donner des intervalles de confiance trop larges. Finalement, nous avons utilisé une régression de Poisson à variance corrigée (187) pour estimer les risques relatifs (RR) et leur intervalle de confiance (IC) à 95%. Des modèles distincts ont été réalisés pour chaque combinaison de variables d'exposition et de tests cognitifs. Malgré notre conception transversale, nous avons utilisé des RR plutôt que des rapports de cotes (RC) pour estimer les associations car les variables d'intérêt étudiées étaient courantes (25 %).

Le risque relatif (RR) est alors donné par $\exp(\beta)$. Si l'on suppose une distribution de Poisson pour y_i , la probabilité logarithmique est donnée par :

$$P(Y_i = C) = \frac{\exp(\alpha + \beta x_{1i})^C + \exp(-\exp(\alpha + \beta x_{1i}))}{C!}$$

Comme expliqué dans l'article de G. Zou (187), le terme d'erreur est mal spécifié lorsque les données sont distribuées de façon binomiale, l'estimateur sandwich est donc utilisé pour faire la correction appropriée.

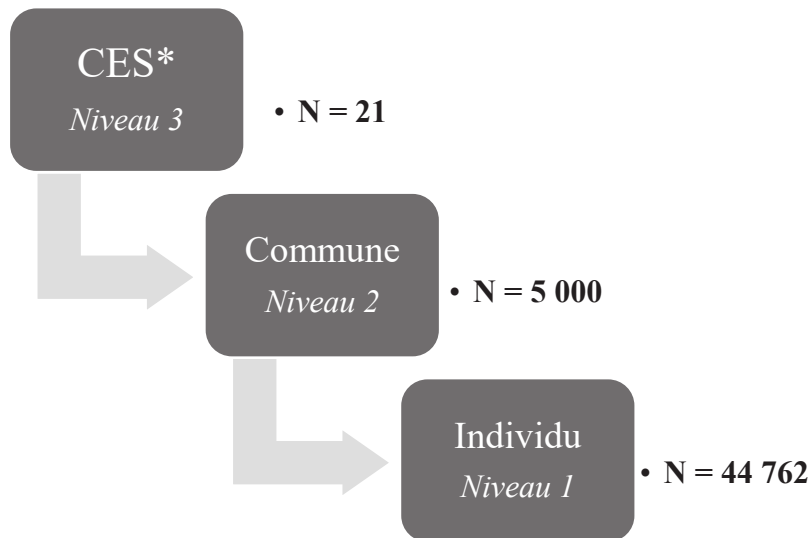
Les covariables incluses dans l'analyse multivariée ont été sélectionnées à partir d'analyses univariées ($p < 0,20$) et de la littérature. Tant pour la régression linéaire que pour la régression de Poisson, le modèle 1 comprenait les caractéristiques sociodémographiques, les modes de vie et l'état de santé (âge, niveau de scolarité, état matrimonial, revenu, tabagisme, consommation d'alcool, IMC, HTA, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires, CESD) et l'indice de défavorisation (FDep09). Le modèle 2 comprenait en plus des variables précédentes, les contraintes professionnelles (travail de nuit, répétitif et bruyant).

II.C.2 Modèle logistique multiniveau

Pour étudier l'association entre le niveau de défavorisation de la commune et les performances cognitives, nous avons utilisé des modèles logistiques multiniveaux pour respecter la structure hiérarchique des données.

Des informations sont disponibles à 3 niveaux emboîtés ([Figure 21](#)) : pour l'individu (niveau 1), pour la commune (niveau 2) et le centre d'examen de santé (niveau 3), pour respecter la structure et la non indépendance des données, différents modèles multiniveaux peuvent être utilisés pour étudier des données hiérarchiques en transversale :

- lorsque la variable d'intérêt est quantitative : le modèle mixte / modèle linéaire multiniveau,
- lorsque la variable d'intérêt est qualitative : le modèle logistique marginal (avec une structure particulière de la matrice de variance covariance) appelé la méthode GEE '*Generalized Estimating Equations*' (procédure GENMOD), le modèle logistique mixte (procédure NLMIXED) ou le modèle logistique multiniveau (procédure GLIMMIX).



*CES : Centre d'Examen de Santé

Figure 21: Trois niveaux de données différents présents dans la cohorte Constances

Dans un premier temps, les analyses ont été menées avec un modèle logistique mixte. Cependant, au vu de la complexité rencontrée pour faire converger ce modèle et du temps très long pour l'appliquer avec les spécifications des effets aléatoires (dû aux trois niveaux de données et à la taille importante de l'échantillon), nous avons choisi d'utiliser un modèle logistique multiniveau avec l'algorithme d'estimation des paramètres suivant : Laplace (et non avec la méthode Quadratique pour des questions de convergence du modèle), cet algorithme inclut une linéarisation de la vraisemblance sous estimant les associations.

Pour des données de taille suffisante, les résultats des estimations des différentes méthodes de la plupart des logiciels statistiques sont en général assez proches (188) (mais certains sont plus performants en termes de temps de calcul ou de flexibilité) : la procédure GLIMMIX de SAS, que nous avons utilisé, apparait parmi les plus performantes.

Le modèle de régression logistique multiniveau intègre des effets aléatoires spécifiques aux groupes pour tenir compte de la corrélation intra-groupe des sujets (189) :

$$\text{Logit}[P(Y_{ija} = 1 | X_{ija})] = \beta_0 + \beta_1 X_{ija} + u_{0j} + E_a \quad \text{où } u_{0j} \sim N(0, \sigma_{u0}^2), E_a \sim N(0, \sigma_a^2)$$

Où Y_{ija} désigne la variable dépendante pour un individu i appartenant à la commune j et au centre a . L'indice j indique que les coefficients de régression varient d'un environnement j à l'autre. u_{0j} et E_a représentent les résidus liés au niveau géographique, u_{0j} caractérise l'effet propre à chaque commune et E_a caractérise l'effet propre à chaque CES, tout en sachant que la commune j est emboîté dans le centre a .

Un exemple de modèle avec les deux scores de défavorisation :

$$\text{Logit}[P(Y_{ija} = 1 | X_{ija})] = \beta_0 + \beta_1 \text{sexe}_i + \beta_2 \text{age}_i + \beta_3 \text{score EPICES}_i + \beta_4 \text{score FDEP}_j + u_{0j} + E_a$$

$$\text{où } u_{0j} \sim N(0, \sigma_{u_0}^2), E_a \sim N(0, \sigma_a^2)$$

Ce modèle signifie que la probabilité d’avoir des performances cognitives “mauvaises” dépend à la fois du centre d’inclusion, de la commune de résidence des individus, des variables individuelles, et du niveau de défavorisation de la commune. Les effets fixes sont estimés conditionnellement au centre et à la commune (centre et commune spécifiés).

Pour certaines communes, seul un volontaire y réside. Nous voulions nous assurer que cela ne posait pas de problème lors de l’estimation des paramètres. D’après la littérature, la proportion des *singletons* n’a pas d’effet notable dans l’estimation des effets fixes lorsqu’il y a suffisamment de groupes au niveau 2 (190). Une pondération des groupes se fait lors de la modélisation, c’est-à-dire que les groupes à faible effectif ont moins de poids que les groupes à plus fort effectif dans la part de variance expliquée à ce niveau. Pour ces raisons statistiques et pour ne pas risquer d’exclure des *singletons*, nous avons choisi de les conserver.

Dans chaque modèle de régression logistique multiniveau, nous avons ajusté sur : le sexe, l’âge, l’origine géographique, le niveau de scolarité, le tabagisme, la consommation d’alcool, l’IMC, l’hypertension artérielle, le diabète, les maladies cardiovasculaires, la CESD, avec deux effets aléatoires : (i) pour le CES, (ii) pour les communes. Nous avons d’abord modélisé séparément le score de défavorisation individuelle – score EPICES - (modèle 1) et le score de défavorisation à l’échelle de l’environnement de vie – score FDep09 - (modèle 2). Le dernier modèle (modèle 3) considère le score de défavorisation individuel et contextuel dans le même modèle, ajusté sur les autres caractéristiques individuelles. La log-linéarité a été testée pour les variables catégorielles afin de pouvoir les inclure dans le modèle en variable continue.

**PARTIE 3 : RESULTATS,
PRESENTATION DES ARTICLES**

I. Etude des relations entre environnement résidentiel et cognition

I.A. Relation entre facteurs contextuels et démence incidente dans la cohorte 3C

I.A.1 Introduction

Comme nous l'avons vu dans l'état des connaissances, certaines caractéristiques individuelles peuvent modifier l'association entre l'environnement et la cognition (comme l'ethnie, la classe sociale ou même l'APOE4), le sexe le pourrait également. Il est supposé que les associations entre la santé et les caractéristiques du quartier peuvent être différentes pour les hommes et les femmes. Les femmes semblent plus « vulnérables » et réagissent différemment à leur environnement. Par exemple, le stress lié à l'insécurité affecte plus les femmes que les hommes et influence leur niveau d'activité physique (191). Les femmes âgées sont également moins mobiles que les hommes. En 2017, une revue de la littérature basée sur 36 études, montrait que les femmes âgées (60-70 ans) marchent moins par loisir que les hommes âgés (192). De plus, elles étaient moins susceptibles de travailler et de conduire une voiture entre 1950 et 1980 (ex : en 1970, les femmes incluses dans l'étude 3C avaient alors minimum 35 ans) (193). Par conséquent, elles s'étaient plus susceptibles de concentrer la plupart de leurs activités dans leur quartier de résidence, dont les caractéristiques pouvaient les affecter encore davantage. Nous nous sommes donc intéressées au rôle potentiellement modificateur du sexe dans la relation entre environnement de vie et démence.

En 2018, à notre connaissance, aucune étude ne s'était intéressée à l'impact du niveau socioéconomique de l'environnement de vie sur la démence incidente et au potentiel rôle modificateur du sexe dans cette association. L'objectif principal de cette étude était d'analyser dans une population âgée, comment les différentes caractéristiques contextuelles (c.-à-d. les variables liées à l'environnement de résidence), indépendamment des caractéristiques individuelles, peuvent influencer le risque de démence et de maladie d'Alzheimer, et d'étudier le rôle du sexe dans cette relation.

Les résultats de cette étude ont été publiés dans *Alzheimer's & Dementia* en 2018 (194).

I.A.2 Article: *Sex-specific association between neighborhood characteristics and dementia: the Three-City cohort.*

Featured Article

Sex-specific association between neighborhood characteristics and dementia: The Three-City cohort

Noémie Letellier^a, Laure-Anne Gutierrez^a, Isabelle Carrière^a, Audrey Gabelle^{a,b},
Jean-François Dartigues^{c,d}, Carole Dufouil^{d,e}, Catherine Helmer^{c,d}, Emmanuelle Cadot^f,
Claudine Berr^{a,*}

^aINSERM, Univ Montpellier, Neuropsychiatry: Epidemiological and Clinical Research, Montpellier, France

^bMemory Research and Resources Center, Department of Neurology, Montpellier University Hospital Gui de Chauliac, Montpellier, France

^cUniversity of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team LEHA, UMR 1219, Bordeaux, France

^dCHU Bordeaux, Department of Public Health, Bordeaux, France

^eUniversity of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Team VINTAGE, UMR 1219, Bordeaux, France

^fIRD-Hydrosociences UMR 5569, Montpellier University, Montpellier, France

Abstract

Introduction: The living environment affects general health and may influence cognitive aging; however, the relationships between neighborhood characteristics and dementia are still poorly understood.

Methods: We used data from a French population-based prospective study (the Three-City cohort) that included 7016 participants aged 65 years and older with a 12-year follow-up. We used principal components analysis of neighborhood composition indicators to construct the Three-City deprivation score. To study its impact on dementia incidence, we performed survival analyses using a marginal Cox model to take into account intraneighborhood correlations. As interaction with sex was significant, analyses were stratified by sex.

Results: Even after controlling on individual factors, women living in deprived neighborhoods were at higher risk of dementia (hazard ratio = 1.29, 95% confidence interval 1.00–1.67) and Alzheimer's disease (hazard ratio = 1.42, 95% confidence interval 1.09–1.84). No association was found for men.

Discussion: Living in a deprived neighborhood is associated with higher risk of dementia in women.

© 2017 the Alzheimer's Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords:

Dementia; Socioeconomic status; Living environment; Neighborhood; Deprivation score; Gender

1. Introduction

There is an increasing interest in the study of environmental impact on different aspects of health and well-being, including mental health [1]. The living environment includes many dimensions (social support, socioeconomic environment, urbanicity, psychosocial stressors, air pollution, nature experience, perceived environment...). In this study, we explored socioeconomic environmental influences.

A growing body of evidence suggests that cognitive functioning in later life is related to socioeconomic environment. These complex features could be encompassed by the neighborhood socioeconomic status (NSES) in which individual characteristics are aggregated in predefined geographical units [2]. NSES is generally regarded as the combination of socioeconomic variables at the individual or household level and is often assessed using a poverty index. It was shown that NSES is related to the overall cognitive functioning of elderly people, after controlling for individual features [3–6], and influences cognitive decline [7,8].

Some individual characteristics, such as ethnicity [9,10], social class [11], or *APOE* genotype [12,13], could interact and have a modifying effect on the association between

The authors have declared that no conflict of interest exists.

*Corresponding author. Tel.: 33(1)499614566; Fax: 33(1)4499614579.

E-mail address: claudine.berr@inserm.fr

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.015>

1552-5260/© 2017 the Alzheimer's Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

living environment and dementia [14]. For instance, in the US population [9,10], the association between disadvantaged areas and lower cognitive ability has been detected only in ethnic minority groups. This could indicate lower access to community resources or poorer ability to engage in healthy behaviors, all of which may affect cognition [15].

It has been hypothesized that associations between health and neighborhood characteristics are different for men and women [16]. For example, neighborhood deprivation exerts a stronger influence on the cardiovascular health of women [17] and is a stronger predictor of hypertension among women than men. The magnitude of the association between various contextual domains and self-rated health appears to be larger for women in a large cross-sectional study [16]. These studies suggest that the residential context is related to health for both men and women but that the salient factors are different for the two sexes [16]. Studies on residential context conducted on elderly subjects are limited.

To our knowledge, no study has been performed on the impact of the living environment on incident dementia; let alone considered the association with cognitive function according to sex [18]. Considering the importance of the living environment on health and the vulnerability of older people to the environment, it is crucial to better evaluate the influence of the living environment on incident dementia to better define and adapt prevention strategies. Our aim was to analyze how different contextual characteristics (i.e., living environment-related variables), independently of individual features (i.e., level of education, occupation, health status) can influence the risk of dementia and Alzheimer's disease (AD) in a longitudinal community-living elderly cohort. Our analyses were performed separately for men and women.

2. Methods

2.1. Study design and participants

For the present study, we used data from the Three-City (3C) community-living cohort of elderly (≥ 65 years of age) people who were enrolled from the electoral rolls of three French cities (Bordeaux, Dijon, and Montpellier) between 1999 and 2001. The longitudinal 3C study's main objective [19] was to assess the risk of dementia and cognitive impairment related to vascular factors. Each participant signed an informed consent. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital of Kremlin-Bicêtre and Sud-Méditerranée III.

Among the 9294 participants, we selected those with identifiable geographical area of residence ($n = 9247$). Analyses were restricted to geographical areas where at least five participants were living ($n = 9051$). We also excluded 213 subjects with prevalent dementia, and 816 lost to follow-up. Finally, 8022 subjects without dementia at baseline and followed at least once were included. Then, we

excluded subjects who had missing data for environmental exposure and individual covariates (sex, level of education, former occupation, income, *APOE* $\epsilon 4$ carrier status, diabetes, depressive symptoms, or cardiovascular history). The analytic sample included 7016 individuals (Fig. 1).

2.2. Individual socioeconomic status

Individual socioeconomic status (SES) measures included level of education (primary/secondary and higher, according to the classification by the French National Institute of Statistics and Economic Studies [INSEE]), monthly household income ($\geq 2287\text{€}/< 2287\text{€}$), former occupational category (blue collars: workers, farmers, artisans/white collars), and living alone (yes/no).

2.3. Neighborhood socioeconomic status

We used IRIS (“Ilots Regroupés pour l’Information Statistiques”) data, the smallest census aggregation level used by INSEE to disseminate information. Postal addresses were geocoded to match participants to their IRIS neighborhood of residence [20].

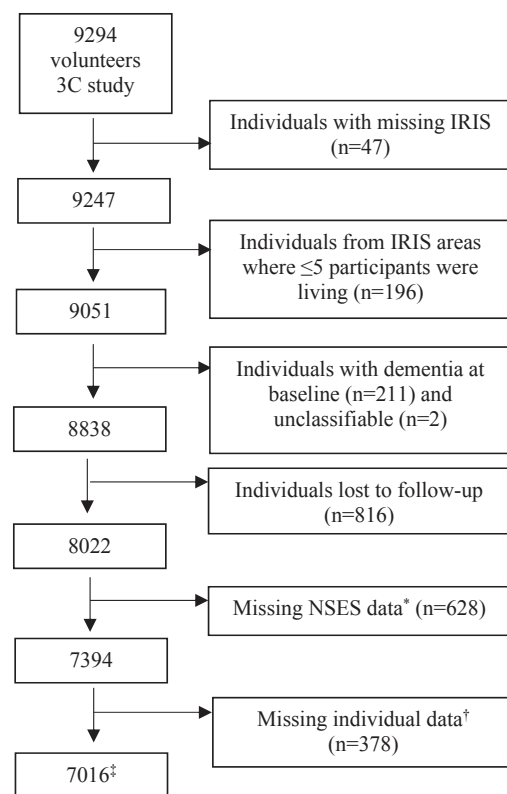


Fig. 1. Flowchart showing how participants from the French 3C cohort were selected for this study. *Median income ($n = 450$), Gini index ($n = 516$), interdecile ratio of household net taxable income ($n = 594$). †Former occupation ($n = 23$), education level ($n = 12$), *APOE* $\epsilon 4$ carrier status ($n = 394$), history of cardiovascular diseases ($n = 2$), diabetes ($n = 1$). ‡Subjects not included in the analyses were more depressed and lived in more disadvantaged neighborhoods. Abbreviations: IRIS, Ilots Regroupés pour l’Information Statistiques; NSES, neighborhood socioeconomic status.

To evaluate NSES at baseline, we used the census and “household net taxable income” data for 1999 and 2001, respectively. Instead of using the usual deprivation indices which have never been validated as gold standards [21,22], we defined a 3C deprivation score by principal component analysis (PCA). This multidimensional approach to data reduction is commonly used in the existing literature [23]. The 3C deprivation score for each IRIS neighborhood was defined as the first axis of the PCA with 12 NSES measures: median household net taxable income per consumption unit (CU), interquartile range of the household net taxable income per CU, interdecile ratio of household net taxable income per CU, proportion of blue collar workers, proportion of residents without secondary education, proportion of tenant occupancy, proportion of households without a car, proportion of single parents, proportion of people aged 60 years or older, Gini index (an indicator of income inequality), adult unemployment rate, and settlement index (ratio between overcrowded and nonovercrowded housing).

The first axis summarized the best composition data of the neighborhoods in the sample (41.5% variance explained) (Fig. 2). It was characterized by the positive score and high weight of the following components: proportion of households without a car, of tenants and single parents, Gini index, unemployment rate, and settlement index; and negative for the tax household income. The position of IRIS on this axis defines its degree of deprivation. This 3C deprivation score was categorized in tertiles (T1, T2, and T3; from the least to the most deprived neighborhood).

2.4. Diagnosis of dementia

At baseline, all participants from Bordeaux and Montpellier were examined by a neurologist, whereas in Dijon, only those suspected of having dementia, based on their neuropsychological performances, were examined. During the follow-up, only participants suspected of having dementia were seen by a neurologist, with the exception of the Montpellier center where everybody included in the 3C cohort received a neurological follow-up. An independent committee of neurologists reviewed all data on these patients to obtain a consensus diagnosis according to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition* criteria [24]. For the present analyses, we considered all incident cases of all-cause dementia and AD during the 12-year follow-up. Patients with AD were classified according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association criteria [25].

2.5. Covariates at baseline

Beside the individual SES, we considered sex, age, study center, and living status (living alone, marital status). Behavioral variables and vascular risk factors included alcohol consumption; smoking status; body mass index (BMI) categories (underweight: BMI <18.5; normal: 18.5 ≤ BMI <25 kg/m², overweight: 25 ≤ BMI <30 kg/m², obesity: BMI ≥30 kg/m²); diabetes (antidiabetic treatment

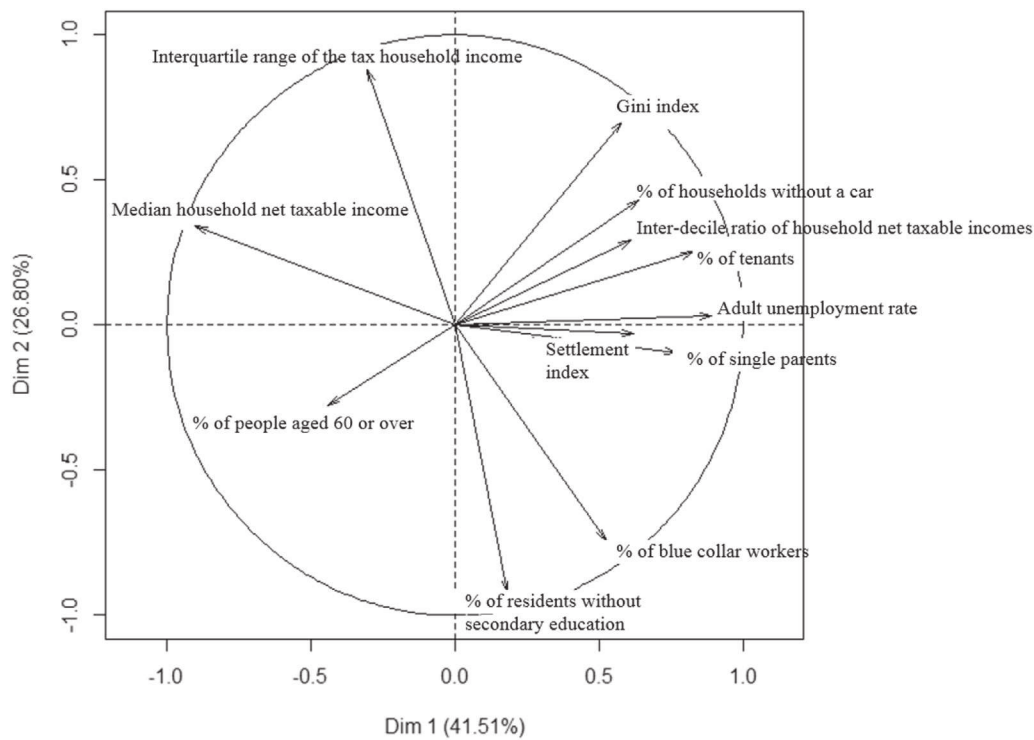


Fig. 2. Projection of the 12 variables of neighborhood composition on the first factorial plane (factor 1 on the abscissa and factor 2 on the ordinate) of the principal component analysis (N = 7016).

or glycemia >7.0 mmol/L or diabetes history); hypertension (systolic blood pressure >140 mm Hg, diastolic blood pressure >90 mm Hg, or antihypertensive treatment); and hypercholesterolemia (fasting total cholesterol >6.2 mmol/L or lipid-lowering treatment). We also recorded the self-reported history of cardiovascular diseases (CVDs) (stroke, angina pectoris, myocardial infarction, and cardiac and vascular surgery); depressive symptoms (defined by a Center for Epidemiologic Studies Depression Scale score ≥ 17 for men and ≥ 23 for women, or too depressed to respond) [26]; and disability (based on the results of the Instrumental Activities of Daily Living: dependent for at least 1/5 activities for men and 1/8 activities for women). *APOE* $\epsilon 4$ carrier status was defined as the presence of at least one $\epsilon 4$ allele.

2.6. Statistical analysis

To investigate the association between NSES and the risk of dementia or AD, a marginal Cox model with age as the time scale was used [27]. This model, which used a robust sandwich variance estimator, allows taking into account the correlations between individuals in the same geographical area. Individual covariates for multivariate analyses were selected by combining data from univariate analyses (selection of variables with $P < .20$) and literature [28]. After the crude analyses, analyses were adjusted for individual sociodemographic (sex, study center, educational level, income, and occupational category) and health status (*APOE* $\epsilon 4$, diabetes, cardiovascular diseases, depressive symptoms, and disability) variables. Results were expressed as hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs). Interactions between each NSES determinant and some individual variables (age, sex, *APOE* $\epsilon 4$, education, and occupation) were tested. The Cochran-Armitage trend test was used to analyze the dose effect. Analyses were conducted using SAS version 9.4. The SAS procedure PHREG was used to estimate the HR and PRINCOMP for the PCA.

3. Results

3.1. Subjects characteristics

Among the 7016 volunteers retained for this study (54,907 person-years [py]), 792 (11.3%) developed dementia during the 12-year follow-up, corresponding to an annual incidence rate of 14.4/1000 py. The mean age at enrollment was 74 years (SD 5.4), and participants had been living in the same residence for 25 years on average (SD 15). Moreover, 62% of participants were women, 37% lived alone, 24% had only primary education, 18% were former blue collars, 13% had depressive symptoms, 38% were smokers or former smokers, 52% were overweight or obese, 9% had diabetes, and 9% had a history of CVD (Table 1). Among the 792 cases of dementia, 544 were classified as AD (68.7%).

Compared with the people included in the analysis, excluded individuals had a lower level of education (primary education: 35% vs. 24%), were more often former blue col-

lars (23% vs. 18%), and had a poorer general health. They lived in more disadvantaged neighborhoods, with a higher unemployment rate (14.9% vs. 14%), higher proportion of residents without secondary education (49.2% vs. 48.1%) and of single parents (16% vs. 15.3%), and also lower income per household (data not shown).

3.2. Individual and contextual characteristics according to sex

Women had a lower level of education and income than men had and were more often widowed or living alone. They consumed less alcohol and tobacco. Overweight, diabetes, history of CVD, and hypertension were less frequent in women than in men. Conversely, hypercholesterolemia and depression were more frequent in women as well as dependency for daily activities (9.8% vs. 6.2% for men, $P < .0001$) (Table 1). Dementia incidence was higher in women than in men (14.9 vs. 13.6/1000 py). The contextual baseline characteristics were comparable between sexes (data not shown).

3.3. Individual SES characteristics and risk of dementia

Participants with secondary or higher education level had a lower risk of dementia than those with primary education (adjusted HR = 0.70, 95% CI 0.60–0.82) (Table 2). Similarly, the risk of developing dementia was 1.23 times higher among former blue than white collars (adjusted HR = 1.23, 95% CI 1.01–1.49). Higher income was associated with a decreased risk of dementia in univariate analysis, but not in multivariate models.

3.4. NSES and risk of dementia

The proportion of participants who developed dementia during the follow-up increased linearly with the 3C deprivation score (P trend = .006) from 10.3% for the most affluent neighborhoods to 12.8% for the most disadvantaged neighborhoods; however, the HR were not significantly different (Table 3). In crude analyses, some NSES categories were associated with higher risk of dementia, particularly high unemployment rate (HR = 1.24, 95% CI 1.03–1.48), and high proportion of blue collars (HR = 1.22, 95% CI 1.01–1.47). Conversely, the risk was lower for participants living in areas with high median household net taxable income (HR = 0.82, 95% CI 0.70–0.98), or with an intermediate proportion (20%–25%) of people aged 60 years or older (HR = 0.80, 95% CI 0.66–0.96). Similar results were obtained when examining AD risk (data not shown). In multivariate analyses, the proportion of blue collars and the median household net taxable income were no longer associated with the risk of dementia.

In these analyses, a significant interaction with sex was detected for some indicators of neighborhood composition: 3C deprivation score (P for interaction = 0.009), proportion of tenant occupancy ($P = .01$), of people aged 60 years or

Table 1
Distribution of individual characteristics at baseline according to sex

Individual characteristics, <i>n</i> (%)	All participants (<i>N</i> = 7016)	Men (<i>n</i> = 2685)	Women (<i>n</i> = 4331)	<i>P</i> *
Sociodemographic and socioeconomic factors				
Age (years) [†]	74.1 (5.4)	74.0 (5.4)	74.2 (5.4)	.07
Study center				.69
Bordeaux	1585 (22.6)	606 (22.6)	979 (22.6)	
Dijon	4084 (58.2)	1550 (57.7)	2534 (58.5)	
Montpellier	1347 (19.2)	529 (19.7)	818 (18.9)	
Civil status (<i>n</i> = 6988)				<.0001
Divorced or single	1032 (14.8)	203 (7.6)	829 (19.2)	
Married	4087 (58.5)	2188 (82.0)	1899 (44.0)	
Widow	1869 (26.8)	278 (10.4)	1591 (36.8)	
Primary education	1676 (23.9)	569 (21.2)	1107 (25.6)	<.0001
Income ≥ 2287€	2317 (33.0)	1267 (47.2)	1050 (24.2)	<.0001
Former blue collar workers	1261 (18.0)	561 (20.9)	700 (16.2)	<.0001
Living alone (<i>n</i> = 6999)	2592 (37.0)	399 (14.9)	2193 (50.8)	<.0001
Disability (IADL) (<i>n</i> = 6969)	590 (8.4)	166 (6.2)	424 (9.8)	<.0001
Factors related to lifestyle				
Alcohol consumption (<i>n</i> = 6901)				<.0001
Nonconsumer	1403 (20.3)	217 (8.2)	1186 (27.9)	
1–36 g/day	4952 (71.8)	1951 (73.6)	3001 (70.6)	
>36 g/day	546 (7.9)	483 (18.2)	63 (1.5)	
Smoking status (<i>n</i> = 7013)				<.0001
Current smoker	371 (5.3)	213 (7.9)	158 (3.7)	
Former smoker	2301 (32.8)	1659 (61.8)	642 (14.8)	
Nonsmoker	4341 (61.9)	812 (30.3)	3529 (81.5)	
Factors related to health				
Incident dementia	792 (11.3)	273 (10.2)	519 (12.0)	.02
<i>APOE</i> ε4 carrier	1391 (19.8)	562 (20.9)	829 (19.1)	.07
Body mass index				<.0001
Underweight (<18.5)	181 (2.6)	22 (0.8)	159 (3.7)	
Normal (18.5–25)	3162 (45.1)	1005 (37.4)	2157 (49.8)	
Overweight (25–30)	2735 (39.0)	1310 (48.8)	1425 (32.9)	
Obese (>30)	938 (13.4)	348 (13.0)	590 (13.6)	
Diabetes	649 (9.3)	344 (12.8)	305 (7.0)	<.0001
History of CVD	627 (8.9)	407 (15.2)	220 (5.1)	<.0001
Hypertension [‡] (<i>n</i> = 6864)	2889 (42.1)	1240 (47.0)	1649 (39.1)	<.0001
Hypercholesterolemia [§] (<i>n</i> = 7007)	3989 (56.9)	1232 (45.9)	2757 (63.8)	<.0001
Depressive syndrome (<i>n</i> = 6931)	893 (12.7)	303 (11.3)	590 (13.6)	.01

Abbreviations: CVD, cardiovascular diseases; IADL, Instrumental Activities of Daily Living.

*Wilcoxon test for age, chi-square test for other variables.

[†]Mean (SD).

[‡]Hypertension: systolic blood pressure >140 mm Hg, diastolic blood pressure >90 mm Hg, or antihypertensive drug intake.

[§]Hypercholesterolemia: fasting total cholesterol >6.2 mmol/L or lipid-lowering drug intake.

older ($P = .02$), and of unemployed people ($P = .08$). Additional sex-stratified multivariate analyses are presented in Fig. 3 for the risk of all-type dementia and of AD.

3.5. Sex, living environment, and dementia

When testing the association between the risk of incident dementia and the 3C deprivation score, the trend observed in both sexes was confirmed only in women ($P = .0004$). The percentage of incident dementia was lower (10.3%) in the least deprived neighborhoods (T1), 11.0% in the intermediate (T2), and 14.6% in the most deprived neighborhoods (T3). HR was significantly different only for the most disadvantaged neighborhoods, even after adjustment (adjusted HR = 1.29, 95% CI 1.00–1.67). Moreover, women had greater risk of dementia when they lived in neighborhoods

with high proportion (>58.6%) than with low proportion (<44.2%) of tenant occupancy. This association remained significant when adjusting for individual SES and health status variables (adjusted HR = 1.31, 95% CI 1.03–1.65). Women residing in neighborhoods with high unemployment rates (>14.6%) also had a higher risk of dementia than those living in low unemployment rate areas (<10.3%) (adjusted HR = 1.36, 95% CI 1.06–1.75). Conversely, living in a neighborhood with higher proportion of subjects older than 60 years was associated with decreased risk of dementia in women. This association remained significant after adjustment (T2: adjusted HR = 0.77, 95% CI = 0.62–0.96; T3: adjusted HR = 0.79, 95% CI 0.64–0.97).

These results were confirmed for AD (Fig. 3). Women had a higher risk of AD when residing in the most disadvantaged neighborhoods (T3: adjusted HR = 1.42, 95% CI

Table 2
Associations between individual characteristics at baseline and risk of dementia onset, survival analysis (marginal Cox model)

Individual characteristics	All-type dementia (N = 792)		Univariate		Multivariate [†]	
	n (%)	P*	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Level of education		<.0001				
Primary	275 (16.4)		1	—	1	—
Secondary or higher	517 (9.7)		0.57 (0.49–0.67)	<.0001	0.70 (0.60–0.82)	<.0001
Income		<.0001				
<2287€	594 (12.6)		1	—	1	—
≥2287€	198 (8.6)		0.72 (0.62–0.84)	<.0001	0.88 (0.73–1.05)	.16
Former occupation		<.0001				
White collar worker	601 (10.4)		1	—	1	—
Blue collar worker	191 (15.2)		1.64 (1.39–1.94)	<.0001	1.23 (1.01–1.49)	.04
Living alone (n = 6999)		.0002				
No	449 (10.2)		1	—	1	—
Yes	341 (13.2)		1.03 (0.91–1.17)	.66	0.93 (0.80–1.08)	.35

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IADL, Instrumental Activities of Daily Living.

*Chi-square test.

[†]Model adjusted for sex, study center, educational level, income, occupational category, *APOE* ε4 carrier status, diabetes, history of cardiovascular diseases, depressive symptoms, and disability (IADL).

1.09–1.85), or with high proportion of tenant occupancy (T3: adjusted HR = 1.48, 95% CI 1.16–1.88), or unemployment rate (adjusted HR = 1.47, 95% CI 1.11–1.94). They had a lower risk of AD when living in areas with the highest proportion of elderly people (≥60 years of age) (T2: adjusted HR = 0.78, 95% CI 0.62–0.98; T3: adjusted HR = 0.76, 95% CI 0.60–0.96). No association with any NSES component was evidenced in men for all-type dementia and for AD (Fig. 3).

4. Discussion

To our knowledge, this is the first report showing the sex-related association between NSES and incident dementia risk. Specifically, the risk of dementia is higher among women living in areas with the highest deprivation score or in neighborhoods with the highest unemployment rate and proportion of tenant occupancy. Conversely, the risk was reduced among women living in neighborhoods with a high proportion of people older than 60 years. These findings indicate that contextual risk factors are significantly associated with dementia/AD incidence only in women. Controlling for individual SES and health status only slightly changed the results. The only published contextual study on prevalent dementia did not find any socioeconomic environmental effect [29]. One explanation of this discrepancy is that results were not analyzed according to the participants' sex.

According to Stafford and Marmot, a disadvantaged socioeconomic status, at the individual level but also at the neighborhood level, increases the risk of poor general and mental health [30]. A favorable environment could associate the best living conditions, greater density of recreational resources (recreation centers, parks, walking paths, healthy food stores), and social and cultural resources (libraries, bookstores, community centers, social clubs) [8–15] and

therefore promote protective health behaviors (e.g., exercise) and facilitate cognitive stimulation (e.g., social interactions and cognitive activities, such as reading and game practice). These latter factors are negatively associated with the risk of dementia at the individual level [28]. Conversely, people living in deprived neighborhoods are more exposed to health risks due to the lower availability of such resources (less cognitive stimulation) and higher presence of environmental stressors [7]. Deprived neighborhoods have been associated also with individual depression [31], a risk factor of dementia. Pollution, which might increase the risk of dementia [32], also could be higher in disadvantaged environments, and neighborhood social stressors amplify the association between air pollution and cognitive function [33]. Disadvantaged areas could also be noisier and this might favor sleep troubles that could increase the risk of cognitive decline [34].

The association between proportion of people aged 60 years or older and reduced risk of incident dementia is in agreement with a recent study showing that living in a neighborhood with a higher percentage of older people (≥65 years) is related to better individual cognition at baseline [35]. This is in accordance with the hypothesis that living in these neighborhoods may be more suitable for older people (responsive services, better social interactions...) [36,37].

We can hypothesize that risk factors of cognitive decline may contribute more to the dementia risk in women than in men [38]. For example, *APOE* ε4 has a stronger effect in women [39]. Moreover, lower education levels and occupational attainment are more common in women [40]. In addition, women seem to be more vulnerable and react differently to their environment. For instance, the insecurity stress affects more women than men and influences their physical activity level also [41]. Older women also are less mobile than men: they were less likely to work and to drive

Table 3
Associations between neighborhood characteristics at baseline and risk of dementia onset, survival analysis (marginal Cox model)

Neighborhood characteristics	All-type dementia (N = 792)		Univariate	
	n (%)	P*	HR (95% CI)	P
3C deprivation score				
T1 (<-0.94)	239 (10.3)	.006	1	—
T2 (-0.94 to 0.28)	255 (10.8)		0.99 (0.82-1.21)	.94
T3 (>0.28)	298 (12.8)		1.15 (0.93-1.42)	.21
Proportion of residents without secondary education				
T1 (<40.3)	271 (11.8)	.38	1	—
T2 (40.3 to 54.6)	224 (9.5)		0.88 (0.73-1.06)	.19
T3 (>54.6)	297 (12.6)		1.18 (0.99-1.41)	.06
Gini index				
T1 (<0.31)	240 (10.2)	.08	1	—
T2 (0.31 to 0.35)	276 (11.8)		1.07 (0.87-1.32)	.53
T3 (>0.35)	276 (11.9)		1.00 (0.79-1.24)	.96
Proportion of tenants				
T1 (<44.2)	235 (10.2)	.003	1	—
T2 (44.2 to 58.6)	254 (10.8)		1.00 (0.81-1.24)	.98
T3 (>58.6)	303 (12.9)		1.15 (0.93-1.41)	.19
Unemployment rate				
T1 (<10.3)	220 (9.3)	.0004	1	—
T2 (10.3 to 14.6)	280 (12.0)		1.21 (1.00-1.47)	.05
T3 (>14.6)	292 (12.6)		1.24 (1.03-1.48)	.02
Proportion of blue collar workers				
T1 (<13.6)	267 (11.1)	.23	1	—
T2 (13.6 to 20.8)	239 (10.5)		0.99 (0.84-1.18)	.94
T3 (>20.8)	286 (12.2)		1.22 (1.01-1.47)	.04
Proportion of households without a car				
T1 (<21.2)	232 (9.9)	.02	1	—
T2 (21.1 to 29.0)	278 (12.0)		1.19 (0.98-1.46)	.08
T3 (>29.0)	282 (12.0)		1.11 (0.90-1.37)	.33
Proportion of single parents				
T1 (<11.9)	254 (10.8)	.49	1	—
T2 (11.9 to 16.5)	270 (11.7)		1.03 (0.85-1.26)	.74
T3 (>16.5)	268 (11.4)		0.98 (0.79-1.21)	.83
Settlement index				
T1 (<0.01)	240 (10.3)	.28	1	—
T2 (0.01 to 0.02)	292 (12.2)		1.15 (0.94-1.40)	.18
T3 (>0.02)	260 (11.3)		1.05 (0.87-1.27)	.59
Median household net taxable income				
T1 (<15,487)	291 (12.6)	.02	1	—
T2 (15,487 to 18,091)	256 (11.0)		0.91 (0.75-1.11)	.37
T3 (>18,091)	244 (10.3)		0.82 (0.70-0.98)	.02
Proportion of people aged 60 years or older				
T1 (<20.0)	296 (12.6)	.20	1	—
T2 (20.0 to 24.7)	232 (9.9)		0.80 (0.66-0.96)	.02
T3 (>24.7)	264 (11.4)		0.88 (0.73-1.07)	.20

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

*P for trend.

a car between 1950 and 1980 [42]. Consequently, women focus most of their activities in their neighborhood of residence, the characteristics of which may affect them more. Indeed, some authors suggest a greater vulnerability to the neighborhood characteristics, especially deprivation, in people with a limited activity space [31].

Even if individual risk factors differ according to sex, none of them explain differences between men and women. Our main results are only slightly modified when controlling for major dementia risk factors in the models. The mecha-

nisms behind the greater influence of socioeconomic environment in women need further exploration. It remains unclear whether it is due to biological (sex) or sociocultural (gender) differences.

The main strengths of the present study include the longitudinal design, large population-based sample, active screening of dementia cases confirmed by an independent expert committee, and adjustment for major individual SES variables and previously identified health factors. Even if we carefully selected confounding factors included in the models, we cannot exclude possible overadjustment. The sample size also allowed the study of effect modifiers by strata. Our results were confirmed by analyzing various aspects of deprivation (indicators of neighborhood composition and deprivation score), and we found similar results for dementia and AD.

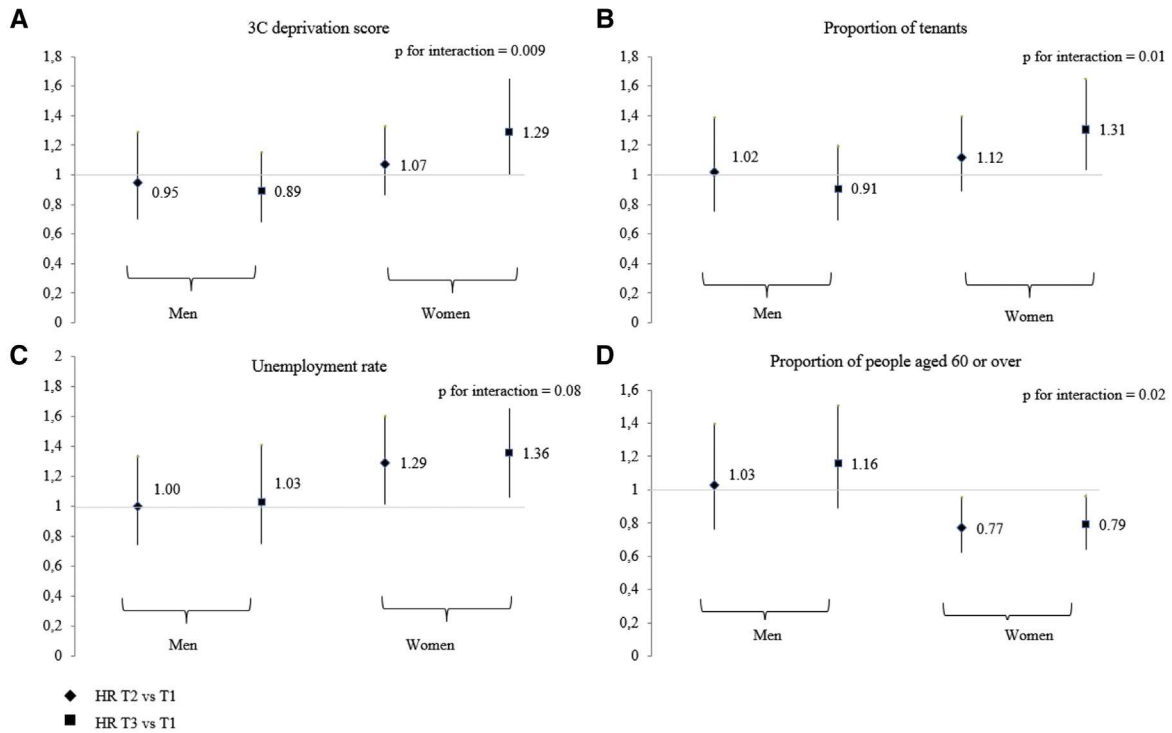
Some limitations should also be noted. The analysis focused on three French urban areas. Therefore, generalization across all France or to different countries is questionable. Furthermore, the characteristics of the individuals not included in the present study were different compared with those of the subjects included in the analyses. Specifically, they lived more frequently in disadvantaged neighborhoods and had poorer health status. Other dimensions of the neighborhood's social environment could also be important, such as safety, built environment, walkability, and subjective poverty; however, data on these factors were not collected or available at baseline, and this restriction limits the interpretation and discussion of the results. At the individual level, we did not have a good indicator of social contact or isolation; we therefore used living alone (yes/no) as a proxy, which was not associated with the risk of dementia.

In conclusion, this study highlights the importance of examining cross-level interactions. A deprived neighborhood is detrimental for cognitive aging only among women, independently of their individual characteristics. If confirmed in different population, this specificity should be taken into account by future public policies.

Acknowledgments

The 3C study was conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen-Bordeaux II University, and the Sanofi-Synthelabo Company. The Fondation pour la Recherche Médicale supported the preparation and initiation of the study. The 3C study was also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Conseils Régionaux of Aquitaine, Languedoc-Roussillon and Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Programme "Cohortes et collections de données biologiques," Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, Institut de la longévité, Conseil Général de la Côte d'Or, Agence Nationale de la Recherche ANR PNRA 2006 and Longvie 2007, and Fonds de coopération scientifique Alzheimer (FCS 2009-2012).

All-type dementia (n=792/7016)



AD (n=544/6768)

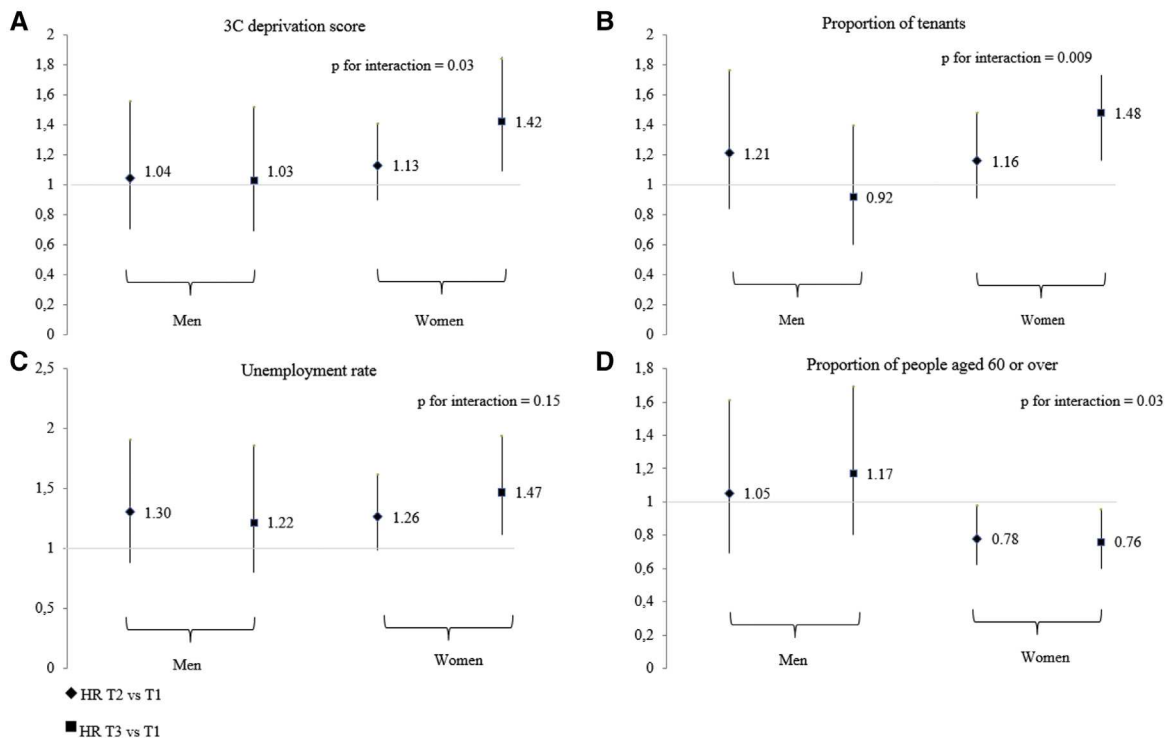


Fig. 3. Association between the neighborhood composition indicators and risk of all-type dementia and Alzheimer's disease (AD), according to sex: survival analysis (marginal Cox model, adjusted model*). *Model adjusted for study center, educational level, income, occupational category, APOE ε4 carrier status, diabetes, history of cardiovascular disease, depressive symptoms, and disability (IADL). Abbreviations: HR, hazard ratio; IADL, Instrumental Activities of Daily Living.

This work was supported by Agence Nationale de la Recherche ANR PNR 2006 (ANR/DEDD/PNRA/PROJ/200206-01-01) and Longvie 2007 (LVIE-003-01).

Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.015>.

RESEARCH IN CONTEXT

1. Systematic review: We identified original publications using traditional databases (e.g., PubMed). The neighborhood socioeconomic level is related to the overall cognitive functioning of elderly people, after controlling for individual features, and influences cognitive decline. We did not find any study on neighborhood type and incident dementia or on a possible gender effect.
2. Interpretation: Our findings suggest that sex modifies the association between neighborhood socioeconomic status and dementia incidence in older adults and that health status or individual socioeconomic status variables do not modify the effect of these contextual features. Our findings indicate that a deprived neighborhood may be more detrimental to the brain health of women.
3. Future directions: This sex or gender \times environment interaction needs further investigations, but it already offers the opportunity to develop and better assess new approaches for dementia prevention. As changing individual behaviors is difficult, modifying the environment after identification of specific targets could be another option to promote successful aging.

References

- [1] Tost H, Champagne FA, Meyer-Lindenberg A. Environmental influence in the brain, human welfare and mental health. *Nat Neurosci* 2015;18:1421–31.
- [2] Wu YT, Prina AM, Brayne C. The association between community environment and cognitive function: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:351–62.
- [3] Wight RG, Aneshensel CS, Miller-Martinez D, Botticello AL, Cummings JR, Karlamangla AS, et al. Urban neighborhood context, educational attainment, and cognitive function among older adults. *Am J Epidemiol* 2006;163:1071–8.
- [4] Basta NE, Matthews FE, Chatfield MD, Brayne C. Community-level socio-economic status and cognitive and functional impairment in the older population. *Eur J Public Health* 2008;18:48–54.
- [5] Wee LE, Yeo WX, Yang GR, Hannan N, Lim K, Chua C, et al. Individual and area level socioeconomic status and its association with cognitive function and cognitive impairment (low MMSE) among community-dwelling elderly in Singapore. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;2:529–42.
- [6] Sisco SM, Marsiske M. Neighborhood influences on late life cognition in the ACTIVE Study. *J Aging Res* 2012;2012:435826.
- [7] Sheffield KM, Peek MK. Neighborhood context and cognitive decline in older Mexican Americans: results from the Hispanic Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Epidemiol* 2009;169:1092–101.
- [8] Wen M, Gu D. The effects of childhood, adult, and community socioeconomic conditions on health and mortality among older adults in China. *Demography* 2011;48:153–81.
- [9] Aneshensel CS, Ko MJ, Chodosh J, Wight RG. The urban neighborhood and cognitive functioning in late middle age. *J Health Soc Behav* 2011;52:163–79.
- [10] Espino DV, Lichtenstein MJ, Palmer RF, Hazuda HP. Ethnic differences in mini-mental state examination (MMSE) scores: where you live makes a difference. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:538–48.
- [11] Deeg DJH, Thomése GCF. Discrepancies between personal income and neighbourhood status: effects on physical and mental health. *Eur J Ageing* 2005;2:98–108.
- [12] Boardman JD, Barnes LL, Wilson RS, Evans DA, Mendes de Leon CF. Social disorder, APOE-E4 genotype, and change in cognitive function among older adults living in Chicago. *Soc Sci Med* 2012;74:1584–90.
- [13] Lee BK, Glass TA, James BD, Bandeen-Roche K, Schwartz BS. Neighborhood psychosocial environment, apolipoprotein E genotype, and cognitive function in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:314–21.
- [14] Cassarino M, Setti A. Environment as ‘Brain Training’: A review of geographical and physical environmental influences on cognitive ageing. *Ageing Res Rev* 2015;23:167–82.
- [15] Rosso AL, Flatt JD, Carlson MC, Lovasi GS, Rosano C, Brown AF, et al. Neighborhood socioeconomic status and cognitive function in late life. *Am J Epidemiol* 2016;183:1088–97.
- [16] Stafford M, Cummins S, Macintyre S, Ellaway A, Marmot M. Gender differences in the associations between health and neighbourhood environment. *Soc Sci Med* 2005;60:1681–92.
- [17] Matheson FI, White HL, Moineddin R, Dunn JR, Glazier RH. Neighbourhood chronic stress and gender inequalities in hypertension among Canadian adults: a multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:705–13.
- [18] Besser LM, McDonald NC, Song Y, Kukull WA, Rodriguez DA. Neighborhood environment and cognition in older adults: a systematic review. *Am J Prev Med* 2017;53:241–51.
- [19] 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22:316–25.
- [20] Grimaud O, Lapostolle A, Berr C, Helmer C, Dufouil C, Kihal W, et al. Gender differences in the association between socioeconomic status and subclinical atherosclerosis. *PLoS One* 2013;8:e80195.
- [21] Carstairs V, Morris R. Deprivation: explaining differences in mortality between Scotland and England and Wales. *BMJ* 1989;299:886–9.
- [22] Townsend P. Deprivation. *J Soc Policy* 1987;16:125–46.
- [23] Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997–2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009;9:33.
- [24] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- [25] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer’s Disease. *Neurology* 1984;34:939–44.
- [26] Fuhrer R, Rouillon F. La version française de l’échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l’échelle d’autoévaluation. *Psychiatr Psychobiol* 1989;4:163–6.

- [27] Thiébaud ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med* 2004; 23:3803–20.
- [28] Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med* 2010;153:182–93.
- [29] Wu YT, Prina AM, Jones AP, Barnes LE, Matthews FE, Brayne C, et al. Community environment, cognitive impairment and dementia in later life: results from the Cognitive Function and Ageing Study. *Age Ageing* 2015;44:1005–11.
- [30] Stafford M, Marmot M. Neighbourhood deprivation and health: does it affect us all equally? *Int J Epidemiol* 2003;32:357–66.
- [31] Vallée J, Cadot E, Roustit C, Parizot I, Chauvin P. The role of daily mobility in mental health inequalities: the interactive influence of activity space and neighbourhood of residence on depression. *Soc Sci Med* 2011;73:1133–44.
- [32] 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;389:718–26.
- [33] Ailshire J, Karraker A, Clarke P. Neighborhood social stressors, fine particulate matter air pollution, and cognitive function among older U.S. adults. *Soc Sci Med* 2017;172:56–63.
- [34] Spira AP, Chen-Edinboro LP, Wu MN, Yaffe K. Impact of sleep on the risk of cognitive decline and dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2014; 27:478–83.
- [35] Friedman EM, Shih RA, Slaughter ME, Weden MM, Cagney KA. Neighborhood age structure and cognitive function in a nationally-representative sample of older adults in the U.S. *Soc Sci Med* 2016; 174:149–58.
- [36] Bennett DA, Schneider JA, Tang Y, Arnold SE, Wilson RS. The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 2006;5:406–12.
- [37] Barnes LL, Mendes de Leon CF, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA. Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. *Neurology* 2004;63:2322–6.
- [38] Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol* 2014;6:37–48.
- [39] Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2014;75:563–73.
- [40] Afssa C, Buffeteau S. L'activité féminine en France: quelles évolutions récentes, quelles tendances pour l'avenir? *Econ Stat* 2006;398:85–97.
- [41] Garcia Bengoechea E, Spence JC, McGannon KR. Gender differences in perceived environmental correlates of physical activity. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2005;2:12.
- [42] Dalen HM, Halvorsen B. Gender Differences in Environmental Related Behaviour. Report n°38. Oslo: Statistics Norway; 2011. p. 83.

Did you know?

You can track the impact of your article with citation alerts that let you know when your article (or any article you'd like to track) has been cited by another *Elsevier*-published journal.

Visit www.alzheimersanddementia.org today!

Supplementary Table: Presentation of the socioeconomic dimensions used in the construction of the various indices

Socioeconomic dimensions	Townsend	Carstairs	3C deprivation score
Unemployment	*	*	*
Households without a car	*	*	*
Settlement index	*	*	*
Housing occupancy status (owner/tenant)	*		*
Single parents			*
Blue collar workers		*	
Income			*

I.A.3 Discussion

À notre connaissance, il s'agit de la première étude à mettre en évidence (i) une association entre le niveau de défavorisation du lieu de résidence et le risque de démence, et (ii) un effet modificateur du sexe dans cette association. Le risque de démence était plus élevé chez les femmes résidant dans des quartiers où le score de défavorisation était le plus élevé ou dans les quartiers où le taux de chômage et la proportion de locataires étaient les plus élevés. Inversement, le risque de démence était réduit chez les femmes vivant dans des quartiers où la proportion de personnes âgées de plus de 60 ans était élevée. Chez les hommes, ces associations n'ont pas été retrouvées. Ces résultats mettent en évidence que les caractéristiques socioéconomiques du quartier de résidence sont associés significativement à l'incidence de la démence et de la MA chez les femmes. Le score que nous avons construit dans cette population âgée a la particularité d'inclure d'autres variables que les scores « classiques » Townsend et Carstairs (supplementary table de l'article), en particulier le revenu moyen mais aussi la proportion de familles monoparentales.

Depuis cette publication, deux études ont été publiées sur le lien entre les caractéristiques socioéconomiques du lieu de vie et le risque de démence avec des résultats peu convaincants (79,80). Ouvrard et al., dans l'étude française PAQUID (n=3 431, suivis pendant 25 ans), montraient que le risque de démence n'était pas augmenté pour les participants qui vivaient dans les environnements les plus défavorisés (79). Cadar et al., en Angleterre (n=6 220, suivis pendant 12 ans), constataient que le risque de démence était plus élevé pour les participants habitant dans les quartiers les moins riches, indépendamment des caractéristiques individuelles (HR = 1.68, IC 95% [1.05-2.86]). Cependant, aucune association n'a été trouvée entre l'indice de défavorisation et le risque de démence après ajustement sur les caractéristiques individuelles (80). Aucune de ces deux études n'apporte d'élément complémentaire sur des résultats selon le genre.

Même si les facteurs de risque individuels peuvent différer selon le sexe, aucun d'entre eux n'explique les différences entre les hommes et les femmes. Nos principaux résultats ne sont que légèrement modifiés après ajustement sur les principaux facteurs de risque de démence. Les mécanismes à l'origine de l'influence de l'environnement socioéconomique sur les femmes peuvent être due à des différences biologiques (sexe) ou socioculturelles (genre), ou être dépendante de l'âge et de la structure de la cohorte, et doivent donc faire l'objet de futures recherches.

Au total, le risque de démence était plus élevé chez les femmes qui vivaient dans les quartiers les plus défavorisés. Une des hypothèses avancée pour expliquer cette association chez les femmes est qu'elles passeraient plus de temps quotidiennement dans leur quartier de résidence, elles seraient moins mobiles et donc plus vulnérables aux nuisances ou au contraire aux avantages de leur quartier de résidence. En effet, certains auteurs suggèrent une plus grande vulnérabilité aux caractéristiques du quartier pour les personnes ayant un espace de vie limité (195).

Cette hypothèse nous a amené à étudier une autre caractéristique individuelle qui pourrait modifier la relation entre le niveau socioéconomique du quartier et la démence: l'*activity space*.

I.A.4 Introduction

L'*activity space*, que nous pouvons traduire en français par espace de vie, est une notion très étudiée en géographie mais encore peu en épidémiologie. L'espace de vie est défini comme étant "La portion d'espace où l'individu effectue ses activités, cette notion englobe non seulement les lieux de passage et de séjour, mais également tous les autres lieux avec lesquels l'individu est en rapport"(196). En d'autres termes, c'est une mesure de la mobilité quotidienne reflétant l'espace dans lequel une personne se déplace sur une période de temps donnée (197). La prise en compte de la mobilité quotidienne, lorsqu'on étudie l'influence des caractéristiques du lieu de vie sur la santé, permet de mieux « refléter » l'exposition individuelle au milieu de vie (198,199) Les gens entrent et sortent de leur quartier résidentiel dans le cadre de leurs activités quotidiennes et peuvent rencontrer différents types et niveaux de ressources (200). A l'heure actuelle, aucune étude ne s'est intéressée au rôle de la mobilité quotidienne dans la relation entre caractéristiques socioéconomiques du quartier et cognition.

Nous faisons l'hypothèse que la mobilité quotidienne peut influencer l'accès aux ressources contextuelles et l'exposition aux caractéristiques de l'environnement de vie (195,198). L'objectif était donc d'examiner si la mobilité quotidienne modifie la relation entre les caractéristiques du milieu de vie et le risque de démence, dans une population âgée.

Les résultats de cette étude ont été publiés dans *BMC Geriatrics* en 2019 (201).


I.A.5 Article: *Influence of activity space on the association between neighborhood characteristics and dementia risk: results from the 3-City study cohort*

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Influence of activity space on the association between neighborhood characteristics and dementia risk: results from the 3-City study cohort

Noémie Letellier^{1*} , Isabelle Carrière¹, Laure-Anne Gutierrez¹, Audrey Gabelle^{1,2}, Jean-François Dartigues^{3,4}, Carole Dufouil^{4,5}, Catherine Helmer⁶, Emmanuelle Cadot⁷ and Claudine Berr^{1,2}

Abstract

Background: Socioeconomic level of residential environment was found to influence cognitive performance. However, individuals from the same place of residence may be affected differently. We aim to investigate for the first time the influence of individual activity space on the association between neighborhood socioeconomic status (NSES) and the risk of dementia.

Methods: In the frame of the Three-City cohort, a French population-based study, we followed longitudinally (12 years) 7009 participants aged over 65. The activity space (i.e., the spatial area through which a person moves daily) was defined using two questions from Lawton's Instrumental Activities of Daily Living scale ("Goes shopping independently", "Travels alone"), and one question about mobility restriction. The survival analysis was performed using a Cox marginal model that takes into account intra-neighborhood correlations and includes a large number of potential confounders.

Results: Among people with a limited activity space ($n = 772$, 11%), risk of dementia is increased in subjects living in a deprived area (characterized by high GINI index or low median income) compared to those living in more favored.

Conclusion: This study shows that the individual activity space modifies the association between NSES and the risk of dementia providing a more complete picture of residential inequalities. If confirmed in different populations, these findings suggest that people with limited activity space and living in a deprived neighborhood are particularly at risk and should be targeted for prevention.

Keywords: Cognitive aging, Social health inequalities, Living environment, Deprivation, Life-space mobility

Background

Social inequalities in health can be determined by place of residence [1, 2]. Recent studies suggested that the living environment might influence cognitive aging [3–8] and the risk of dementia [9, 10]. However, some individual characteristics could modify the impact of neighborhood characteristics on cognition [11], such as ethnicity

[12, 13] or social class [14]. For instance, we showed that the risk of dementia is increased only in women living in the most deprived neighborhoods [9]. Such effect of contextual risk factors on dementia incidence only in women might be related by their greater propensity to perform their activities in their neighborhood of residence. Indeed, women of this generation are less likely to work and to have a driving license, and live more often alone.

In order to explore this assumption, we defined the construct of activity space. Activity space has been defined as "the subset of all locations within which an

* Correspondence: noemie.letellier@inserm.fr

¹INSERM, University Montpellier, Neuropsychiatry: Epidemiological and Clinical Research, Montpellier, France

Full list of author information is available at the end of the article



individual has direct contact as a result of his or her day-to-day activities” [15]. It is a measure of daily mobility, and reflects the spatial area through which a person moves over a specific time period [16]. Activity space may better reflect the individual exposure to the living environment because it captures the spatial range of daily experience [17, 18]. People move in and out of their residential neighborhood in the course of their daily activities, and may encounter different types and levels of resources [19]. Whether the activity space could modulate the neighborhood influence on cognition is still unknown.

Based on the hypothesis that the activity space might contribute to inequalities in the contextual exposure to deprivation and resource access [17, 20], we investigated whether activity space modifies the relation between living environment and dementia risk in a cohort of community-living older people.

Methods

Study population

Data were analyzed in 2018 from the Three-City Study (3C), a longitudinal community-living cohort of people aged 65 years and over included from the electoral rolls of three French cities (Bordeaux, Dijon, and Montpellier) between 1999 and 2001. The 3C study main objective [21] was to assess the risk of dementia and cognitive impairment related to vascular factors.

Among the 9294 participants, we selected those with identifiable geographical area of residence and data on environmental exposure, and we restricted the analyses to geographical areas where at least five participants were living ($n = 8457$). We also excluded 213 subjects with prevalent dementia, 816 without follow-up, and 419 subjects with missing data for individual covariates. Finally, we included 7009 individuals in the analysis.

Each participant signed an informed consent. The study protocol was approved by the Ethics Committees of the Hospital of Kremlin-Bicêtre and Sud-Méditerranée III.

Activity space

We created the activity space proxy on an empirical basis and expert advice, using three questions included in the 3C protocol. This proxy indicated the degree of mobility within the living space. The first two questions were from the Lawton’s Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scale (“Goes shopping independently” and “Travels alone using different means of transport”) [22]. The last one (“Do you have trouble moving?”) was from the mobility scale and had four possible answers (“Confined to bed or chair”; “Confined at home”; “Confined to the neighborhood”, and “No restriction”).

We considered individuals as having a limited activity space when they needed help to go shopping, or were

unable to move without being accompanied, or were confined at home or to their neighborhood; otherwise, we classified them as having an unlimited activity space.

Neighborhood socio-economic status (NSES)

Based on geocoding of postal addresses of participants, we matched them to their IRIS neighborhood of residence [9, 23]. IRIS is the smallest and most detailed census aggregation level employed by the French National Institute of Statistics and Economic Studies to disseminate information (i.e., “Ilots Regroupés pour l’Information Statistique”, IRIS).

We used data from the 1999 census and the 2001 “household tax income” to evaluate the NSES at baseline. The NSES is generally regarded as the combination of socioeconomic variables at the individual or household level, and is often assessed using a poverty index. We previously defined a 3C deprivation score [9] by Principal Component Analysis. The 3C deprivation score was characterized by a positive score and high weight for the following components: proportion of households without a car, of tenants and single parents, Gini index (an indicator of income inequality), unemployment rate, and settlement index; and a negative score for the tax household income. The IRIS neighborhood position on this axis defines its degree of deprivation. We categorized the 3C deprivation score in tertiles (T1, T2 and T3; from the least to the most deprived neighborhood) [9].

Diagnosis of dementia

First, at baseline and each follow-up, the evaluation of neuropsychological tests (Mini-Mental State 130 Examination (MMSE), the Isaacs Set Test, and the Benton Visual Retention Test) is performed by trained psychologist. Participants underwent dementia screening with neuropsychological exams during the 12-year follow-up of the 3C study. As detailed previously [9], diagnosis of dementia was assessed through two- (all subjects examined by a neurologist) or three- (selection of subject according to neuropsychological battery results) step procedure according to the center and time of exam. The final step was the case review by an independent committee of neurologists to obtain a consensus on the diagnosis according to the DSM-IV criteria [24]. For the analyses, we considered all incident cases of all-cause dementia over the 12-year follow-up period.

Other variables

We evaluated the individual socio-economic status (SES) using the following variables: sex, age, study center, level of education (primary, secondary and higher), monthly household income ($\geq 2287\text{€}$ and $< 2287\text{€}$) and former occupational category (blue collars: workers, farmers, artisans; and white collars). We also considered behavior

variables and vascular risk factors as potential confounders: alcohol consumption (non-consumer; 1–36 g/day; > 36 g/day), smoking status (current smoker; former smoker; non-smoker), body mass index (BMI) categories (underweight: BMI < 18.5 kg/m²; normal: 18.5 ≤ BMI < 25 kg/m²; overweight: 25 ≤ BMI < 30 kg/m²; obesity: BMI ≥ 30 kg/m²), diabetes (antidiabetic treatment, or glycemia > 7.0 mmol/L, or diabetes history), hypertension (systolic blood pressure > 140 mmHg or diastolic blood pressure > 90 mmHg, or antihypertensive drug intake), hypercholesterolemia (fasting total cholesterol > 6.2 mmol/L, or lipid-lowering drug intake), and APOEε4 carrier (defined as the presence of at least one ε4 allele). We also included self-reported history of cardiovascular diseases (CVD) (including stroke, angina pectoris, myocardial infarction and cardiac and vascular surgery), depressive symptoms (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale score ≥ 17 for men and ≥ 23 for women, or too depressed to respond), and IADL limitations defined using the three questions of the Lawton scale shared by both sexes and not included in the activity space proxy: ability to use the phone, responsibility for taking medications and ability to manage the budget (IADL «budget, medication, phone»).

To investigate social isolation, we recorded whether the person lived alone (yes/no), and used a social network index (SNI) for the sensitivity analyses. The 3C SNI was inspired by the Berkman-Syme Social Network Index [25], and was available only for the Montpellier and Dijon centers (5083 participants). This is a composite measure of three types of social connections: marital status (no: 0; yes: 1), sociability/contacts with close friends and relatives (never or sometimes: 0; regularly or often: 1), and participation in organization(s)/club(s) (never or almost never: 0; all other options: 1). Based on the total SNI score, we defined a person as socially isolated (score = 0), moderately isolated (score = 1), moderately integrated (score = 2), and socially integrated (score = 3).

Statistical analysis

We performed longitudinal analysis to study all variables associated with the risk of dementia using a marginal Cox model with age as the time scale [26]. This model, which uses a robust sandwich variance estimator, takes into account the correlations between individuals in the same geographical area. We conducted univariate and multivariate analyses. We selected individual covariates for multivariate analysis by combining information from univariate analyses (selection of variables with $p < 0.20$) and literature [27, 28]. Therefore, for the multivariate analyses, we retained individual sociodemographic variables (sex, study center, educational level, income and occupational grade) and health status variables (APOEε4, diabetes, cardiovascular disease, depressive symptoms and

IADL «budget, medication, phone»). We tested the interactions between activity space and NSES determinants or sex. In view of our previous results [9], we decided to perform additional analyses restricted to women.

We expressed results as hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI). We used the Cochran-Armitage trend test to analyze the dose-effect, when appropriate. We used the SAS (SAS version 9.4) procedure PHREG to estimate the parameters. In a subsample analyses, we used chi-square test to evaluate the association between activity space and 3C SNI.

Results

Subjects characteristics

Among the 7009 people retained for this study (54,857 person-years (py)), 789 developed incident dementia over the 12-year follow-up period, corresponding to an annual incidence rate of 14.4/1000 py. The median age at enrollment was 73.5 years and participants had been living in the same residence for 25 years on average (SD 15). Among the 7009 participants, 62% were women, 37% lived alone, 24% had only primary education, 18% were blue collars, 13% had depressive symptoms, 38% were current smokers or former smokers, 52% were overweight or obese, 9% had diabetes and 9% had history of CVD. Among the 789 people who developed dementia, 554 had Alzheimer's dementia (68.7%).

Individual characteristics according to the activity space

Activity space was limited in 11% of participants ($n = 772$). Compared with participants with unlimited activity space, people with limited activity space were older, more often women and widowed, and frequently lived alone (Table 1). They were less likely to consume alcohol and tobacco. Conversely, underweight, diabetes, CVD history, hypertension and depression were more frequent in people with limited activity space, as well as dependency for daily activities (8.0% vs 0.8% for unlimited activity space). Dementia incidence also was higher among people with limited activity space (38.4/1000py vs 12.2/1000 py for unlimited activity space).

Activity space and dementia

In univariate models, individuals with limited activity space (to move, shopping or use public transport) were at greater risk of developing dementia (HR = 2.06, 95% CI = 1.75–2.42), compared with individuals with unlimited activity space. After adjusting for socioeconomic (sex, study center, educational level, income and occupational grade) and health characteristics (APOEε4, diabetes, cardiovascular disease, depressive symptoms and IADL «budget, medication, phone»), this risk decreased but remained significant (adjusted HR = 1.55, 95% CI = 1.31–1.84).

Table 1 Distribution of individual baseline characteristics according to activity space

Individual characteristics, N (%)	No limited activity space (n = 6237)	Limited activity space (n = 772)	p ^a
Socio-demographic and socio-economic factors			
Female	3735 (59.9)	591 (76.6)	<.0001
Age at inclusion (years) ^b	73.6 (5.1)	78.4 (6.1)	<.0001
Study center			<.0001
Bordeaux	1362 (21.8)	223 (28.9)	
Dijon	3641 (58.4)	439 (56.9)	
Montpellier	1234 (19.8)	110 (14.3)	
Familial status (n = 6988)			<.0001
Divorced or single	906 (14.6)	126 (16.3)	
Married	3737 (60.2)	346 (44.9)	
Widowed	1567 (25.2)	299 (38.8)	
Primary study	1407 (22.6)	266 (34.5)	<.0001
Income ≥2287 €	2169 (34.8)	145 (18.8)	<.0001
Blue collars	1072 (17.2)	189 (24.5)	<.0001
Living alone (n = 6992)	2217 (35.6)	372 (48.4)	<.0001
IADL « budget, medication, phone »	51 (0.8)	62 (8.0)	<.0001
Factors related to lifestyle			
Alcohol consumption (n = 6901)			
Non consumer	1148 (18.7)	254 (33.5)	<.0001
1-36 g/day	4474 (72.9)	474 (62.5)	
> 36 g/day	513 (8.4)	31 (4.1)	
Smoking status (n = 7013)			
Current smoker	342 (5.5)	29 (3.8)	<.0001
Former smoker	2112 (33.9)	186 (24.2)	
Non-smoking	3782 (60.7)	555 (72.1)	
Factors related to health			
Presence of the APOEε4	1250 (20.0)	140 (18.1)	0.21
Body mass index			<.0001
Underweight (< 18.5)	123 (2.0)	58 (7.5)	
Normal (18.5–25)	2869 (46.0)	290 (37.6)	
Overweight [25–30]	2459 (39.4)	274 (35.5)	
Obese (> 30)	786 (12.6)	150 (19.4)	
Diabetes	536 (8.6)	112 (14.5)	<.0001
History of CVD	508 (8.1)	118 (15.3)	<.0001
Hypertension ^c (n = 6858)	2499 (40.9)	386 (51.8)	<.0001
Hypercholesterolemia ^d (n = 7000)	3580 (57.5)	406 (52.7)	0.0123
Depressive syndrome (n = 6924)	697 (11.2)	193 (25.0)	<.0001
Incidence rate of dementia (/1000 py)	12.2	38.4	

^aWilcoxon test for age, chi-square test for other variables^bMEAN (SD)^cHypertension: systolic blood pressure > 140 mmHg or diastolic blood pressure > 90 mmHg or antihypertensive drug intake)^dHypercholesterolemia: fasting total cholesterol > 6.2 mmol/L or lipid-lowering drug intake

CVD, cardiovascular diseases; IADL, Instrumental Activities of Daily Living

Note: People with limited activity space = people who have need to help to go shopping, or if they are unable to move without being accompanied, or if people are confined at home or at their neighborhood

Deprived or unequal neighborhoods, activity space and dementia

Interactions between some neighborhood composition indicators and activity space were detected: 3C deprivation score ($p = 0.07$), proportion of blue-collar workers ($p = 0.14$), of households without car ($p = 0.03$), and of people aged 60 years or over ($p = 0.06$), Gini index ($p = 0.04$) and median household net taxable income ($p = 0.03$). These analyses did not highlight any interaction between activity space and sex.

These neighborhood composition indicators modulated the risk of dementia mainly when activity space was limited. Specifically, the 3C deprivation score was associated with the risk of incident dementia only in people with limited activity space. The number of incident dementia cases was lower (13.2/1000py) in the least deprived neighborhoods (T1), and progressively increased with the neighborhood deprivation (13.9/1000py in the intermediate (T2), and 16.0/1000py in the most deprived neighborhoods (T3)). In univariate analyses (with age as baseline time), the risk of dementia was significantly increased only for the most disadvantaged neighborhoods compared with the least disadvantaged (T3 HR = 1.45, 95% CI 1.01–2.06), but was no longer significant after adjustments for confounders (Table 2). Moreover, the dementia risk was higher for people who lived in neighborhoods with high proportion of car-free households (> 29.0%; T3) than for those in neighborhoods with low proportion (< 21.2%; T1), but only if their activity space was limited. This association remained significant after adjusting for individual SES and health status variables (T3 adjusted HR = 1.42, 95% CI 1.00–2.03) (Table 2). People with limited activity space and residing in neighborhoods with high Gini index, where income inequalities were higher, also had a higher risk of dementia (T3 adjusted HR = 1.60, 95% CI 1.04–2.45) (Table 2). Compared with those living in a neighborhood where the proportion of blue-collar workers was lower than 13.6% (T1), living in a neighborhood with a high proportion of blue-collar workers (> 20.8%; T3) also was associated with a higher risk of dementia only for individuals with limited activity space (T3 HR = 1.38, 95% CI = 1.00–1.90). After adjustment for individual characteristics, this association was no longer significant (T3 adjusted HR = 1.19, 95% CI 0.85–1.67) (Table 2).

Advantaged neighborhoods, activity space and dementia

The risk of dementia was decreased for people with a limited activity space only when they lived in quite wealthy neighborhoods, where the median household net taxable income per consumption unit was higher than 15,500 € (T2 HR = 0.68, 95% CI 0.49–0.94; T3 HR = 0.64, 95% CI 0.46–0.90), even after adjustment (T2 adjusted HR = 0.67, 95% CI = 0.48–0.94; T3 adjusted HR

= 0.68, 95% CI = 0.46–1.00) (Table 3). The risk of dementia for individuals with limited activity was reduced also when they lived in a neighborhood with higher proportion of people over 60 years (T2 adjusted HR = 0.65, 95% CI = 0.47–0.91; T3 adjusted HR = 0.71, 95% CI = 0.51–0.99) (Table 3).

Complementary analyses

When we restricted these analyses to women only, we did not find the negative effect of disadvantaged neighborhoods for the limited activity space group (T3 3C deprivation score HR = 1.49, 95% CI = 0.96–2.30) (Table 5). Conversely, we confirmed the protective effect of advantaged neighborhood characteristics (median income and proportion of people aged 60 years or over) in the case of limited activity space (T3 HR = 0.61, 95% CI = 0.41–0.89; and T3 adjusted HR = 0.68, 95% CI = 0.48–0.96, respectively) (Table 6).

Other complementary analyses on a subsample with available data (participants from Montpellier and Dijon) showed that the activity space was associated with the 3C SNI (Table 4). Specifically, people with limited activity space were more socially isolated (10.8% vs 5.2%, $p < 0.0001$). The influence of the activity space on social isolation remained significant after adjustment for physical activity.

Discussion

The results of our study suggests that the individual activity space, a concept that reflects the local areas within which people move in the course of their daily activities [29], influences vulnerability to the neighborhood environment. Specifically, in our cohort of people older than 65 years of age, the risk of dementia was higher among those living in deprived neighborhood only if their activity space was limited. On the other hand, an advantaged neighborhood was associated with a lower risk of dementia only for people with limited activity space, and individual characteristics only slightly changed this effect.

People with a limited activity space are more exposed to risk factors of cognitive decline, such as depressive symptoms [30] or poorer physical activity [31]. In our study, the health status and individual socioeconomic variables reduced the strength of the association between contextual features and dementia risk. However, this association remained significant for several NSES indicators, suggesting that such risk is not fully explained by socioeconomic individual factors and medical problems.

To our knowledge, three previous studies found that greater activity space is associated with reduced cognitive decline, but none examined its influence on the risk of dementia [32–34]. It is not fully understood how activity space can influence cognition [35]. Activity space

Table 2 Association between deprived and unequal neighborhood characteristics and risk of dementia, according to activity space

Deprived and unequal neighborhood characteristics		All-type dementia (n = 789) n	Univariate model		Multivariate model ^a	
			HR (95% IC)	p	HR (95% IC)	p
3C deprivation score	<i>No limited activity space</i>					
	T1 (most privileged)	192	1	–	1	–
	T2	202	0.97 (0.79–1.18)	0.73	0.97 (0.80–1.17)	0.74
	T3 (most deprived)	218	1.06 (0.85–1.31)	0.62	1.04 (0.83–1.29)	0.76
	Global p-value			0.64		0.80
	<i>Limited activity space</i>					
	T1 (most privileged)	47	1	–	1	–
	T2	51	1.09 (0.73–1.63)	0.68	1.07 (0.72–1.60)	0.74
	T3 (most deprived)	79	1.45 (1.01–2.06)	0.04	1.37 (0.92–2.05)	0.12
	Global p-value			0.06		0.23
Proportion of blue collar workers	<i>No limited activity space</i>					
	T1 (< 13.6)	215	1	–	1	–
	T2 (13.6–20.8)	186	0.98 (0.81–1.18)	0.81	0.90 (0.75–1.08)	0.24
	T3 (> 20.8)	211	1.13 (0.93–1.38)	0.21	0.95 (0.78–1.15)	0.61
	Global p-value			0.32		0.51
	<i>Limited activity space</i>					
	T1 (< 13.6)	50	1	–	1	–
	T2 (13.6–20.8)	52	1.01 (0.71–1.44)	0.96	0.94 (0.65–1.35)	0.73
	T3 (> 20.8)	75	1.38 (1.00–1.90)	0.05	1.19 (0.85–1.67)	0.32
	Global p-value			0.09		0.37
Proportion of households without car	<i>No limited activity space</i>					
	T1 (< 21.2)	188	1	–	1	–
	T2 (21.2–29.0)	221	1.17 (0.96–1.43)	0.13	1.20 (1.00–1.44)	0.05
	T3 (> 29.0)	203	1.00 (0.81–1.24)	0.99	1.00 (0.83–1.22)	0.98
	Global p-value			0.19		0.08
	<i>Limited activity space</i>					
	T1 (< 21.2)	44	1	–	1	–
	T2 (21.2–29.0)	56	1.28 (0.86–1.90)	0.22	1.36 (0.92–2.01)	0.13
	T3 (> 29.0)	77	1.48 (1.04–2.12)	0.03	1.42 (1.00–2.03)	0.05
	Global p-value			0.09		0.14
Gini index	<i>No limited activity space</i>					
	T1 (< 0.31)	191	1	–	1	–
	T2 (0.31–0.35)	214	1.05 (0.85–1.29)	0.64	1.09 (0.89–1.33)	0.42
	T3 (> 0.35)	207	0.93 (0.75–1.15)	0.48	0.97 (0.78–1.20)	0.75
	Global p-value			0.39		0.42
	<i>Limited activity space</i>					
	T1 (< 0.31)	48	1	–	1	–
	T2 (0.31–0.35)	62	1.23 (0.82–1.84)	0.32	1.28 (0.86–1.89)	0.22
	T3 (> 0.35)	67	1.45 (0.98–2.15)	0.06	1.60 (1.04–2.45)	0.03
	Global p-value			0.16		0.10

^aMarginal Cox model adjusted for sex, study center, education level, income, occupational category, APOEε4 carrier status, diabetes, history of cardiovascular diseases, depressive symptoms and disability (IADL « budget, medication, phone »)

Note: People with limited activity space = people who have need to help to go shopping, or if they are unable to move without being accompanied, or if people are confined at home or at their neighborhood

Table 3 Association between advantaged neighborhood characteristics and risk of dementia, according to activity space

Advantaged neighborhood characteristics		All-type dementia (n = 789) n	Univariate model		Multivariate model ^a	
			HR (95% IC)	p	HR (95% IC)	p
Median household net taxable income	<i>No limited activity space</i>					
	T1 (< 15,487)	210	1	–	1	–
	T2 (15487–18,091)	202	1.00 (0.81–1.24)	0.99	1.06 (0.86–1.31)	0.58
	T3 (> 18,091)	200	0.92 (0.76–1.10)	0.34	1.01 (0.83–1.24)	0.91
	Global p-value			0.55		0.83
	<i>Limited activity space</i>					
	T1 (< 15,487)	81	1	–	1	–
	T2 (15487–18,091)	53	0.68 (0.49–0.94)	0.02	0.67 (0.48–0.94)	0.02
	T3 (> 18,091)	43	0.64 (0.46–0.90)	0.009	0.68 (0.46–1.00)	0.05
	Global p-value			0.008		0.03
Proportion of people aged 60 years or over	<i>No limited activity space</i>					
	T1 (< 20.0)	214	1	–	1	–
	T2 (20.0–24.7)	190	0.89 (0.73–1.09)	0.26	0.93 (0.77–1.14)	0.49
	T3 (> 24.7)	208	0.97 (0.79–1.19)	0.78	0.97 (0.80–1.19)	0.78
	Global p-value			0.48		0.78
	<i>Limited activity space</i>					
	T1 (< 20.0)	79	1	–	1	–
	T2 (20.0–24.7)	42	0.61 (0.44–0.85)	0.003	0.65 (0.47–0.91)	0.01
	T3 (> 24.7)	56	0.68 (0.49–0.95)	0.02	0.71 (0.51–0.99)	0.04
	Global p-value			0.004		0.02

^aMarginal Cox model adjusted for sex, study center, education level, income, occupational category, APOEε4 carrier status, diabetes, history of cardiovascular diseases, depressive symptoms and disability (IADL « budget, medication, phone »)

Note: People with limited activity space = people who have need to help to go shopping, or if they are unable to move without being accompanied, or if people are confined at home or at their neighborhood

modulates the relationship with the environment, the daily access to resources, and participation in social, cultural, recreational and physical activities [36, 37]. Furthermore, unrestricted activity space correlates positively with quality of life [38] and active social participation [39, 40]. Conversely, a restricted life-space mobility may decrease social integration, whereas the maintenance of social participation contributes to successful aging [41–43].

Moreover, a deprived residential environment is associated with poorer mental health [44]. It can also exert a stronger influence on the cognitive decline of people whose activity space is limited to their neighborhood of residence, possibly because they are more present and

consequently the neighborhood's influence is greater. Conversely, an advantaged neighborhood of residence is beneficial for health and facilitates cognitive stimulation. Hand and Howrey showed that a higher proportion of neighborhood residents aged 65 and older is associated with increased odds of more frequent participation in social activities, such as club attendance [45], and this can reduce the risk of dementia [46].

To our knowledge, only another study showed that the activity space influences the association between neighborhood of residence and mental health. Vallée et al. found that people living in more deprived neighborhoods are significantly more depressed than those living

Table 4 Distribution of social isolation (SNI 3C) according to activity space in a subsample (n = 5083)

N (%)	No limited activity space (n = 4592)	Limited activity space (n = 491)	p*
Social Network index 3C			<.0001
Socially isolated	237 (5.2)	53 (10.8)	
Moderately isolated	1268 (27.6)	198 (40.3)	
Moderately integrated	2063 (44.9)	183 (37.3)	
Socially integrated	1024 (22.3)	57 (11.6)	

*Chi-square test

Table 5 Association between deprived and unequal neighborhood characteristics and risk of dementia only in women

Deprived and unequal neighborhood characteristics		All-type dementia (n = 517) n	Univariate model		Multivariate model ^a	
			HR (95% IC)	p	HR (95% IC)	p
3C deprivation score	<i>No limited activity space</i>					
	T1 (most privileged)	110	1	–	1	–
	T2	120	1.03 (0.78–1.35)	0.85	1.01 (0.79–1.30)	0.91
	T3 (most deprived)	151	1.24 (0.97–1.60)	0.09	1.25 (0.98–1.60)	0.08
	<i>Limited activity space</i>					
	T1 (most privileged)	36	1	–	1	–
Proportion of blue collar workers	<i>No limited activity space</i>					
	T1 (< 13.6)	135	1	–	1	–
	T2 (13.6–20.8)	119	0.98 (0.74–1.29)	0.87	0.87 (0.68–1.10)	0.24
	T3 (> 20.8)	127	1.06 (0.83–1.36)	0.63	0.87 (0.69–1.09)	0.23
	<i>Limited activity space</i>					
	T1 (< 13.6)	42	1	–	1	–
Proportion of households without car	<i>No limited activity space</i>					
	T1 (< 21.2)	110	1	–	1	–
	T2 (21.2–29.0)	137	1.14 (0.89–1.46)	0.30	1.19 (0.96–1.49)	0.12
	T3 (> 29.0)	134	1.10 (0.84–1.46)	0.49	1.11 (0.86–1.44)	0.43
	<i>Limited activity space</i>					
	T1 (< 21.2)	34	1	–	1	–
Gini index	<i>No limited activity space</i>					
	T1 (< 0.31)	113	1	–	1	–
	T2 (0.31–0.35)	133	1.09 (0.84–1.41)	0.53	1.10 (0.87–1.41)	0.43
	T3 (> 0.35)	135	1.04 (0.80–1.35)	0.80	1.14 (0.89–1.45)	0.30
	<i>Limited activity space</i>					
	T1 (< 0.31)	39	1	–	1	–
T2 (0.31–0.35)	47	1.25 (0.78–2.00)	0.35	1.32 (0.86–2.04)	0.22	
T3 (> 0.35)	50	1.36 (0.86–2.16)	0.19	1.28 (0.82–2.01)	0.28	

^aMarginal Cox model adjusted for study center, education level, income, occupational category, APOEε4 carrier status, diabetes, history of cardiovascular diseases, depressive symptoms and disability (IADL « budget, medication, phone »)

Note: People with limited activity space = people who have need to help to go shopping, or if they are unable to move without being accompanied, or if people are confined at home or at their neighborhood

in more advantaged neighborhood [20]. Other studies showed that taking into account the activity space increases the magnitude of the association between living environment and self-rated health or health screening. A higher exposure to less disadvantaged non-residential neighborhoods during the daily activities is associated with a proportionally better self-rated health [47]. Women living in low medical-density neighborhoods have a significantly higher risk of delayed health

screening, but only those who concentrate their daily activities within their neighborhood of residence [48].

The design of this study cohort is one of the main strength of the present study. The 3-City cohort is a large population-based sample with long follow-up and active search of dementia cases, validated by adjudication committee. Furthermore, this study gathered major individual SES variables and documented health status and health risk factors, which gave more strength and

Table 6 Association between advantaged neighborhood characteristics and risk of dementia only in women

Advantaged neighborhood characteristics		All-type dementia (n = 517) n	Univariate model		Multivariate model ^a	
			HR (95% IC)	p	HR (95% IC)	p
Median household net taxable income	<i>No limited activity space</i>					
	T1 (< 15,487)	139	1	–	1	–
	T2 (15487–18,091)	125	0.97 (0.75–1.26)	0.83	0.96 (0.76–1.20)	0.70
	T3 (> 18,091)	117	0.85 (0.67–1.09)	0.21	0.89 (0.70–1.14)	0.37
	<i>Limited activity space</i>					
	T1 (< 15,487)	59	1	–	1	–
	T2 (15487–18,091)	45	0.73 (0.50–1.05)	0.09	0.76 (0.53–1.07)	0.11
	T3 (> 18,091)	32	0.61 (0.41–0.89)	0.01	0.67 (0.44–1.02)	0.06
	Proportion of people aged 60 years or over	<i>No limited activity space</i>				
T1 (< 20.0)		145	1	–	1	–
T2 (20.0–24.7)		113	0.80 (0.61–1.04)	0.10	0.85 (0.67–1.09)	0.21
T3 (> 24.7)		123	0.84 (0.66–1.07)	0.17	0.87 (0.69–1.10)	0.24
<i>Limited activity space</i>						
T1 (< 20.0)		63	1	–	1	–
T2 (20.0–24.7)		30	0.59 (0.38–0.89)	0.01	0.60 (0.39–0.92)	0.02
T3 (> 24.7)		43	0.69 (0.47–0.99)	0.04	0.68 (0.48–0.96)	0.03

^aMarginal Cox model adjusted for study center, education level, income, occupational category, APOEε4 carrier status, diabetes, history of cardiovascular diseases, depressive symptoms and disability (IADL « budget, medication, phone »)

Note: People with limited activity space = people who have need to help to go shopping, or if they are unable to move without being accompanied, or if people are confined at home or at their neighborhood

confidence in our multivariate analyses results. The results are in line with those previously reported for women [9], although interactions between activity space and sex were not significant, certainly due to the lack of statistical power in the sub-groups. Despite this small subsample, in women only, we confirmed the protective effect of advantaged neighborhood characteristics in the case of limited activity space but do not evidenced the deleterious effect of deprivation.

Our study also has some limitations. First, our population sample is recruited in three French urban areas limiting the generalization of our results. Comparison between subjects included in analyses and those excluded for absence of follow-up or missing data, show that the later lived more frequently in disadvantaged neighborhoods and had poorer health status. The multiplicity of tests due to different neighborhood variables may increase the risk of Type 1 error but each contextual variables represent a different dimension even if some are correlated. Furthermore, the concept of activity space is often assessed using geographic information system methods, and sometimes with the Life-Space Assessment (LSA) questionnaire [49], to score the distance and frequency of movement and assistance needed in moving. However, we did not have access to this kind of data. Therefore, we chose to create a simple and original measure of activity space, by combining two questions of the Lawton's IADL scale and one about mobility restriction. Activity space represented a major construct in

this study. The documentation of activity space is based on existing data sources (IADL-scores) which have not been implemented in the basic study for this purpose and therefore represent a surrogate marker. Our results remained significant when adjusted for disability (the other part of the IADL scale), indicating that our activity space variable goes beyond the loss of autonomy; it is more a “loss of neighborhood”. Overall, as detailed in this discussion, some of our results are difficult to interpret and require further quantitative and qualitative studies.

Conclusion

For individuals with limited activity space, living in a deprived neighborhood is detrimental for cognitive ageing, whereas living in an advantaged neighborhood is associated with a lower risk of dementia. Activity space may provide a more complete picture of the inequalities induced by residential neighborhood exposure [50]. If confirmed in different populations, these findings suggest that people with limited activity space and living in a deprived neighborhood are particularly at risk and should be targeted for prevention.

Abbreviations

3C study: Three-City Study; CI: Confidence Intervals; CVD: Cardiovascular Diseases; HR: Hazard Ratios; IADL scale: Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scale; IRIS: Ilots Regroupés pour l'Information Statistique (French Abbreviation); NSES: Neighborhood Socioeconomic Status; SES: Socio-Economic Status; SNI: Social Network Index

Acknowledgments

Not applicable.

Funding

The 3C Study was conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen – Bordeaux II University and the Sanofi-Synthelabo Company. The Fondation pour la Recherche Médicale supported the preparation and initiation of the study. The 3C Study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Conseils Régionaux of Aquitaine, Languedoc-Roussillon and Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Programme 'Cohortes et collections de données biologiques', Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale, Institut de la longévité, Conseil Général de la Côte d'Or, Agence Nationale de la Recherche ANR PNRA 2006 (ANR/DEDD/PNRA/PROJ/200206-01-01) and Longvie 2007 (LVIE-003-01) and Fonds de coopération scientifique Alzheimer (FCS 2009–2012).

Availability of data and materials

Anonymized data will be shared by reasonable request to the 3C scientific committee.

Author's contribution

NL conceived study hypotheses, did statistical analysis, interpreted the results and edited the first draft of the manuscript. LAG did statistical analysis. IC helped to perform statistical modeling. AG contributed data. JFD was PI of the Bordeaux center, obtained funding and coordinated the adjudication committee for dementia diagnosis. CD recruited volunteers and contributed data and finding. CH conceptualized and designed the study, recruited volunteers, contributed data and finding. EC interpreted the results. CB conceptualized and designed the study, contributed data and finding, had the idea of the analysis, interpreted the results, and helped to write the manuscript. All authors critically revised the manuscript.

Ethics approval and consent to participate

Each participant signed an informed consent. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital of Kremlin-Bicêtre and Sud-Méditerranée III.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹INSERM, University Montpellier, Neuropsychiatry: Epidemiological and Clinical Research, Montpellier, France. ²Department of Neurology, Memory Research and Resources Center, Montpellier University Hospital Gui de Chaumié, F-34295 Montpellier, France. ³Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team SEPIA, UMR 1219, University Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France. ⁴CHU Bordeaux, CMRR, F-33000 Bordeaux, France. ⁵Bordeaux school of public health (ISPED), Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team VINTAGE, UMR 1219, University Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France. ⁶Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, team LEHA, UMR 1219, University Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France. ⁷IRD – Hydrosociences UMR 5569, Montpellier University, F-34090 Montpellier, France.

Received: 2 October 2018 Accepted: 14 December 2018

Published online: 07 January 2019

References

- Pickett K, Pearl M. Multilevel analyses of neighbourhood socioeconomic context and health outcomes: a critical review. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55(2):111.
- Tost H, Champagne FA, Meyer-Lindenberg A. Environmental influence in the brain, human welfare and mental health. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1421–31.
- Wight RG, Aneshensel CS, Miller-Martinez D, Botticello AL, Cummings JR, Karlamangla AS, et al. Urban neighborhood context, educational attainment, and cognitive function among older adults. *Am J Epidemiol*. 2006;163(12):1071–8.
- Sheffield KM, Peek MK. Neighborhood context and cognitive decline in older Mexican Americans: results from the Hispanic established populations for epidemiologic studies of the elderly. *Am J Epidemiol*. 2009;169(9):1092–101.
- Wee LE, Yeo WX, Yang GR, Hannan N, Lim K, Chua C, et al. Individual and area level socioeconomic status and its association with cognitive function and cognitive impairment (low MMSE) among community-dwelling elderly in Singapore. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2012;2(1):529–42.
- Sisco SM, Marsiske M. Neighborhood influences on late life cognition in the ACTIVE study. *J Aging Res*. 2012;2012:435826.
- Basta NE, Matthews FE, Chatfield MD, Brayne C, MRC-CFAS. Community-level socio-economic status and cognitive and functional impairment in the older population. *Eur J Pub Health*. 2008;18(1):48–54.
- Wu Y-T, Prina AM, Brayne C. The association between community environment and cognitive function: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50(3):351–62.
- Letellier N, Gutierrez L-A, Carrière I, Gabelle A, Dartigues J-F, Dufouil C, et al. Sex-specific association between neighborhood characteristics and dementia: the Three-City cohort. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):473–82.
- Cadar D, Lassale C, Davies H, Llewellyn DJ, Batty GD, Steptoe A. Individual and Area-Based Socioeconomic Factors Associated With Dementia Incidence in England: Evidence from a 12-year follow-up in the English longitudinal study of ageing. *JAMA psychiatry*. Published online 2018.
- Cassarino M, Setti A. Environment as « Brain Training »: A review of geographical and physical environmental influences on cognitive ageing. *Ageing Res Rev*. 2015;23(Pt B):167–82.
- Espino DV, Lichtenstein MJ, Palmer RF, Hazuda HP. Ethnic differences in mini-mental state examination (MMSE) scores: where you live makes a difference. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(5):538–48.
- Aneshensel CS, Ko MJ, Chodosh J, Wight RG. The urban neighborhood and cognitive functioning in late middle age. *J Health Soc Behav*. 2011;52(2):163–79.
- Deeg DJH, Thomése GCF. Discrepancies between personal income and neighbourhood status: effects on physical and mental health. *Eur J Ageing*. 2005;2(2):98–108.
- Golledge RG, Stimson RJ. *Spatial Behavior: A geographic perspective*. New York and London: The Guilford press; 1997.
- Sherman JE, Spencer J, Preisser JS, Gesler WM, Arcury TA. A suite of methods for representing activity space in a healthcare accessibility study. *Int J Health Geogr*. 2005;4:24.
- Jones M, Pebley AR. Redefining neighborhoods using common destinations: social characteristics of activity spaces and home census tracts compared. *Demography*. 2014;51(3):727–52.
- Perchoux C, Chaix B, Cummins S, Kestens Y. Conceptualization and measurement of environmental exposure in epidemiology: accounting for activity space related to daily mobility. *Health Place*. 2013;21:86–93.
- Basta LA, Richmond TS, Wiebe DJ. Neighborhoods, daily activities, and measuring health risks experienced in urban environments. *Soc Sci Med*. 2010;71(11):1943–50.
- Vallée J, Cadot E, Roustit C, Parizot I, Chauvin P. The role of daily mobility in mental health inequalities: the interactive influence of activity space and neighbourhood of residence on depression. *Soc Sci Med*. 2011;73(8):1133–44.
- 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology*. 2003;22(6):316–25.
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969;9(3):179–86.
- Grimaud O, Lapostolle A, Berr C, Helmer C, Dufouil C, Kihal W, et al. Gender differences in the association between socioeconomic status and subclinical atherosclerosis. *PLoS One*. 2013;8(11):e80195.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.

25. Berkman LF, Syme SL. Social networks, host resistance, and mortality: a nine-year follow-up study of Alameda County residents. *Am J Epidemiol*. 1979; 109(2):186–204.
26. Thiébaud ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox's model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Stat Med*. 2004;23(24): 3803–20.
27. Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med*. 2010;153(3):182–93.
28. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(11):653–66.
29. Gesler WM, Albert DP. How spatial analysis can be used in medical geography. *Spat anal GIS remote Sens Appl. Health Sci*. 2000:11–38.
30. Polku H, Mikkola TM, Portegijs E, Rantakokko M, Kokko K, Kauppinen M, et al. Life-space mobility and dimensions of depressive symptoms among community-dwelling older adults. *Aging Ment Health*. 2015;19(9):781–9.
31. Eronen J, von Bonsdorff M, Rantakokko M, Portegijs E, Viljanen A, Rantanen T. Socioeconomic status and life-space mobility in old age. *J Aging Phys Act*. 2016;24(4):617–23.
32. Silberschmidt S, Kumar A, Raji MM, Markides K, Ottenbacher KJ, Al Snih S. Life-space mobility and cognitive decline among Mexican Americans aged 75 years and older. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(7):1514–20.
33. Crowe M, Andel R, Wadley VG, Okonkwo OC, Sawyer P, Allman RM. Life-space and cognitive decline in a community-based sample of African American and Caucasian older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008; 63(11):1241.
34. James BD, Boyle PA, Buchman AS, Barnes LL, Bennett DA. Life space and risk of Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and cognitive decline in old age. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2011; 19(11):961–9.
35. Béland F, Julien D, Bier N, Desrosiers J, Kergoat M-J, Demers L. Association between cognitive function and life-space mobility in older adults: results from the FRÉLE longitudinal study. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):227.
36. Hanson S. Perspectives on the geographic stability and mobility of people in cities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:15301–6.
37. Rantanen T. Promoting mobility in older people. *J Prev Med Pub Health*. 2013;46(Suppl 1):S50–4.
38. Rantakokko M, Portegijs E, Viljanen A, Iwarsson S, Rantanen T. Life-space mobility and quality of life in community-dwelling older people. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(10):1830–2.
39. Tomioka K, Kurumatani N, Hosoi H. Association between social participation and instrumental activities of daily living among community-dwelling older adults. *J Epidemiol*. 2016;26(10):553–61.
40. Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, de Leon CFM, Kim H-JN, Buchman AS, et al. Correlates of life space in a volunteer cohort of older adults. *Exp Aging Res*. 2007;33(1):77–93.
41. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging 2.0: conceptual expansions for the 21st century. *J Gerontol Ser B*. 2015;70(4):593–6.
42. Chiao C, Weng L-J, Botticello AL. Social participation reduces depressive symptoms among older adults: an 18-year longitudinal analysis in Taiwan. *BMC Public Health*. 2011;11:292.
43. James BD, Wilson RS, Barnes LL, Bennett DA. Late-life social activity and cognitive decline in old age. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2011;17(6): 998–1005.
44. Stafford M, Marmot M. Neighbourhood deprivation and health: does it affect us all equally? *Int J Epidemiol*. 2003;32(3):357–66.
45. Hand CL, Howrey BT. Associations among neighborhood characteristics, mobility limitation, and social participation in late life. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2017.
46. Kuijper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, Zuidema SU, van den Heuvel ER, Stolk RP, et al. Social relationships and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev*. 2015;22: 39–57.
47. Inagami S, Cohen DA, Finch BK. Non-residential neighborhood exposures suppress neighborhood effects on self-rated health *Soc Sci Med* 1982 2007; 65(8):1779–1791.
48. Vallée J, Chauvin P. Investigating the effects of medical density on health-seeking behaviours using a multiscale approach to residential and activity spaces: results from a prospective cohort study in the Paris metropolitan area, France. *Int J Health Geogr*. 2012;11:54.
49. Baker PS, Bodner EV, Allman RM. Measuring life-space mobility in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(11):1610–4.
50. Vallée J. The daycourse of place. *Soc Sci Med*. 2017;194:177–81.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



I.A.6 Discussion

Les résultats de notre étude suggèrent que la mobilité quotidienne - concept reflétant l'espace de vie dans lequel les individus se déplacent dans le cadre de leurs activités quotidiennes (202) - influence la vulnérabilité aux caractéristiques socioéconomiques de l'environnement de vie. Le risque de démence était plus élevé pour les personnes vivant dans des quartiers défavorisés seulement si leur mobilité quotidienne était limitée. Inversement, le risque de démence était moindre pour les personnes vivant dans des quartiers favorisés, uniquement pour celles ayant une mobilité quotidienne limitée.

Les personnes ayant une mobilité quotidienne limitée seraient plus exposées aux facteurs de risque de déclin cognitif, comme les symptômes dépressifs (203) ou une moindre activité physique (204). L'ajustement sur l'état de santé et les variables socioéconomiques individuelles réduit la force d'association entre les caractéristiques contextuelles et le risque de démence. Pour le score de défavorisation, l'association n'est plus significative ($p=0.12$). Toutefois, elle reste significative même après ajustement pour plusieurs indicateurs du niveau socioéconomique du quartier (la proportion de ménage sans voiture, l'indice de Gini, la proportion de personnes âgés de 60 ans et plus, et le revenu médian). Le risque augmenté de démence pour les personnes à mobilité quotidienne limitée vivant dans des quartiers défavorisés ne s'explique donc pas entièrement par le niveau socioéconomique, les habitudes de vie et l'état de santé des individus.

Les analyses supplémentaires réalisées chez les femmes confirment l'effet protecteur de vivre dans un quartier avec un niveau de revenus élevés ou un quartier avec une proportion de personnes âgées de 60 ans et plus supérieure à 20%. Mais ces associations sont observées seulement pour les femmes à mobilité quotidienne limitée.

Nous pouvons faire l'hypothèse, comme précédemment pour les femmes, que les résultats trouvés dans cette étude s'expliquent par le fait que les individus à mobilité quotidienne limitée sont plus dépendants de la qualité et de la quantité des ressources locales (sanitaires, culturelles, sociales, sportives...) en raison de leur espace de vie limité. La [Figure 22](#) conceptualise cette hypothèse : le cercle central représente le lieu de résidence, les traits gris représentent les déplacements quotidiens qui peuvent être plus ou moins fréquents/longs (la mobilité quotidienne), le trait pointillé orange représente un quartier défavorisé avec peu d'accès aux ressources et le trait pointillé vert représente un quartier favorisé incluant de

nombreuses ressources où les déplacements quotidiens sont moins nécessaires pour accéder à celles-ci.

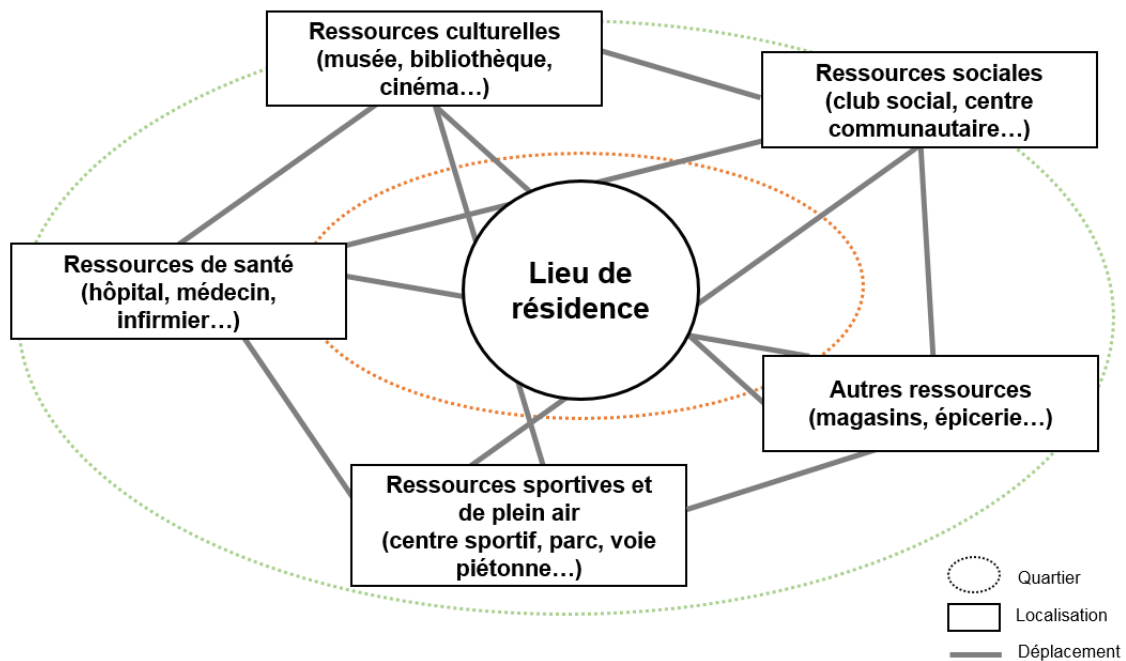


Figure 22: Schéma conceptuel de l'influence potentielle de la mobilité quotidienne dans l'accès aux différentes ressources contextuelles

Le schéma proposé par Kestens et al. (205), présenté dans la Figure 23, nous éclaire sur les potentiels mécanismes sous-jacents et l'importance de prendre en compte la mobilité quotidienne dans l'analyse des expositions environnementales et leur impact sur la santé, avec notamment les rôles prépondérants du réseau social et spatial (expositions environnementales, infrastructures, services, transports publics). Ces différents aspects doivent faire l'objet d'une recherche spécifique qui ne pouvait être développée dans le cadre de cette thèse.

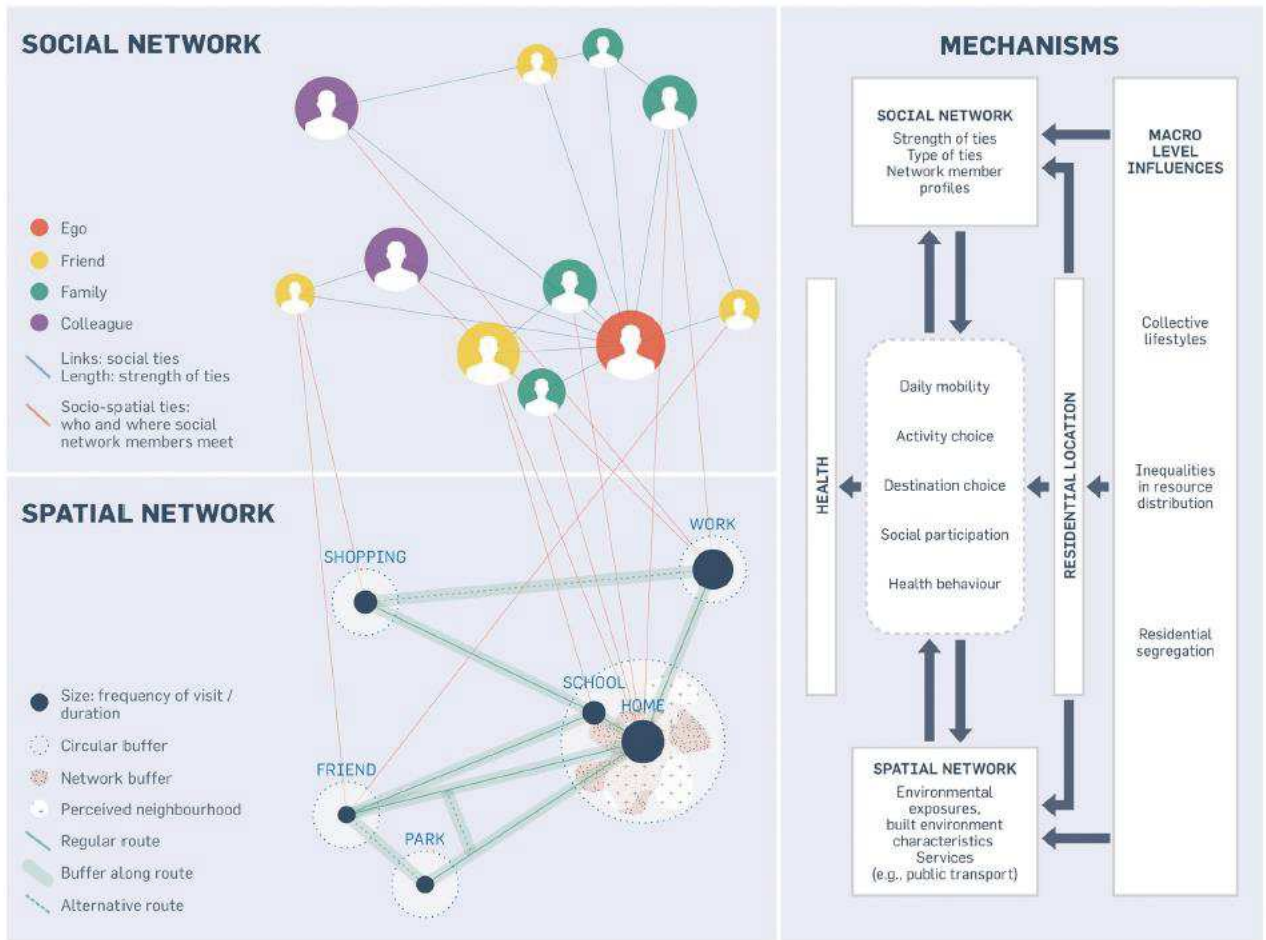


Figure 23 : Concepts clés dans la relation entre expositions environnementales, participation sociale et santé, issu de l'article de Kestens et al. (205)

I.B. Relation entre défavorisation et performances cognitives dans la cohorte Constances

I.B.1 Introduction

Les analyses sur la cohorte 3C nous ont permis de montrer l'impact du niveau socioéconomique du lieu de résidence sur le risque de démence chez les femmes et les personnes à mobilité quotidienne limitée, âgées de plus 65 ans et suivies pendant 12 ans. Il nous a semblé intéressant d'analyser cette association dans la fenêtre d'âge précédant l'âge d'apparition des démences. Nous avons pu proposer un projet sur une population « middle-aged » (≥ 45 ans vs ≥ 65 ans pour 3C), et sur un large échantillon ($N \sim 45\ 000$ vs $N \sim 7\ 000$ pour 3C) à partir de la cohorte Constances, mais uniquement avec un accès aux données transversales sur la cognition.

Notre objectif était d'analyser l'impact du niveau de défavorisation individuel et contextuel sur les performances cognitives, et d'étudier si le lien entre le niveau de défavorisation contextuel et la cognition persiste après la prise en compte du niveau de défavorisation individuel et des autres facteurs de confusion « classiques » dans l'étude de la fonction cognitive.

Une des forces de Constances pour atteindre cet objectif est la disponibilité de deux scores de défavorisation dont un très complet à l'échelle individuel : le score EPICES (73). Ce score, construit pour les Centres d'Examens de Santé, permet de prendre en compte un grand nombre de dimensions de la précarité à l'échelle individuelle (à partir de 11 questions) (173). Cela permet de mieux évaluer l'impact de la défavorisation contextuelle indépendamment de celle calculée à l'échelle individuelle.

Les résultats de cette étude sont actuellement soumis pour publication.

I.B.2 Article: *Individual and neighborhood socioeconomic inequalities in cognitive performances among French middle-aged people*

Individual and neighborhood socioeconomic inequalities in cognitive performances among French middle-aged people

Authors: Noémie Letellier*, MSc^a, Isabelle Carrière, PhD^a, Emmanuelle Cadot, PhD^b, Lisa Berkman, PhD^c, Marcel Goldberg, MD, PhD^{d,e}, Marie Zins, MD, PhD^{d,e,f}, Claudine Berr, MD, PhD^{a,g}

^aINSERM, Montpellier University, Neuropsychiatry: Epidemiological and Clinical Research, U1061, Montpellier, France

^bIRD-Hydrosciences UMR 5569, Montpellier University, Montpellier, France

^cHarvard Center for Population and Development Studies, Harvard University, Cambridge, Massachusetts, USA

^dINSERM, Population-Based Epidemiological Cohorts Research Unit, UMS 011, Villejuif, France

^eParis Descartes University, Paris, France

^fUVSQ, INSERM, VIMA; Aging and chronic diseases, U1168, Villejuif, France

^gMemory Research and Resources Center, Department of Neurology, Montpellier University Hospital Gui de Chauliac, F-34295 Montpellier, France

Corresponding author:

Noémie Letellier

Unité 1061 Inserm Hopital La Colombiere

39 Avenue Charles Flahault

BP 34493 - 34093 Montpellier cedex 5

Phone: (33) 4 99 61 45 60; Fax: (33) 4 99 61 45 79

Email address: noemie.letellier@inserm.fr

What is already known on this subject?

- Low individual socioeconomic status is associated with lower cognitive performances, and increased risk of dementia, independently of health conditions.
- Socioeconomic status, assessed at the contextual level, is related to risky health behaviors, cardiovascular disorders, and higher mortality. However, the relationship between neighborhood deprivation and cognitive impairment remains understudied.

What this study adds?

- Among middle-aged people, there is a strong socio-economic status gradient of cognitive performance associated with both individual and neighborhood deprivation levels.
- Individuals living in deprived neighborhoods are at higher risk of poorer cognitive performances, independently of their individual level of deprivation.
- Area-based socioeconomic disparities in cognition should be taken into account when designing, testing, and implementing preventive interventions by targeting this population at higher risk of cognitive impairment to further reduce social health inequalities.

ABSTRACT

Background

Despite the recent awareness about the environment impact on brain aging, the influence of neighborhood socioeconomic status on cognitive performances remains unclear. Here, we investigated the influence of individual and neighborhood deprivation on cognitive performance of middle-aged and young-old people.

Methods

This cross-sectional study concerned 44,648 participants (45-70 years) of the French CONSTANCES cohort. The overall cognitive score was based on a standardized battery of cognitive tests administered by neuropsychologists. Individual deprivation (EPICES score) and neighborhood deprivation (FDep score) were evaluated. Multilevel logistic regressions were performed to identify associations between deprivation and cognitive performances after adjustment for individual characteristics.

Results

Based on the EPICES score (validated deprivation cut-off ≥ 30.17), 12% of participants were considered as deprived. They showed poorer cognitive performance compared with non-deprived participants, after adjustment for sex, age, education level, and health status (OR= 1.56, 95%CI: 1.45-1.68). Living in the most deprived neighborhoods (quartile Q5 of the FDep index) was also associated with poorer cognitive performance, even after adjustment for individual deprivation. The risk of poorer cognitive performance progressively increased with the neighborhood deprivation level (reference Q1; Q2: OR= 1.10; 95%CI: 1.00-1.21; Q3: OR= 1.24; 95%CI: 1.12-1.36; Q4: OR= 1.26; 95%CI: 1.14-1.39; Q5: OR= 1.35; 95%CI: 1.23-1.50).

Conclusion

Our results suggest that the neighborhood socioeconomic deprivation level is associated with cognitive performance, independently of the individual deprivation level. A better understanding of this association could help to define new prevention strategies to target high-risk residents and high-risk geographic areas in order to reduce social health inequalities.

Keywords: cognition, deprivation, health inequalities, neighborhood/place, social epidemiology

INTRODUCTION

Neurodegeneration is implicated in dementia and begins many years before the clinical symptom onset (1). Despite the identification of potentially modifiable individual risk factors of dementia (e.g., hypertension, diabetes, depression, smoking, physical inactivity, and low education level (2), the effectiveness of interventions to change behaviors and better manage/reduce risk factors has not been demonstrated yet. Moreover, no treatment has been shown to be effective on the disease pathophysiology, so far. In this context, one of the major challenges in the prevention of dementia and cognitive decline is to investigate potentially modifiable risk factors, to define the optimum window for preventive interventions, and to target at-risk populations to promote successful ageing.

Two conceptual approaches currently dominate research on prevention of dementia and cognitive decline: the vascular hypothesis that considers cerebrovascular disease as a major contributor to dementia (3), and the cognitive reserve (CR) hypothesis. This hypothesis suggests that higher IQ, education level, and occupational attainment provide a set of skills that protects individuals from the cognitive decline observed in normal aging, and might even delay dementia (4). The set of accumulated experiences (childhood conditions, cognitively stimulating activities such as leisure and social activity) but also other exogenous factors, such as the neighborhood environment, can contribute to the CR.

Environmental exposures shape brain development and aging, and affect mental health (5). The living environment, which is characterized by local resources and services (i.e., social and physical environment), can act as a source of complex cognitive training and stimulation that might be influenced by the neighborhood socioeconomic level. However, little attention has been given to environmental stimuli (6).

Therefore, we wanted to determine whether the neighborhood socioeconomic level influences cognitive performances when taking into account individual deprivation. To this aim, we investigated the influence of the individual and neighborhood deprivation level on the cognitive performances of a representative sample of the French population (45-70 years).

METHODS

Population

Data were from the French CONSTANCES cohort, a large population-based prospective cohort of 200,000 adults aged 18-69 years at inclusion (protocol detailed in 7). Participants were randomly selected among people covered by the CNAM health insurance (“Caisse Nationale d’Assurance Maladie”) that includes 85% of the French population (salaried workers, professionally active or retired, and their family). At baseline, health examinations were performed in 21 Health Screening Centers (HSC) in the entire French metropolitan territory. Socioeconomic, demographic, life events, and behavioral data were collected at inclusion through a complete self-administered questionnaire.

For this study, participants aged ≥ 45 years, who benefited from a standardized cognitive assessment administered by trained neuropsychologists, were selected. Our analyses were carried out on data available in January 2019.

Individual deprivation

The individual socioeconomic status was evaluated using the deprivation score ‘EPICES’ (Evaluation of Deprivation and Inequalities in HSC) (8). This score was obtained through a validated multidimensional self-questionnaire

developed by HSC experts. It takes into account the multifactorial dimensions of deprivation (material and social conditions) (9) and is strongly correlated with the Townsend and Carstairs index (10). To calculate this score, 11 binary questions about marital status, financial security, access to leisure or sport activities, and social support were associated with a weight determined by principal component analysis (PCA) (Table 1). Given the large number of missing data for the question “Do you have a supplementary insurance?” (56% of non-response), an imputation was performed with the monotone logistic regression method. The EPICES score varies between 0 (no deprivation) and 100 (maximum deprivation) with a validated deprivation cut-off at 30.17 (8) (deprived ≥ 30.17 /not deprived < 30.17).

Neighborhood deprivation

Postal addresses were geocoded to match participants to their residential *commune* (municipality). The neighborhood socioeconomic deprivation level was evaluated with a composite 'FDep' index provided by the CONSTANCES team (11). This index was built at the *commune* level using data from the 2009 French census. The FDep index was defined as the first component of the PCA of these four variables: median household income, percentage of high school graduates in the population aged 15 and above, percentage of blue-collar workers in the active population, and unemployment rate. This index was calculated for each *commune* of the CONSTANCES cohort ($n=4,996$). The FDep index was categorized in quintiles. Q1 was considered as the reference (the least deprived *commune*) and Q5 the most deprived residential environment.

Cognitive function

Cognitive function was assessed at baseline by trained neuropsychologists using a battery of cognitive tests as previously detailed (12): the Mini Mental State Examination (MMSE) to

assess global cognitive function; the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) to estimate episodic verbal memory; the Verbal Fluency Tasks (VFT) to evaluate language abilities (semantic and phonemic fluency task); the Trail Making Test (TMT-A and -B) coded as time in seconds, to assess executive functions and shifting abilities; and the Digit Symbol Substitution Test (DSST), a subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised, to explore attention, psychomotor speed and reasoning.

Covariates

The following individual covariates were included in the analysis: sociodemographic factors [sex, age (in years), geographical origins (proxy of ethnicity, in accordance to French laws), and education level (less than 5 years, 5 to 11 years, 11 to 13 years, 14 to 16 years and 17 years or more)], lifestyle factors [smoking (never/past/current), alcohol consumption assessed with the AUDIT questionnaire (abstinent/neither abuse or dependence/abuse/dependence), and body mass index (BMI, kg/m^2 ; underweight: $\text{BMI} < 18.5$ /normal: $18.5 \leq \text{BMI} < 25$ /overweight: $25 \leq \text{BMI} < 30$ /obesity: $\text{BMI} \geq 30$)], health factors [high blood pressure (HBP; blood pressure higher than 140/90 mmHg or history of hypertension), history of diabetes, cardiovascular diseases (CVD; stroke, angina pectoris, myocardial infarction, arteritis of the lower limbs, others), and depressive symptomatology defined as a Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) scale score ≥ 16].

In additional analyses, the rural/urban status of the *commune* was considered, according to the classification by the French National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE).

Statistical analyses

PCA was used to define a global cognitive score that took into account all cognitive domains. This score was defined as the first axis of the PCA (using the Kaiser criterion) of the scores of the six cognitive tests: FCRST, VFT (semantic and phonemic), TMT -A and -B, and DSST. The first axis summarized the best data composition of the individual in the sample (47% variance explained). The participants' position on this axis defined their degree of cognitive performances: lower scores indicated worse cognitive performances.

Each specific cognitive skill was analyzed separately. For all tests included in the global cognitive score, poor performances was defined as a score below or equal to the 25th percentile of the distribution (greater than or equal to the 75th percentile for TMT).

Considering the data hierarchical structure, a multilevel logistic regression model was used to take into account the clustering of individuals within higher-level units (13). Laplace's method was used to estimate parameters; this method includes an approximation of the likelihood and is prone to underestimating the effects.

Sex, age, ethnicity, education level, smoking, alcohol consumption, BMI, HBP, diabetes, CVD, and CES-D were introduced in each regression model with poor cognitive performances as dependent variables. First, individual deprivation (Model 1) and neighborhood deprivation (Model 2) were modeled separately. The last model (Model 3) considered together the individual deprivation score and the neighborhood deprivation score adjusted for individual characteristics. All analyses were performed using SAS version 9.4.

RESULTS

Study population

Analyses concerned only French-speaking participants aged 45 years and older with available cognitive data in January 2019, and no missing data for the EPICES score and covariates. Among the 44,648 participants included in the sample, 52% were women and the median (interquartile range) age at enrollment was 57.5 years (51.5-63.5). Compared with the excluded people, included participants were more often men ($p=0.001$), younger, more educated and wealthier ($p<.0001$).

According to the EPICES score, 12.5% of participants were personally deprived ($n=5,565$). Deprived individuals were younger (56.5 y vs 57.5, $p<.0001$) (Table 2), whereas the proportion of women was similar between deprived and not deprived people ($p=0.27$). Overweight, history of CVD, HBP and depressive symptoms were more frequent in the deprived group ($p<.0001$). Cognitive performances (all tests) were lower in the deprived group (Table 2). Moreover, individually deprived people lived more often in a deprived neighborhood compared with not deprived people (25.4% vs 19.2% lived in the most deprived neighborhood).

In comparison with people living in the most favored area (Q1; $n=8902$), people living in the most deprived environment ($n=8,929$) were more frequently men (50% vs 46%, $p<.0001$) and had lower education level (14% had less than 11 years of education vs 6%, $p<.0001$). They tended to have higher BMI (17% were obese vs 10%, $p<.0001$) and most often history of hypertension (45% vs 35%, $p<.0001$), CVD and diabetes ($p<.0001$).

Compared with those who lived in the most favored environment, people living in the most deprived areas had lower cognitive performances, as indicated by their lower

median score for all cognitive tests: MMSE (28 vs 29), FCRST (32 vs 34), semantic VFT (23 vs 24), phonemic VFT (14 vs 16), DSST score (65 vs 69) and for TMT-A (32 vs 31) and TMT-B (61 vs 57). Moreover, cognitive performances (global cognitive score) decreased in function of the neighborhood deprivation level (Figure 1) in both individual deprived and not deprived groups.

Impact of individual and neighborhood deprivation on cognitive performances

In multivariate analyses (model 1 adjusted for sex, age, ethnicity, education, behaviors and health status), deprived individuals (EPICES score ≥ 30.17) had a greater risk of poorer global cognitive performances (odds ratio [OR], 1.56; 95% CI, 1.45-1.68) (Table 3).

Similarly, individuals living in a deprived environment were at higher risk of poorer cognitive performances (model 2 adjusted for sex, age, ethnicity, education, behaviors and health status) (Table 3). This risk was higher with higher levels of neighborhood deprivation (ref. Q1; Q2: OR = 1.09, 95%CI: 0.99-1.20; Q3: OR = 1.23, 95%CI: 1.11-1.36; Q4: OR = 1.27, 95%CI: 1.15-1.40; Q5: OR = 1.36, 95%CI: 1.23-1.51).

No interaction was observed between neighborhood deprivation and individual characteristics (sex, age, ethnicity, education level, daily mobility, social isolation, and individual deprivation).

When the two deprivation scores were considered in the same model, they remained highly significant (model 3; Table 3). Model 3 highlighted the influence of neighborhood deprivation on cognition, independently of the individual deprivation score. After adjustment for confounders and individual deprivation, individuals living in a deprived environment remained at higher risk of poorer cognitive performances (ref. Q1; Q2: OR = 1.10, 95%CI: 1.00-1.21; Q3: OR = 1.24, 95%CI: 1.12-1.36;

Q4: OR = 1.26, 95%CI: 1.14-1.39; Q5: OR = 1.35, 95%CI: 1.23-1.50).

Analysis of the raw cognitive scores showed that the DSST score was the most associated with the level of neighborhood deprivation (ref. Q1; Q2: OR = 1.08, 95%CI: 0.99-1.18; Q3: OR = 1.17, 95%CI: 1.07-1.28; Q4: OR = 1.20, 95%CI: 1.09-1.31; Q5: OR = 1.26, 95%CI: 1.14-1.38) and also the phonemic fluency task of the VFT (ref. Q1; Q2: OR = 1.06, 95%CI: 0.97-1.16; Q3: OR = 1.31, 95%CI: 1.21-1.43; Q4: OR = 1.40, 95%CI: 1.28-1.53 Q5: OR = 1.38, 95%CI: 1.26-1.51).

Sensitivity analyses performed on a subsample with available data on social isolation and physical activity (n=11,511) showed that the influence of neighborhood deprivation remained significant after adjustment for social isolation (contact with family or friends more than or equal to 2 times in the month) and physical activity (score from 0 to 6, 0 for inactive people and 6 for very active people) [data not shown].

Rural vs urban areas

As urbanization influenced the association between contextual deprivation and cognitive performances (p of interaction = 0.01), results were stratified according to the participants' rural or urban status (Table 4). Among the 44,648 participants, 7,722 lived in rural areas (17%). Living in a deprived neighborhood was associated with poorer cognitive performances in both rural and urban dwellers (Table 4). Moreover, the risk of poorer cognitive performances when living in the most deprived environment was higher for rural (Q5 VS Q1: OR, 1.62; 95% CI, 1.04-2.55) than urban dwellers (Q5 VS Q1: OR, 1.29; 95% CI, 1.16-1.44).

DISCUSSION

Our study shows a strong socio-economic status gradient of cognitive performances associated with both individual and neighborhood deprivation levels, in a large sample (n=44,648) of middle-aged and young-old volunteers from the CONSTANCES cohort (45 to 70 years of age). After adjustment for individual factors, deprived individuals and individuals living in a deprived environment had a greater risk of poorer cognitive performances. The neighborhood deprivation level had a global impact on cognitive performances, and also on specific cognitive skills, such as attention and executive functions, independently of the individual deprivation level. The neighborhood deprivation effect was mainly related to the phonemic fluency task and DSST score, which has best psychometric properties (14), is more specific than cognitive tests like MMSE (15), and may be first affected in the long-term pre-dementia process (16). This negative effect was stronger with higher neighborhood deprivation scores, and among rural dwellers.

Low individual socioeconomic status is associated with poorer health (23), excess death rate (24), lower cognitive performances, and increased risk of dementia, independently of health conditions (19,20). Socioeconomic status, assessed at the contextual level, is related to risky health behaviors, cardiovascular disorders, and higher mortality (21). On the other hand, findings on the relationship between neighborhood deprivation and cognitive impairment remain controversial (15). One study reported no association with cognitive decline (22), and a recent work with long follow-up found no association with the risk of dementia (23). However, other studies showed that area-level socioeconomic status might influence cognition, independently of individual characteristics. A deprived residential environment could increase, mostly in older (>65 years) subjects, the risk of poor cognitive performances (24), cognitive decline (25,26), and even dementia (27–29). Our

findings are in accordance with those reported by our team on the dementia risk in the Three City Study cohort (65 years and over) (28,29), although our current work concerned a middle-aged population. The present study shows that the impact of environmental deprivation on cognition may be present early in life. To our knowledge, only one study showed this impact in this time window for preventive interventions among people with the *APOE* ε4 allele (30).

The environmental deprivation level could be associated with qualitative and quantitative differences in resources (e.g., sports equipment – recreation centers; cultural equipment: museums, libraries, bookstores, cinema; healthy food stores; public transport; and health services), social environment (social stressors; social cohesion, community centers, social clubs), and built environment (presence of parks/green spaces, street connectivity) (6,22,31). The lower availability of these resources could affect individual competences through a lower active lifestyle (e.g., physical activity), social activity and support, limited healthy lifestyles, or increase of anxiety and depression. All these factors may increase the risk of cognitive impairment. The socioeconomic environment could also influence cardiovascular risk factors and morbidity (myocardial infarction, stroke, coronary heart disease, and CVD mortality (32)) that are associated with higher risk of dementia (33). Furthermore, the environment can act as a source of “brain training”, by offering cognitive stimulation (34). CR is built through every day relevant experiences, including leisure and social activities, and more generally living conditions that offer mental stimulation and that can be influenced directly or indirectly by the living environment characteristics (6,35).

Multiple environmental influences can contribute to urban/rural differences. The relatively few studies on subjects living in rural areas showed higher prevalence of cognitive impairment and dementia (36,37). Urban areas could provide a more stimulating and

intellectually demanding (e.g., higher level of visually and auditory stimulation) environment than rural areas (6). However, urban areas may provide “toxic social circumstances” (fragmentation of family structure and social support, wider socioeconomic disparities, reduced social cooperation) that facilitate chronic stress and abnormal neural development in vulnerable individuals (5).

One of the main strengths of this study is the large population sample from the general population in metropolitan France. Unlike many other studies, the effect of deprivation on cognitive performances was examined in a middle-aged to young-old population (45 years and over). In the CONSTANCES cohort, a cognitive test battery was administered by neuropsychologists in standardized conditions. In addition, deprivation was evaluated with validated tools that are commonly used in many French studies on deprivation (10,11,23). The EPICES score allowed taking into account the multidimensional nature of precariousness, by including markers of individual resources and also of social support. To reduce the possibility of residual confounding, analyses were controlled for many individual variables (socio-demographic characteristics, lifestyle, and health status) and multilevel models suited for the specific structure of the data were used.

Limitations of this study include the cross-sectional analysis of cognitive performances data. Due to the study observational design, the possibility of residual confounding cannot be ruled out. The absence of data on *APOE*ε4 carrier status did not allow examining its potential modifying effect. Neighborhood deprivation of the place of residence was evaluated at inclusion, without considering the residential history and the individual’s daily commuting. Area-based limitation is difficult to assess and is mostly defined using administrative boundaries (15). Furthermore, it would be interesting to include other environmental dimensions that can influence cognitive decline (e.g., pollution [more frequent in urban areas], presence of green spaces, noise

and environmental layout) for the interpretation of results (38–40).

This study provides new evidence that the socio-economic level of the place of residence affects cognitive performances in a large general middle-aged to young-old French population. Higher neighborhood deprivation was associated with worse cognition after controlling for individual deprivation and many individual factors. These results alert on the need to target socially deprived at-risk populations and at-risk geographic areas in preventive strategies, and stress the interest of non-pharmacological interventions. The inclusion of socially favored populations in previous negative randomized-controlled trials on preventive interventions in cognitive ageing could be one of the explanations of their lack of efficacy.

Acknowledgements

The authors thank the ‘Caisse nationale d'assurance maladie’ (CNAM) and the ‘Centres d’Examen de Sante’ of the French Social Security which are collected a large part of the data.

Contributors

NL performed the statistical analysis, interpreted the results and edited the first draft of the manuscript. IC and EC also contributed to the statistical analysis. MG and MZ acquired the data. CB designed the study, contributed data and helped to write the manuscript. NL and CB developed the study hypotheses. All authors critically revised the manuscript.

Funding

The CONSTANCES Cohort Study was supported and funded by the ‘Caisse nationale d'assurance maladie’ (CNAM). The CONSTANCES Cohort Study is an ‘Infrastructure nationale en Biologie et Santé’ and benefits from a grant from Agence Nationale de la Recherche (ANR-11-INBS-0002). CONSTANCES is also partly funded by MSD, AstraZeneca and Lundbeck.

The present analyses were supported by a grant from the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES, EST – N°2016/1/102).

Competing interests

None declared.

Ethics approval

The Constances cohort received ethical approval from the French National Data Protection Authority (authorisation no.910486) and the Institutional Review Board of the National Institute for Medical Research (authorisation no.01-011). All participants gave informed consent to participate.

References

1. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 2008;64(5):492-8.
2. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2018;14(11):653-66.
3. Knopman DS. Cerebrovascular disease and dementia. *Br J Radiol* 2007;80 Spec No 2:S121-127.
4. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012;11(11):1006-12.
5. Tost H, Champagne FA, Meyer-Lindenberg A. Environmental influence in the brain, human welfare and mental health. *Nat Neurosci* 2015;18(10):1421-31.
6. Cassarino M, Setti A. Environment as « Brain Training »: A review of geographical and physical environmental influences on cognitive ageing. *Ageing Res Rev* 2015;23(Pt B):167-82.
7. Zins M, Goldberg M, CONSTANCES team. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur J Epidemiol* 2015;30(12):1317-28.
8. Abrantes P, Sabatier S, Guenot C. Le score EPICES : l'indicateur de précarité des Centres d'examen de santé de l'Assurance Maladie. 2005;18.
9. Sass C, Guéguen R, Moulin JJ, Abric L, Dauphinot V, Dupré C, et al. [Comparison of the individual deprivation index of the French Health Examination Centres and the administrative definition of deprivation]. *Sante Publique Vandoeuville-Nancy Fr* 2006;18(4):513-22.
10. Labbe E, Blanquet M, Gerbaud L, Poirier G, Sass C, Vendittelli F, et al. A new reliable index to measure individual deprivation: the EPICES score. *Eur J Public Health*. août 2015;25(4):604-9.
11. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009;9:33.
12. Ouvrard C, Berr C, Meillon C, Ribet C, Goldberg M, Zins M, et al. Norms for standard neuropsychological tests from the French CONSTANCES cohort. *Eur J Neurol* 2019;26(5):786-93.
13. Austin PC, Merlo J. Intermediate and advanced topics in multilevel logistic regression analysis. *Stat Med* 2017;36(20):3257-77.
14. Mura T, Amieva H, Goldberg M, Dartigues J-F, Ankri J, Zins M, et al. Effect size for the main cognitive function determinants in a large cross-sectional study. *Eur J Neurol* 2016;23(11):1614-26.
15. Besser LM, McDonald NC, Song Y, Kukull WA, Rodriguez DA. Neighborhood Environment and Cognition in Older Adults: A Systematic Review. *Am J Prev Med* 2017;53(2):241-51.
16. Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacquemin-Gadda H, Foubert-Samier A, et al. Compensatory mechanisms in

- higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain J Neurol* 2014;137(Pt 4):1167-75.
17. Bihan H, Laurent S, Sass C, Nguyen G, Huot C, Moulin JJ, et al. Association among individual deprivation, glycemic control, and diabetes complications: the EPICES score. *Diabetes Care* 2005;28(11):2680-5.
 18. Bongue B, Colvez A, Amsellem E, Gerbaud L, Sass C. Assessment of Health Inequalities Among Older People Using the EPICES Score: A Composite Index of Social Deprivation. *J Frailty Aging* 2016;5(3):168-73.
 19. Yaffe K, Falvey C, Harris TB, Newman A, Satterfield S, Koster A, et al. Effect of socioeconomic disparities on incidence of dementia among biracial older adults: prospective study. *BMJ* 2013;347:f7051.
 20. Zeki Al Hazzouri A, Haan MN, Kalbfleisch JD, Galea S, Lisabeth LD, Aiello AE. Life-Course Socioeconomic Position and Incidence of Dementia and Cognitive Impairment Without Dementia in Older Mexican Americans: Results From the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Epidemiol* 2011;173(10):1148-58.
 21. Bosma H, van de Mheen HD, Borsboom GJ, Mackenbach JP. Neighborhood socioeconomic status and all-cause mortality. *Am J Epidemiol* 2001;153(4):363-71.
 22. Rosso AL, Flatt JD, Carlson MC, Lovasi GS, Rosano C, Brown AF, et al. Neighborhood Socioeconomic Status and Cognitive Function in Late Life. *Am J Epidemiol* 2016;183(12):1088-97.
 23. Ouvrard C, Berr C, Meillon C, Ribet C, Goldberg M, Zins M, et al. Norms for standard neuropsychological tests from the French CONSTANCES cohort. *Eur J Neurol* 2019;26(5):786-93.
 24. Lang IA, Llewellyn DJ, Langa KM, Wallace RB, Huppert FA, Melzer D. Neighborhood deprivation, individual socioeconomic status, and cognitive function in older people: analyses from the English Longitudinal Study of Ageing. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(2):191-8.
 25. Sheffield KM, Peek MK. Neighborhood context and cognitive decline in older Mexican Americans: results from the Hispanic Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Epidemiol* 2009;169(9):1092-101.
 26. Clarke PJ, Weuve J, Barnes L, Evans DA, Mendes de Leon CF. Cognitive decline and the neighborhood environment. *Ann Epidemiol* 2015;25(11):849-54.
 27. Cadar D, Lassale C, Davies H, Llewellyn DJ, Batty GD, Steptoe A. Individual and Area-Based Socioeconomic Factors Associated With Dementia Incidence in England: Evidence From a 12-Year Follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *JAMA Psychiatry* 2018;75(7):723-732.
 28. Letellier N, Carrière I, Gutierrez L-A, Gabelle A, Dartigues J-F, Dufouil C, et al. Influence of activity space on the association between neighborhood characteristics and dementia risk: results from the 3-City study cohort. *BMC Geriatr* 2019;19(1):4.
 29. Letellier N, Gutierrez L-A, Carrière I, Gabelle A, Dartigues J-F, Dufouil C, et al. Sex-specific association between neighborhood characteristics and

- dementia: The Three-City cohort. *Alzheimers Dement* 2018; 14(4):473-482.
30. Lee BK, Glass TA, James BD, Bandeen-Roche K, Schwartz BS. Neighborhood psychosocial environment, apolipoprotein E genotype, and cognitive function in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(3):314-21.
 31. Wu Y-T, Prina AM, Brayne C. The association between community environment and cognitive function: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50(3):351-62.
 32. Havranek Edward P., Mujahid Mahasin S., Barr Donald A., Blair Irene V., Cohen Meryl S., Cruz-Flores Salvador, et al. Social Determinants of Risk and Outcomes for Cardiovascular Disease. *Circulation* 2015;132(9):873-98.
 33. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol* 2017;74(10):1246-54.
 34. Clarke PJ, Ailshire JA, House JS, Morenoff JD, King K, Melendez R, et al. Cognitive Function in the Community Setting: The Neighborhood as a Source of “Cognitive Reserve”? *J Epidemiol Community Health* 2012;66(8):730-6.
 35. Cassarino M, Setti A. Complexity As Key to Designing Cognitive-Friendly Environments for Older People. *Front Psychol* 2016;7:1329.
 36. Russ TC, Batty GD, Hearnshaw GF, Fenton C, Starr JM. Geographical variation in dementia: systematic review with meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2012;41(4):1012-32.
 37. Contador I, Bermejo-Pareja F, Puertas-Martin V, Benito-Leon J. Childhood and Adulthood Rural Residence Increases the Risk of Dementia: NEDICES Study. *Curr Alzheimer Res* 2015;12(4):350-7.
 38. Killin LOJ, Starr JM, Shiue IJ, Russ TC. Environmental risk factors for dementia: a systematic review. *BMC Geriatr* 2016;16(1):175.
 39. de Keijzer C, Tonne C, Basagaña X, Valentín A, Singh-Manoux A, Alonso J, et al. Residential Surrounding Greenness and Cognitive Decline: A 10-Year Follow-up of the Whitehall II Cohort. *Environ Health Perspect* 2018;126(7):077003.
 40. Ailshire J, Karraker A, Clarke P. Neighborhood social stressors, fine particulate matter air pollution, and cognitive function among older U.S. adults. *Soc Sci Med* 2017;172:56-63.

Table 1: Items of the EPICES score (n=44,648)

Items of EPICES score	Yes (n,%)	Coefficient*
Have you ever met a social worker?	1 483 (3.3)	10.06
Do you have a supplementary insurance? **	43 827 (98.2)	-11.83
Do you live as a couple?	34 804 (78.0)	-8.28
Do you own your home?	37 587 (84.2)	-8.28
Do you experience financial difficulties to buy food?	3 672 (8.2)	14.80
Have you done sports in the last 12 months?	31 952 (71.6)	-6.51
Have you been to a show or movie in the last 12 months?	37 705 (84.5)	-7.10
Have you been on vacation in the last 12 months?	39 408 (88.3)	-7.10
In the last 6 months, have you had any contacts with family members?	41 338 (92.6)	-9.47
In case of difficulties, are there people in your entourage you can count on:		
- To take you in for a few days?	38 550 (86.3)	-9.47
- To offer you material assistance?	33 607 (75.3)	-7.10

*Coefficient used to calculate the EPICES score: only applicable when the participant responds yes at the question. **Imputed variable.

Table 2: Population characteristics according to the individual deprivation (N=44,648)

Individual characteristics, No. (%)	Not deprived (n = 39,083)	Deprived (n = 5,565)	p-value^a
<i>Socio-demographic and socio-economic factors</i>			
Female	20217 (51.7)	2923 (52.5)	
Age (years) ^b	57.5 (51.5-63.5)	56.5 (50.5-63)	
Years of education			<.0001
>5	634 (1.6)	368 (6.6)	
5 to 11	2715 (7.0)	750 (13.5)	
11 to 13	14592 (37.3)	2832 (50.9)	
14 to 16	13341 (34.1)	1196 (21.5)	
≥17	7801 (20.0)	419 (7.5)	
<i>Lifestyle and health factors</i>			
Alcohol			<.0001
Abstinent	841 (2.2)	318 (5.7)	
No abuse or dependence	31776 (81.3)	4087 (73.4)	
Abuse	5312 (13.6)	772 (13.9)	
Dependence	1154 (3.0)	388 (7.0)	
Smoking status			0.02
Never	17720 (45.3)	2125 (38.2)	
Current	4532 (11.6)	1302 (23.4)	
Past	16831 (43.1)	2138 (38.4)	
BMI (kg/m ²)			<.0001
Underweight (<18.5)	1050 (2.7)	163 (2.9)	
Normal (18.5-<25)	19216 (49.2)	2135 (38.4)	
Overweight (≥25-30)	14002 (35.8)	2012 (36.2)	
Obese (>30)	4815 (12.3)	1255 (22.6)	
Hypertension	15281 (39.1)	2583 (46.4)	<.0001
Diabetes	987 (2.5)	317 (5.7)	<.0001
History of cardiovascular disease	3489 (8.9)	609 (10.9)	<.0001
Depressive syndrome	6302 (16.1)	2245 (40.3)	<.0001
<i>Cognitive performances^b</i>			
MMSE (0-30) ^c	29 (28-30)	28 (27-29)	<.0001
FCRST (0-48) ^c	33 (29-37)	32 (28-36)	<.0001
Semantic VFT (words in 1 min) ^c	24 (20-28)	22 (18-26)	<.0001
Phonemic VFT (words in 1 min) ^c	15 (12-19)	14 (11-17)	<.0001
TMT A (max 180 seconds) ^c	31 (25-39)	33 (27-42)	<.0001
TMT B (max 180 seconds) ^c	59 (47-74)	66 (52-87)	<.0001
DSST score (0-135) ^c	68 (58-77)	62 (52-72)	<.0001
Neighborhood characteristics, No. (%)			
FDep deprivation index			<.0001
Q1 (most favored)	8000 (20.5)	902 (16.2)	
Q2	7978 (20.4)	1000 (18.0)	
Q3	7947 (20.3)	992 (17.8)	
Q4	7644 (19.6)	1256 (22.6)	
Q5 (most deprived)	7514 (19.2)	1415 (25.4)	

^ap-value adjusted for sex and age^bMedian (interquartile range)^cTheoretical range

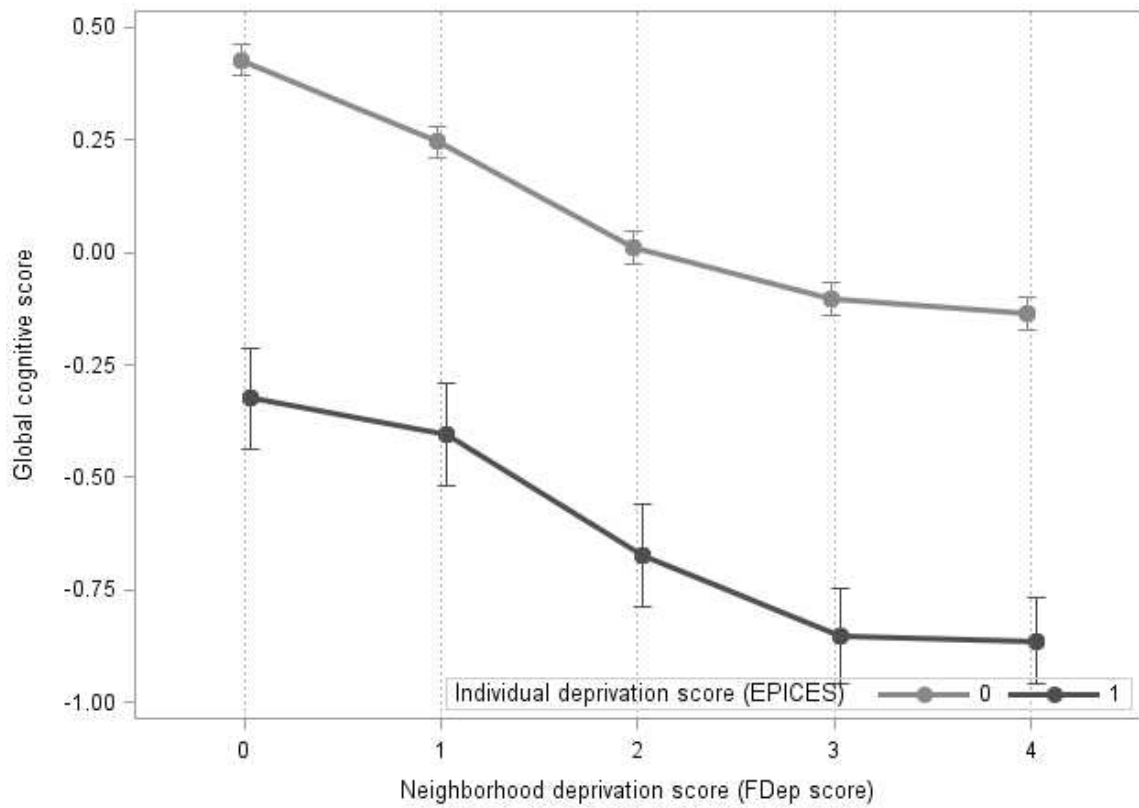


Figure 1: Distribution of the global cognitive score according to the neighborhood deprivation level in the individually deprived and not deprived groups

Table 3: Relationship between individual deprivation/neighborhood deprivation and cognitive performances, based on multilevel logistic models (N=44,648)

Global cognitive score	Odds Ratio (95% CI) per Model								
	Model 1			Model 2			Model 3		
	OR	95% CI	<i>p</i> -value	OR	95% CI	<i>p</i> -value	OR	95% CI	<i>p</i> -value
Individual deprivation									
<i>EPICES score</i>									
Not deprived	Ref.		<.0001				Ref.		<.0001
Deprived	1.56	[1.45;1.68]					1.57	[1.46;1.70]	
Neighborhood deprivation									
<i>FDep09 score</i>									
Q1 (most favored)				Ref.	-	<.0001 ^a	Ref.	-	<.0001 ^a
Q2				1.09	[0.99;1.20]		1.10	[1.00;1.21]	
Q3				1.23	[1.11;1.36]		1.24	[1.12;1.36]	
Q4				1.27	[1.15;1.40]		1.26	[1.14;1.39]	
Q5 (most deprived)				1.36	[1.23;1.51]		1.35	[1.23;1.50]	

Models 1 and 2 were adjusted for sex, age, ethnicity, education level, smoking, alcohol consumption, BMI, HBP, diabetes, cardiovascular diseases and depressive symptomatology. In Model 3, individual deprivation and neighborhood deprivation were considered in the same model adjusted for sex, age, ethnicity, education level, smoking, alcohol consumption, BMI, HBP, diabetes, cardiovascular diseases and depressive symptomatology.

OR = Odds Ratio; CI = Confidence Interval ^a*p*-value for trend

Table 4: Relationship between individual deprivation/neighborhood deprivation and cognitive performances according to the rural/urban status based on multilevel logistic models (N=44,648)

Global cognitive score	RURAL (n=7,722)			URBAN (n=36,926)		
	OR	Model 3 95% CI	p-value	OR	Model 3 95% CI	p-value
Individual deprivation						
<i>EPICES score</i>	Ref.		<.0001	Ref.		<.0001
Not deprived	1.70	[1.40;2.07]		1.54	[1.42;1.67]	
Deprived						
Neighborhood deprivation						
<i>FDep score</i>						
Q1 (most favored)	Ref.	-	0.04*	Ref.	-	<.0001*
Q2	1.10	[0.67;1.82]		1.11	[1.01;1.23]	
Q3	1.31	[0.83;2.08]		1.25	[1.12;1.38]	
Q4	1.36	[0.86;2.14]		1.29	[1.16;1.44]	
Q5 (most deprived)	1.63	[1.04;2.55]		1.29	[1.16;1.44]	

Model 3: Individual deprivation and neighborhood deprivation were considered in the same model adjusted for sex, age, ethnicity, education level, smoking, alcohol consumption, BMI, HBP, diabetes, cardiovascular diseases and depressive symptomatology.

I.B.3 Discussion

Les résultats obtenus dans la cohorte Constances avec les performances cognitives vont dans le sens des résultats obtenus dans la cohorte 3C avec le risque de démence, et apportent de nouveaux arguments concernant l'impact du niveau socio-économique du lieu de résidence sur les performances cognitives et ce dès l'âge de 45 ans.

En comparaison aux résultats trouvés dans 3C, nous n'avons pas retrouvé les effets modificateurs du sexe et de la mobilité quotidienne, cela s'explique peut-être par les différences de populations d'étude (génération - années 2010 vs 2000 pour 3C - et fenêtre d'exposition différente – âge moyen vs « vieillesse ») ou par la sélection des hommes par la mortalité dans 3C, non visible pour le moment dans Constances.

Un fort gradient socio-économique des performances cognitives a été mis en évidence en fonction du niveau de défavorisation individuel mais aussi contextuel. Comme attendu, plus les personnes sont défavorisées moins leurs performances cognitives sont bonnes, même après ajustement sur leur âge, sexe, niveau d'étude, mode de vie et état de santé. Ensuite, plus les volontaires de Constances vivent dans des quartiers défavorisés, moins leurs performances cognitives sont bonnes, indépendamment de leur niveau de défavorisation individuel et de nombreux autres facteurs individuels. Le niveau de défavorisation du quartier semble avoir un impact global sur les performances cognitives, mais aussi sur des domaines cognitifs spécifiques, telles que l'attention et les fonctions exécutives. De plus, l'effet néfaste de la défavorisation sur la cognition semble plus marqué chez les habitants des zones rurales.

Certains mécanismes peuvent expliquer l'association entre le niveau de défavorisation du lieu de résidence et les performances cognitives (dans Constances) ou le risque de démence (dans 3C) avec notamment un moindre accès aux ressources contextuelles et une moindre participation sociale, comme expliqué dans chacune des discussions des trois articles précédents. Il est également possible d'imaginer l'existence d'autres mécanismes sous-jacents. Ainsi, l'environnement, y compris l'environnement social, peut être susceptible de modifier les systèmes biologiques, surtout pendant les premières années de la vie, pouvant ensuite impacter la santé, c'est ce qu'on appelle l'« incorporation biologique » (206).

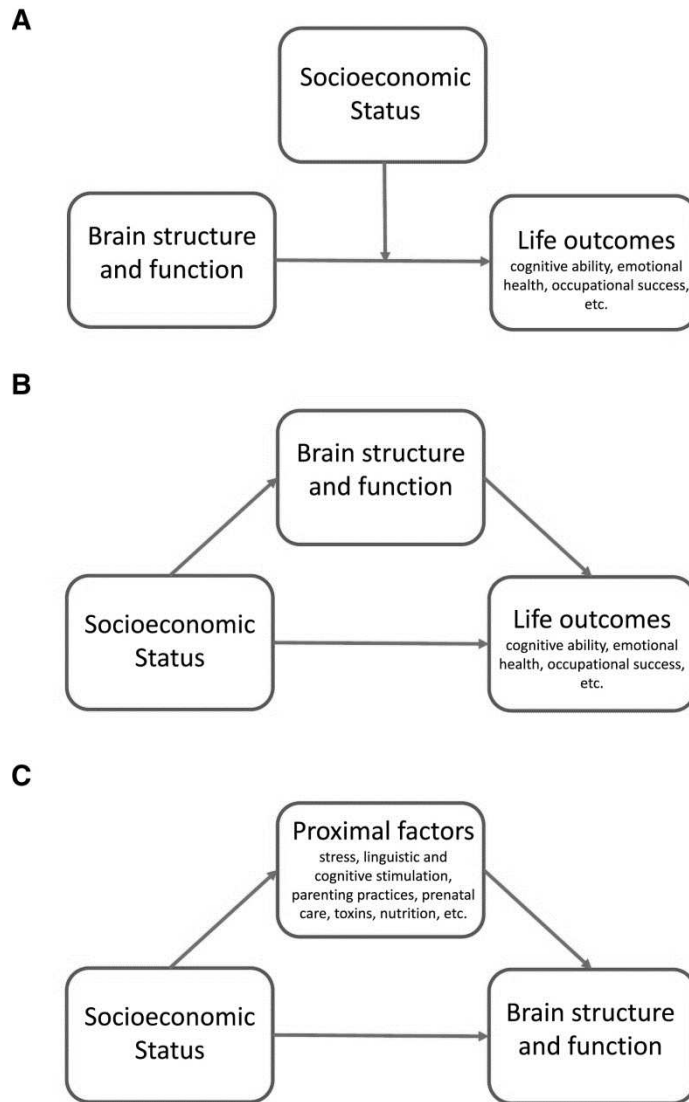
L'incorporation biologique peut se définir comme une adaptation biologique à un environnement, elle peut s'expliquer en partie par plusieurs mécanismes connus. D'abord, l'exposition à un environnement stressant met en jeu des systèmes nerveux et neuroendocriniens appelés « systèmes de réponse au stress », impliquant l'axe hypothalamo-

hypophysaire, le système nerveux autonome, diverses zones du cortex cérébral mais aussi le système immunitaire et inflammatoire. Lorsqu'un individu est confronté à un environnement défavorable, il va s'adapter physiologiquement de façon permanente (207).

C'est principalement dans les travaux sur le neurodéveloppement de l'enfant que l'on peut chercher des éléments pour expliquer ou interpréter nos résultats. Le niveau de défavorisation des parents peut nuire au développement fonctionnel du cortex préfrontal des enfants (208,209). L'étude menée par Moriguchi et Shinohara (210), en 2019, montre qu'un faible SSE est associé une hypoactivation de la région préfrontale latérale pouvant impacter les fonctions exécutives chez de jeunes enfants (N=93). En 2019 également, Za et al. ont montré que les personnes avec un SSE faible sont moins susceptibles d'avoir une activité soutenue au sein de la zone des fonctions exécutives, mais à l'inverse au sein du système de récompense (211). Une revue de la littérature parue en 2017, résume les différentes relations entre le SSE, la structure et le fonctionnement du cerveau (212). La [Figure 24](#) expose les différentes relations possibles entre le SSE et le fonctionnement du cerveau, et les potentiels médiateurs dans cette relation (stress, stimulation cognitive, toxines, nutrition...).

Le niveau socioéconomique à l'échelle individuel influence la structure et le fonctionnement du cerveau mais l'environnement de vie peut également influencer les mécanismes biologiques impliqués dans le déclin cognitif du sujet âgé et la survenue de démence. Dans un travail présenté à l'*Alzheimer's Association International Conference* (AAIC) de juillet 2018 (213), Hunt et al. ont montré que le fait de vivre dans un quartier très défavorisé était associé à une diminution du volume de l'hippocampe (N=429). Cerin et al. ont constaté que les indices de la « marchabilité » du quartier étaient associés à des marqueurs d'imagerie cérébrale d'une meilleure santé cognitive, c'est-à-dire un dépôt plus faible de A β , un volume ventriculaire plus petit et un volume plus important de matière grise et de matière hippocampique (214).

Ces recherches dans ce domaine, chez l'homme, sont encore peu nombreuses.



- (A) Modération des relations cerveau-comportement par le SSE.
- (B) Médiation des conséquences comportementales du SSE par le cerveau.
- (C) Médiation des relations SSE-cerveau par des facteurs proximaux associés au SSE.

Figure 24. Relations possibles entre les causes et les conséquences du SSE et ses corrélations neurales (212).

En bref, les inégalités sociales de santé observées dans ces travaux relèvent possiblement à la fois de mécanismes biologiques complexes et de déterminants socialement construits.

Conclusion de l'analyse des relations entre environnement résidentiel et cognition

En conclusion de cette première partie sur l'étude des relations entre environnement résidentiel et cognition, nos travaux mettent en lumière l'influence du niveau de défavorisation du lieu de vie sur le niveau de performances cognitives et le risque de démence, indépendamment du niveau socioéconomique individuel et d'autres caractéristiques individuelles, dans deux populations très différentes (≥ 45 ou ≥ 65 ans).

Ces résultats soulignent la nécessité de cibler les populations et les zones géographiques socialement défavorisées dans les stratégies de prévention et la mise en place d'interventions non médicamenteuses, afin de réduire davantage les inégalités sociales de santé dans le vieillissement cognitif.

II. Etude des relations entre environnement de travail et cognition dans la cohorte Constances

II.A Relation entre exposition aux solvants et performances cognitives dans la cohorte Constances

II.A.1 Introduction

Au vu des nombreuses limites mises en exergue dans la littérature existante sur la problématique de l'exposition professionnelle aux solvants dans le vieillissement cognitif, il nous a semblé important d'étudier cette question pour la première fois dans une population générale à la fois chez des hommes et des femmes, population sous-étudiée dans le domaine des expositions chimiques.

L'objectif était d'examiner l'association entre l'exposition professionnelle aux solvants et les performances cognitives en population générale, au sein de personnes âgées de 45 ans et plus, avant l'apparition des symptômes cliniques de maladies neurodégénératives et de perte d'autonomie, en prenant en compte les conditions de travail, le contexte socio-économique et les caractéristiques individuelles.

Les résultats de cette étude sont actuellement soumis pour publication.

II.A.2 Article : *Association between occupational solvent exposure and cognitive performances in the French Constances study*

Association between occupational solvent exposure and cognitive performances in the French CONSTANCES study

N. Letellier^a, G. Choron^{a,b}, F. Artaud^c, A. Descatha^{d,e,f}, M. Goldberg^{d,g}, M. Zins^{d,e,g}, A. Elbaz^c, C. Berr^{a,h}

^aINSERM, Univ Montpellier, Neuropsychiatry: Epidemiological and Clinical Research, U1061, Montpellier, France

^bUniv Montpellier, CHU, Montpellier, France

^cUniversité Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, CESP, INSERM, Villejuif, France

^dINSERM, Population-Based Epidemiological Cohorts Research Unit, UMS 011, Villejuif, France

^eUVSQ, INSERM, VIMA; Aging and chronic diseases, U1168, Villejuif, France

^fINSERM, IRSET, ESTER Team, University of Angers, U1085, Angers, France

^gParis Descartes University, Paris, France

^hMemory Research and Resources Center, Department of Neurology, Montpellier University Hospital Gui de Chauliac, Montpellier, France

Corresponding author:

Noémie Letellier

Unité 1061 Inserm

Hopital La Colombiere

39 Avenue Charles Flahault

BP 34493 - 34093 Montpellier cedex 5

Phone: (33) 4 99 61 45 60; Fax: (33) 4 99 61 45 79

Email address: noemie.letellier@inserm.fr

Search terms: Cognition; Occupational exposure; Solvent; Working conditions; Women

Key messages

What is already known about this subject?

- Since the 1980's, the neurotoxicity of organic solvents has been highlighted. However, gaps remain due to methodological heterogeneity and limitations of previous studies.

What are the new findings?

- Associations described here are the first established in a large general population sample of middle aged volunteers (45- to 70-years-old).
- Occupational solvent exposure is associated with poorer cognitive performances, independently of individual characteristics and working environment.
- The large number of women allowed us to study solvent impact on their cognition.

How might this impact on policy or clinical practice in the foreseeable future?

- These findings strengthen the evidence in favor of detrimental effects of solvents on cognitive health in men and women.

ABSTRACT

Objective:

The objective of this study was to evaluate the association between occupational exposure to solvents and cognitive performances in early-aging, taking into account the working environment.

Methods:

In the French CONSTANCES cohort, 41,854 participants aged 45-70 years completed a lifetime occupational exposure self-reported questionnaire. Exposure to solvents (gasoline –for hand washing, trichloroethylene, white spirit, cellulosic thinner) was first considered as a binary variable (exposed/not exposed). We computed number of solvents types to which participants were exposed, duration and anteriority of exposure. Cognitive performances were assessed and analyzed in reference to norms of neuropsychological battery stratified on age, sex and education. Multiple linear and modified Poisson regression were used to estimate the associations between solvent exposure and cognitive performances adjusting for individual and environmental characteristics, and working conditions (night-shift, repetitive and noisy work).

Results:

Associations described here are the first to be established in a general population. Men had a greater risk of poor cognitive performance when they were exposed to gasoline, trichloroethylene, white spirit or cellulosic thinner, even after adjusting for confounders. Exposure-effect relationships for the number of solvents and cumulative exposure time were highlighted. This sample which included 21,620 women of whom 550 were exposed to at least one solvent, allowed us to show their detrimental effect on cognition in women.

Conclusion:

These findings strengthen the detrimental effect of solvent exposure on cognitive health in men but also in women for the first time, in a large general population early-ageing sample from France, taking into account working conditions.

INTRODUCTION

The toxicity of organic solvents represents a public health problem despite regulations that tend to limit their use (1). Solvents are used as degreasers, adjuvants, thinners, cleaners, or purifiers, and represent common occupational exposures. Millions of workers are exposed to organic solvents in a wide range of processes; in industrialized countries, occupational exposure prevalence is around 8% (2,3).

Since the 1980s, the neurotoxicity of organic solvents has been demonstrated (4–8). Chronic exposure can induce central nervous system damage including headache, fatigue, memory and concentration impairment, irritability, depression, and personality changes (8). A meta-analysis of 46 cross-sectional studies showed that solvent exposure was associated with deficits in cognitive function, particularly for attention and procedural speed (9). Results from neuroimaging studies support a central neurotoxicity (10,11).

However, previous studies on the relation between solvent exposure and cognitive impairment provided inconsistent results (12), exposure–effect relationships were characterized by inconsistent patterns (9) and gaps remain due to their methodological heterogeneity and limitations (13). Most studies were performed in occupational settings (4–6,14), included small numbers of participants (14–16), with limited adjustment for confounders (9), or were restricted to men (5,6).

The objective of this analysis of data from the CONSTANCES study was to examine the association between occupational exposure to solvents and cognitive performances in a large French cohort of middle aged and early-aging men and women from the general population, before the onset of clinical symptoms of neurodegenerative diseases and loss of autonomy, taking into account working conditions in addition to the socio economic environment and individual characteristics.

MATERIALS AND METHODS

Participants

This cross-sectional study used baseline data from the CONSTANCES cohort, a large population-based prospective cohort of French adults aged 18–69 years at recruitment, initiated in 2012 in 23 Health Screening Centers (HSC). Participants were randomly selected among members of the CNAM health insurance (“Caisse Nationale d’Assurance Maladie”) that covers over 85% of the French population. Details on cohort recruitment and data collection are available elsewhere (17).

We restricted the analysis to participants aged 45 years and older, who benefited from a standardized cognitive and physical assessment by trained neuropsychologists (18); analyses are based on data available for data analysis in January 2019.

In agreement with French regulations, the CONSTANCES study was authorized by the National Data Protection Authority (Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés – CNIL-#910486) and approved by the Institution Review Board of the National Institute for Medical Research-INSERM (#01-011).

Occupational Solvent Exposure

At baseline, participants self-reported lifetime occupational solvent exposure. They were asked whether they had ever used any of four main types of organic solvents available (gasoline –for hand washing, trichlorethylene, white spirit, cellulosic thinner); if yes, they provided information about the start and end year of exposure. This allowed us to compute the number of types of solvents to which participants were exposed (0 to 4; as few women were exposed to 2,3 or 4 types of solvents, they were grouped together). We also computed the cumulative duration of exposure

to any type of solvent and categorized it in three classes (1-10 / 10-20 / >20 years) as well as the anteriority of exposure to any type of solvent with regard to the date of the cognitive testing (two groups: ≥ 5 years / currently or < 5 years).

Cognitive Function

Cognitive function was assessed by trained neuropsychologists using a standardized battery of cognitive tests evaluating global cognitive function, episodic verbal memory, language abilities, and executive functions (19).

The French version of the Mini Mental State Examination (MMSE) (20) was used to assess global cognitive function. To assess episodic verbal memory, we used the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) (21); for this study, we considered the delayed free recall score (number of freely retrieved words during the delayed phase). To evaluate language abilities, the Verbal Fluency Tasks (VFT) (22) was used by counting the number of words named in one minute (semantic and phonemic fluency tasks). The two parts of the Trail Making Test (TMT-A and -B, coded as time in seconds) assessed executive function and shifting abilities (23). The Digit Symbol Substitution Test (DSST) is a subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (24) that explores attention, processing speed, and executive function. For each tests, the cut-off of the normative neuropsychological tests previously established by sex, age and level of education (19) allowed us to defined poor performances (based on as a score below or equal to the 25th percentile of this distribution, greater than or equal to the 75th percentile for TMT).

We constructed a global cognitive score using principal component analysis (PCA). It was defined as the first axis of a PCA of six scores previously described: FCRST, VFT (semantic and phonemic), TMT -A and -B, and DSST. The first axis explained 47% of the variance for men and 44% for women, and it was

characterized by positive scores and high weights for FCRST, VFT (semantic and phonemic), and DSST, and by negative scores for TMT-A and -B. The position of the participants on this axis defines their degree of global cognitive performances: lower scores correspond to worse cognitive performances.

Lifetime working conditions

Regarding working environment, we used the following variables to characterize lifetime professional constraints: night-shift work (shift work with alternating hours or working hours and travel time often requiring not to sleep during the night at least 50 days/year); repetitive work (under time constraints); noisy work (working in an atmosphere that sometimes requires raising one's voice to speak to a neighbor/interlocutor within 2/3 meters, or working with/near noisy tools, machines or vehicles).

Covariates

Individual covariates included sociodemographic factors: age (in years), education (no diploma or certificate of primary, secondary education, high school graduation, secondary cycle, master degree or more), marital status, income. Lifestyle factors included smoking (never, past, current), alcohol consumption (AUDIT questionnaire (18): abstinent/no abuse or dependence/abuse/dependence), and body mass index (BMI, kg/m²; underweight: BMI<18.5, normal: 18.5≤BMI<25, overweight: 25≤BMI<30, obesity: BMI≥30). Comorbidities included high blood pressure (HBP; blood pressure higher than 140/90 mmHg or history of hypertension), history of diabetes, of cardiovascular disease (CVD: stroke, angina pectoris, myocardial infarction, arteritis of the lower limbs, other), of respiratory disease (chronic bronchitis, emphysema, asthma, other), and depressive symptomatology assessed by a score greater than or equal to 16

on the Center for Epidemiological Studies-Depression (CESD) scale (25).

In addition to these individual covariates, in order to characterize neighborhood socioeconomic status, we also included a composite deprivation index (FDep09) based on four variables (median household income, percentage of high school graduates, percentage of blue-collar workers, unemployment rate) (26).

Statistical analyses

All analyses were stratified by sex because of large differences in exposure prevalence between men and women.

We first performed a multiple linear regression to model global cognitive score that was normally distributed. Afterwards, for all cognitive tests dichotomized at the 25th percentile (75th percentile for TMT), we used modified Poisson regression with a robust error variance (27) to estimate relative risks (RR) and their 95% confidence interval (CI). Separate models were considered for each combination of type of solvent and cognitive test. Covariates included in the multivariate analysis were selected based on univariate analyses ($p < 0.20$) and the literature (28). For both multiple linear and modified Poisson regression, Model 1 (M1) included sociodemographic/lifestyle characteristics and comorbidities associated with solvent exposure (age, level of education, marital status, income, smoking, alcohol consumption, BMI, HBP, cardiovascular disease, respiratory diseases, CESD) and the deprivation index (FDep09). Model 2 (M2) additionally included other occupational exposure (night-shift, repetitive, and noisy work).

All analyses were performed using SAS version 9.4.

RESULTS

Study population

Among the 74,692 volunteers aged 45 and over, we excluded those who do not speak French and not passed the tests in a computerised way ($n = 3,322$). Analyses were restricted to subjects with complete and problem-free cognitive tests ($n = 58,288$). We also excluded outlier data for cognitive tests and missing data for exposure variables and covariables. Finally, the analytic sample included 41,854 subjects with complete data (supplementary Figure 1).

Compared with the excluded people, included participants were more often men, younger, more educated, wealthier, more often white-collar job and healthier ($p < .0001$).

Characteristics of 41,854 individuals included in the study sample are shown in table 1; 51,7% were women, and the median age (interquartile range) for women was 57 [51-63] and 57.5 [51.5-63.5] for men. Nearly 50% of men and women had an education level lower than secondary cycle, and 3.1% of women and 12.7% of men were workers. About 34% of women and 38% of men were retired or withdrawn from business. Overweight and history of CVD, respiratory disease, and HBP were more frequent in men than women; conversely, depressive symptoms were more frequent in women than men. Night-shift and noisy work were more frequent in men than women, while repetitive work was equally frequent in both sex.

Occupational solvent exposure

The most exposed occupation class is the working class, 34% of workers were exposed to at least one solvent ($n = 1,058$), in comparison to 12% of artisans, and 5% of executives and employees. Overall, 16.8% of men ($n = 3,392$) were occupationally exposed to at least one of the four solvents examined: 7.7% were exposed

to gasoline –for hand washing, 10.8% to trichloroethylene, 8.0% to white spirit, 4.4% to cellulosic thinner (Table 2). Among women, 2.5% (n=550) were exposed to at least one of the four solvents: 0.8% to gasoline, 1.4% to trichloroethylene, 1.0% to white spirit, 0.4% to cellulosic thinner. In men, 1.6% were exposed to the four solvents, 2.3% to three, 3.7% to two, and 7.7% to one only. In contrast, few women (0.7%) were exposed to more than one solvent. The average cumulative number of years of exposure was 17.3 years (SD 12.8) for men and 13.8 years (SD 11.1) for women. As expected, the main occupational groups exposed to solvents were: maintenance of industrial equipment, building, mechanics, metalworking, industry, technicians, electricity, furnishing (data not shown).

Cognitive performances and types of solvents

In multiple linear regression models adjusted for working environment, health and socioeconomic status (Table 3), men had poorer global cognitive performances when they were exposed to gasoline ($\beta = -0.20$, 95% IC -0.28;-0.12), trichloroethylene ($\beta = -0.10$, 95% IC -0.17;-0.04), white spirit ($\beta = -0.21$, 95% IC -0.29;-0.14) and cellulosic thinner ($\beta = -0.30$, 95% IC -0.40;-0.20). A similar pattern was observed for the DSST (data not shown). Figure 2 shows the association between solvent exposure and poor cognitive performances (<25th percentile, >75th percentile for the TMT). In men, significant associations were observed for all solvents. Nevertheless, in comparison with the other solvents, the association with trichloroethylene is less clear in modified Poisson regression. Compared to unexposed men, those exposed to gasoline (RR=1.12, 95% IC 1.03-1.22), white spirit (RR=1.14, 95% IC 1.05-1.25) or cellulosic thinner (RR=1.17, 95% IC 1.06-1.31) were at greater risk of having poorer global cognitive performances, independently of individual and environmental characteristics and working conditions.

Women had poorer cognitive performances (for the global cognitive score) when they were exposed to white spirit ($\beta = -0.22$, 95% IC -0.40;-0.03) (Table 3) and (for the DSST) when they were exposed to gasoline (RR=1.41, 95% IC 1.04-1.91) (supplementary Figure 2), independently of working conditions.

For both sex, the adjustment for working conditions (night-shift work, repetitive work, noisy work) reduced the strength of the associations for all cognitive domains.

Cognitive performances and number of types of solvents

In men, we observed significant exposure-effect relationships between the number of types of solvent and cognition (Table 3 and Figure 3). The more men were exposed to a large number of solvents, the worse their global cognitive performances ($p \text{ trend} = <.0001$). For instance, for the DSST, compared to unexposed men, the RR for men exposed to one type of solvent was 1.16 (95% IC 1.03-1.31), while it was 1.20 (95% IC 1.02-1.41) for two different solvents, 1.30 (95% IC 1.07-1.57) for three different solvents, and 1.54 (95% IC 1.25-1.89) for four different solvents ($p \text{ trend} = <.0001$), even after adjustment for working conditions (Figure 3).

In women, no exposure-effect relationships between number of solvents and cognitive performances were evidenced (supplementary Figure 3).

Cognitive performances and cumulative duration of exposure

In men, significant exposure-effect relationships between cumulative duration of exposure and cognitive performances were observed (Table 3 and Figure 3). The longer men were exposed to solvents, the worse their cognitive performances independently of individual characteristics, socioeconomic environment, and working conditions ($p <.0001$). Furthermore, men with the longest

duration of exposure (>20 years) had a greater risk of poor cognitive performances compared to those unexposed, even after additional adjustment for working environment (Figure 3). For example, compared to unexposed individuals, men exposed more than twenty years to solvents were at greater risk of having poorer MMSE performance (RR M2=1.20, 95% IC 1.04-1.38).

In Table 3, women exposed for more than twenty years had poorer global cognitive performances ($\beta = -0.38$, 95% IC -0.63;-0.13) in comparison to those unexposed and this association stayed significant even after adjustment for working conditions ($\beta = -0.31$, 95% IC -0.57;-0.06). With Poisson regression, no associations were observed (supplementary Figure 3).

Cognitive performances and anteriority of exposure

The global cognitive score was lower in men currently exposed ($\beta = -0.33$, 95% IC -0.43;-0.23) and exposed more than 5 years ago ($\beta = -0.15$, 95% IC -0.22;-0.09), compared with those unexposed (Table 3). Similar results were observed when considering the different cognitive domains in men (Figure 3). For instance, for the DSST, men currently exposed (RR M2=1.33, 95% IC 1.15-1.54) and exposed more than 5 years ago (RR M2=1.19, 95% IC 1.07-1.32) were at greater risk of poorer performances (Figure 3).

Among men, cognitive impairment was more important for people currently exposed compared to people no longer exposed in different cognitive domains (Figure 3). Furthermore, people who were currently exposed had a higher risk of having poorer cognitive performances independently of the duration of exposure (data not shown).

In women, none of the multivariate analyses on anteriority of exposures showed any statistical effects.

DISCUSSION

This paper documents the relationship between occupational solvent exposure and cognitive performances in a large sample of middle aged and early-aging volunteers (45- to 70-years-old). Associations described here are the first established in a general population where the large number of women allowed us to study solvent impact on their cognition. Men exposed to gasoline, trichloroethylene, white spirit or cellulosic thinner had poorer cognitive performances, even after controlling for individual factors, socioeconomic environment, and working conditions. Exposure-effect relationships for the number of solvents and cumulative exposure time were highlighted. Cognitive performances decreased with the number of solvents to which individuals were occupationally exposed and with the cumulative duration of exposure. Finally, this sample, which included 21,620 women of whom 550 were exposed to at least one solvent, allowed us to first evidence the detrimental effects of solvents on cognition.

The determinants of cognitive aging encompass individual characteristics (socioeconomic characteristics, lifestyle, health status, etc.), but also the living environment. The living conditions influence cognitive performances, both (1) at the collective level with socioeconomic environment and (2) at the individual level with working conditions. Living in deprived neighborhood is associated with poorer cognitive performances and higher risk of dementia (29). In addition, performing a job implicating working conditions such as shift work (30,31) or noise exposure (32–34) are conditions associated with lower cognitive performances.

Nevertheless, the effects on cognition of joint exposures to solvents and working conditions are currently poorly understood. After adjustment for working environment in addition to classic confounders and socioeconomic environment, most of the associations between solvent exposure and cognitive performances

remained significant. However, they weakened, particularly in women, showing the importance of taking into account other working conditions when studying a chemical occupational exposure. The study of the impact of working environment on health should be considered with a larger overview of its complexity.

Among men, we found significant associations between solvent exposure and measures of global cognitive function, episodic verbal memory, delayed recall, attention, psychomotor speed and executive function, and marginal association with fluency. Our findings are in line with those previously reported in occupational cohorts, mainly showing detrimental effect in the areas of processing speed and attention (9). Our results are also in agreement with those from the prospective cohort of French national gas and electricity (GAZEL) employees (n= 4,134) (4,6) or from the prospective Netherlands Cohort Study (n=2,411 men) (35). The consistent associations found for the DSST score are particularly interesting because this cognitive test is likely to be one of the most appropriate to examine cognitive performances in younger persons; it is a sensitive test (36) requiring sustained attention, processing speed and visual spatial skills, and poor performance on this test has been linked to incident dementia (37).

Subjects who were not exposed or not exposed in the five years before cognitive testing had a lower risk compared to those still exposed. These findings suggest that cognitive impairment linked to solvent exposure may lessen as the time since exposure increases, suggesting a potential reversibility (8). However, some studies suggest that high chronic exposure can be associated with permanent cognitive changes (38,39) and persist after retirement (38). Our findings were not modified by retirement status (data not shown).

Unlike other studies, this study examined the association between lifetime occupational exposure to solvents and cognitive functioning

in a large sample from the general population (reducing the healthy worker bias), in participants older than 45 years of age and with the opportunity to study both men and women. We adjusted our analyses for multiple covariates. The strengths of this study also include the use of different statistical approaches (linear regression, modified Poisson regression), and results were confirmed for multiple cognitive domains as well as a global cognitive score. Furthermore, cognitive performances were evaluated by a battery of tests under standardized conditions by trained neuropsychologists and the cut-off of impaired cognition were established from norms stratified on sex, age and education.

Our study also has limitations. Solvent exposure was self-reported and retrospective data collection may be influenced by current cognitive function. We did not have access to detailed exposure levels or occupational tasks leading to exposure however, the dose-effect relationships are in favor of the plausibility of associations. As in previous studies, we were unable to take into account home exposures to solvents; this could underestimate the exposure of women in the context of domestic chores. Furthermore, protection equipment vary across occupations and according to company size and period, and they were not considered. We examined the role of the number of types of solvents because they may have synergistic or antagonistic effects, and this issue has been little investigated (9). However, the combinations that we defined were not precise enough for this and did not take into account all the possible interactions between the different types of solvents. At this stage, only baseline cognitive assessment was available, so these preliminary results from cross-sectional analyses should be confirmed in further longitudinal analyses on cognitive decline and incident dementia. Furthermore, in view of the differences in characteristics between the individuals included and not in the analyses, we cannot exclude a potential selection bias that may underestimate the associations highlighted. Moreover, even if

this sample was large, showing associations in women stay difficult because of their limited exposure. To our knowledge, this study is the first to show deleterious associations in women. The potential sex differences could be explained in part by differences in prevalence of exposure but also by differences in the metabolism of solvents that could influence the toxicokinetics of the solvents (40).

These findings strengthen the evidence in favor of detrimental effects of solvents on cognitive health by showing that occupational solvent exposure is associated with poorer cognitive performances, independently of individual characteristics and working environment. Associations were mainly highlighted in men besides first evidence of solvent defective effect on cognition in women was shown. However, we suggest a potential detrimental effect of solvents on cognition in women.

Contributors

NL performed the statistical analysis, interpreted the results and edited the first draft of the manuscript. GC and FA also contributed to the statistical analysis. MG and MZ acquired the data. CB designed the study, contributed data and helped to write the manuscript. CB and AE developed study hypotheses. All authors critically revised the manuscript.

Funding

The CONSTANCES Cohort Study was supported and funded by the ‘Caisse nationale d'assurance maladie’ (CNAM). The CONSTANCES Cohort Study is an ‘Infrastructure nationale en Biologie et Santé’ and benefits from a grant from Agence Nationale de la Recherche (ANR-11-INBS-0002). CONSTANCES is also partly funded by MSD, AstraZeneca and Lundbeck.

The present analyses were supported by a grant from the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES, EST – N°2016/1/102).

Competing interests

None declared.

Ethics approval

The Constances cohort received ethical approval from the French National Data Protection Authority (authorisation no.910486) and the Institutional Review Board of the National Institute for Medical Research (authorisation no.01-011). All participants gave informed consent to participate.

Data availability statement

The Constances data is available for registered users and on approval of a research project by the scientific board at <http://www.constances.fr/espace-scientifique/proposer-projet.php>

REFERENCES

1. Xiao JQ, Levin SM. The diagnosis and management of solvent-related disorders. *Am J Ind Med* 2000;37(1):44-61.
2. Dick FD. Solvent neurotoxicity. *Occup Environ Med* 2006;63(3):221-6, 179.
3. HSE. Health risks management: a guide to working with solvents. 1998.
4. Berr C, Vercambre MN, Bonenfant S, Manoux AS, Zins M, Goldberg M. Occupational exposure to solvents and cognitive performance in the GAZEL cohort: preliminary results. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30(1):12-9.
5. Bates MN, Reed BR, Liu S, Eisen EA, Hammond SK. Solvent exposure and cognitive function in automotive technicians. *NeuroToxicology* 2016;57:22-30.
6. Sabbath EL, Glymour MM, Berr C, Singh-Manoux A, Zins M, Goldberg M, et al. Occupational solvent exposure and cognition: does the association vary by level of education? *Neurology* 2012;78(22):1754-60.
7. Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2013;80(22):2035-41.
8. White RF, Proctor SP. Solvents and neurotoxicity. *Lancet Lond Engl* 1997;349(9060):1239-43.
9. Meyer-Baron M, Blaszkewicz M, Henke H, Knapp G, Muttray A, Schäper M, et al. The impact of solvent mixtures on neurobehavioral performance—Conclusions from epidemiological data. *NeuroToxicology* 2008;29(3):349-60.
10. Visser I, Lavini C, Booij J, Reneman L, Majoie C, de Boer AGEM, et al. Cerebral impairment in chronic solvent-induced encephalopathy. *Ann Neurol* 2008;63(5):572-80.
11. Tang CY, Carpenter DM, Eaves EL, Ng J, Ganeshalingam N, Weisel C, et al. Occupational Solvent Exposure and Brain Function: An fMRI Study. *Environ Health Perspect* 2011;119(7):908-13.
12. HSE. Validity and interpretation of neurobehavioural data in studies of neurotoxic effects of occupational exposure to mixtures of organic solvents 2001.
13. van Valen E, Wekking E, van der Laan G, Sprangers M, van Dijk F. The course of chronic solvent induced encephalopathy: a systematic review. *Neurotoxicology* 2009;30(6):1172-86.
14. Nordling Nilson L, Karlson B, Nise G, Malmberg B, Orbak P. Delayed manifestations of CNS effects in formerly exposed printers—a 20-year follow-up. *Neurotoxicol Teratol* 2010;32(6):620-6.
15. Dick FD, Bourne VJ, Semple SE, Fox HC, Miller BG, Deary IJ, et al. Solvent exposure and cognitive ability at age 67: a follow-up study of the 1947 Scottish Mental Survey. *Occup Environ Med* 2010;67(6):401-7.
16. Nordling Nilson L, Barregård L, Sällsten G, Hagberg S. Self-reported symptoms and their effects on cognitive functioning in workers with past exposure to solvent-based glues: an 18-year follow-up. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;81(1):69-79.

17. Zins M, Goldberg M, CONSTANCES team. The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur J Epidemiol* 2015;30(12):1317-28.
18. Zins M, Bonenfant S, Carton M, Coeuret-Pellicer M, Guéguen A, Gourmelen J, et al. The CONSTANCES cohort: an open epidemiological laboratory. *BMC Public Health* 2010;10:479.
19. Ouvrard C, Berr C, Meillon C, Ribet C, Goldberg M, Zins M, et al. Norms for standard neuropsychological tests from the French CONSTANCES cohort. *Eur J Neurol* 2019;26(5):786-93.
20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.
21. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38(6):900-3.
22. Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* 1967;5(2):135-40.
23. Boll TJ, Reitan RM. Effect of age on performance of the Trail Making Test. *Percept Mot Skills* 1973;36(3):691-4.
24. Wechsler D. WAIS-R Manual: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. 1981 New York Psychological Corporation
25. Morin AJS, Moullec G, Maïano C, Layet L, Just J-L, Ninot G. Psychometric properties of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) in French clinical and nonclinical adults. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2011;59(5):327-40.
26. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009;9:33.
27. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiology* 2004; 159(7):702-6.
28. Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med* 2010;153(3):182-93.
29. Letellier N, Gutierrez L-A, Carrière I, Gabelle A, Dartigues J-F, Dufouil C, et al. Sex-specific association between neighborhood characteristics and dementia: The Three-City cohort. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2017;
30. Marquié J-C, Tucker P, Folkard S, Gentil C, Ansiau D. Chronic effects of shift work on cognition: findings from the VISAT longitudinal study. *Occup Environ Med* 2015;72(4):258-64.
31. Devore EE, Grodstein F, Schernhammer ES. Shift work and cognition in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2013;178(8):1296-300.
32. Irgens-Hansen K, Gundersen H, Sunde E, Baste V, Harris A, Bråtveit M, et al. Noise exposure and cognitive performance: A study on personnel on board Royal Norwegian Navy vessels. *Noise Health* 2015;17(78):320-7.
33. Basner M, Babisch W, Davis A, Brink M, Clark C, Janssen S, et al. Auditory and

- non-auditory effects of noise on health. *Lancet* 2014;383(9925):1325-32.
34. Szalma JL, Hancock PA. Noise effects on human performance: a meta-analytic synthesis. *Psychol Bull* 2011;137(4):682-707.
 35. Koeman T, Schouten LJ, van den Brandt PA, Slottje P, Huss A, Peters S, et al. Occupational exposures and risk of dementia-related mortality in the prospective Netherlands Cohort Study. *Am J Ind Med* 2015;58(6):625-35.
 36. Proust-Lima C, Amieva H, Dartigues J-F, Jacqmin-Gadda H. Sensitivity of four psychometric tests to measure cognitive changes in brain aging-population-based studies. *Am J Epidemiol* 2007;165(3):344-50.
 37. Shimomura T, Mori E, Yamashita H, Imamura T, Hirono N, Hashimoto M, et al. Cognitive loss in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55(12):1547-52.
 38. Sabbath EL, Gutierrez L-A, Okechukwu CA, Singh-Manoux A, Amieva H, Goldberg M, et al. Time may not fully attenuate solvent-associated cognitive deficits in highly exposed workers. *Neurology* 2014;82(19):1716-23.
 39. Hurley RA, Taber K. Occupational Exposure to Solvents: Neuropsychiatric and Imaging Features. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2015;27(1):A6-6.
 40. Tomicic C, Vernez D. Sex differences in urinary levels of several biological indicators of exposure: a simulation study using a compartmental-based toxicokinetic model. *J Occup Environ Hyg* 2014;11(6):377-87.

Table 1: Individual characteristics by sex (n=41,854)

Individual characteristics, n (%)	MEN (n = 20,234)	WOMEN (n = 21,620)
<i>Socio-demographic and socio-economic factors</i>		
Age (years)*	57.5 (51.5-63.5)	57.0 (51-63)
Education Level		
No diploma or certificate of primary education	1 787 (8.8)	2 137 (9.9)
Secondary education	5 076 (25.1)	3 855 (17.8)
High school graduation	3 086 (15.3)	3 986 (18.4)
Secondary cycle	5 681 (28.1)	8 281 (38.3)
Master degree or more	4 604 (22.8)	3 361 (15.6)
Civil status		
Single	2 329 (11.5)	2 842 (13.2)
Married	15 051 (74.4)	14 128 (65.4)
Divorced or separated	2 539 (12.6)	3 660 (16.9)
Widowed	315 (1.6)	990 (4.6)
Income < 2 100 €	2 459 (12.2)	3 822 (17.7)
Retired	7 592 (37.5)	7 293 (33.7)
Occupation (PCS) (n=29 447)		
Farmer or craftsman	560 (2.8)	338 (1.6)
Executive, intellectual profession	8 129 (41.2)	4 968 (23.7)
Middle-level profession	5 763 (29.2)	7 382 (35.2)
Employee	1 902 (9.7)	6 694 (31.9)
Worker	2 499 (12.7)	644 (3.1)
Never worked or other	636 (3.1)	727 (3.4)
<i>Lifestyle and health factors</i>		
Alcohol		
Abstinent	248 (1.2)	752 (3.5)
No abuse or dependence	15 517 (76.7)	18 229 (84.3)
Abuse	3 475 (17.2)	2 223 (10.3)
Dependence	994 (4.9)	416 (1.9)
Smoking status		
Never	7 783 (38.5)	10 909 (50.5)
Current	2 587 (12.8)	2 827 (13.1)
Past	9 864 (48.8)	7 884 (36.5)
BMI (kg/m²)		
Underweight (<18.5)	1 132 (5.6)	1 673 (7.7)
Normal (18.5-<25)	7 441 (36.8)	11 876 (54.9)
Overweight (≥25-30)	8 856 (43.8)	5 499 (25.4)
Obese (>30)	2 805 (13.9)	2 572 (11.9)
Hypertension	9 559 (47.2)	6 651 (30.8)
Diabetes	832 (4.1)	368 (1.7)

History of vascular disease	2 251 (11.1)	1 588 (7.4)
History of respiratory disease	2 744 (13.6)	2 668 (12.3)
Depressive syndrome	2 661 (13.2)	5 127 (23.7)
<i>Working conditions</i>		
Night-shift work	4 659 (23.0)	3 259 (15.1)
Repetitive work	1 393 (6.9)	1 390 (6.4)
Noisy work	7 263 (35.9)	4 342 (20.8)
<i>Cognitive performances*</i>		
MMSE (0-30)**	29 (28-29)	29 (28-30)
FCRST (0-48)**	32 (28-35)	34 (31-38)
Semantic VFT (words in 1 min)**	23 (20-28)	24 (20-28)
Phonemic VFT (words in 1 min)**	15 (12-18)	16 (13-19)
TMT A (max 180 seconds)**	31 (25-39)	31 (25-38)
TMT B (max 180 seconds)**	60 (48-77)	58 (47-72)
DSST score (0-135)**	64 (56-74)	70 (61-79)

*Median (interquartile range)

**Theoretical range

Table 2: Occupational solvent exposure by sex (n=41,854)

Occupational solvent exposure, n (%)	MEN (n=20,234)	WOMEN (n=21,620)
Type of solvents		
Gasoline –for hand washing	1 567 (7.7)	163 (0.8)
Trichloroethylene	2 184 (10.8)	293 (1.4)
White spirit	1 614 (8.0)	224 (1.0)
Cellulosic thinner	886 (4.4)	92 (0.4)
Number of type of solvent*		
	(n=19,546)	(n=21,325)
Exposed to one type only	1 510 (7.7)	335 (1.6)
Exposed to two different types	729 (3.7)	91 (0.4)
Exposed to three different types	454 (2.3)	34 (0.2)
Exposed to four different types	304 (1.6)	12 (0.1)
Cumulative exposure time		
	(n=19,566)	(n=21,291)
1-10 years	1 118 (5.7)	205 (1.0)
10-20 years	750 (3.8)	111 (0.5)
> 20 years	1 158 (5.9)	124 (0.6)
Anteriority of exposure		
	(n=19,545)	(n=21,324)
> 5 years	2 188 (11.2)	275 (1.3)
< 5 years or current	808 (4.1)	196 (0.9)

*The variable number of types of solvent was grouped into three classes for women (not exposed, one and two or more).

Table 3: Association between solvent exposure and global cognitive score (n=41,854)

(Ref. not exposed)	Model 1*			Model 2**		
	Coef.	[IC 95%]	p	Coef.	[IC 95%]	p
MEN (n=20,234)						
Types of solvent						
Gasoline –for hand washing	-0.26	[-0.33;-0.18]	<.0001	-0.20	[-0.28;-0.12]	<.0001
Trichloroethylene	-0.16	[-0.23;-0.10]	0.0001	-0.10	[-0.17;-0.04]	0.003
White spirit	-0.28	[-0.34;-0.19]	<.0001	-0.21	[-0.29;-0.14]	<.0001
Cellulosic thinner	-0.36	[-0.46;-0.26]	<.0001	-0.30	[-0.40;-0.20]	<.0001
Number of type of solvents						
Not exposed	Ref.	-		Ref.	-	
Exposed to 1 type only	-0.21	[-0.29;-0.14]	<.0001	-0.17	[-0.25;-0.09]	<.0001
Exposed to 2 different types	-0.26	[-0.36;-0.15]	<.0001	-0.21	[-0.31;-0.10]	0.0002
Exposed to 3 different types	-0.27	[-0.41;-0.14]	<.0001	-0.21	[-0.35;-0.08]	0.002
Exposed to 4 different types	-0.41	[-0.58;-0.25]	<.0001	-0.35	[-0.51;-0.19]	<.0001
<i>P trend</i>			<.0001			<.0001
Cumulative duration of exposure						
Not exposed	Ref.	-		Ref.	-	
1-10 years	-0.13	[-0.22;-0.04]	0.003	-0.08	[-0.17;0.01]	0.08
10-20 years	-0.13	[-0.23;-0.02]	0.02	-0.07	[-0.17;0.04]	0.20
> 20 years	-0.38	[-0.47;-0.30]	<.0001	-0.32	[-0.41;-0.23]	<.0001
<i>P trend</i>			<.0001			<.0001
Anteriority of exposure						
Not exposed	Ref.	-		Ref.	-	
> 5 years	-0.21	[-0.27;-0.14]	<.0001	-0.15	[-0.22;-0.09]	<.0001
< 5 years or currently	-0.38	[-0.48;-0.28]	<.0001	-0.33	[-0.43;-0.23]	<.0001
WOMEN (n=21,620)						

Types of solvent						
Gasoline –for hand washing	-0.21	[-0.43;0.01]	0.06	-0.15	[-0.37;0.07]	0.19
Trichloroethylene	-0.02	[-0.18;0.14]	0.82	0.03	[-0.14;0.19]	0.73
White spirit	-0.23	[-0.42;-0.04]	0.02	-0.22	[-0.40;-0.03]	0.02
Cellulosic thinner	0.04	[-0.25;0.33]	0.77	0.11	[-0.18;0.40]	0.71
Number of type of solvents						
Not exposed	Ref.	-		Ref.	-	
Exposed to 1 type only	-0.23	[-0.38;-0.08]	0.003	-0.18	[-0.34;-0.03]	0.02
Exposed to 2 or more different types	0.04	[-0.20;0.27]	0.77	0.06	[-0.17;0.30]	0.59
<i>P trend</i>			0.10			0.28
Cumulative duration of exposure						
Not exposed	Ref.	-		Ref.	-	
1-10 years	-0.11	[-0.31;0.08]	0.25	-0.07	[-0.27;0.12]	0.45
> 10 years	0.05	[-0.21;0.32]	0.70	0.09	[-0.17;0.36]	0.48
> 20 years	-0.38	[-0.63;-0.13]	0.003	-0.31	[-0.57;-0.06]	0.01
<i>P trend</i>			0.009			0.05
Anteriority of exposure						
Not exposed	Ref.	-		Ref.	-	
> 5 years	-0.12	[-0.29;0.05]	0.18	-0.07	[-0.24;0.10]	0.40
< 5 years or currently	-0.21	[-0.41;-0.01]	0.04	-0.17	[-0.37;0.03]	0.10

Coef.: coefficient; ref.: reference

*Model 1 adjusted for age, education level, marital status, income, smoking, alcohol consumption, BMI, hypertension, cardiovascular disease, respiratory diseases, CESD and FDep09

**Model 2 adjusted for M1 and night-shift work, repetitive work, noisy work

Figure 2: Association between cognitive performances and type of occupational solvent exposure using modified Poisson regression in men (n=20,234)

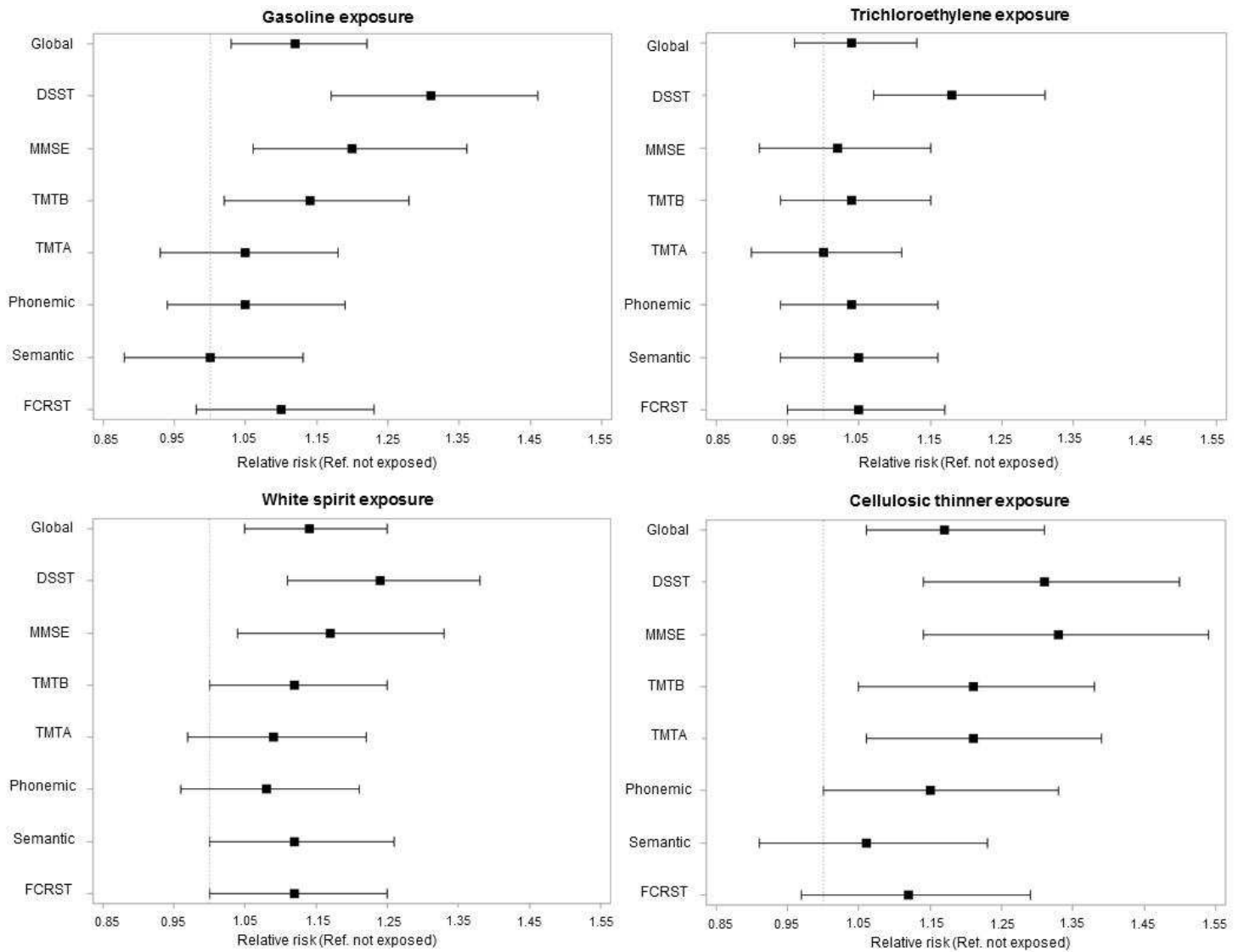
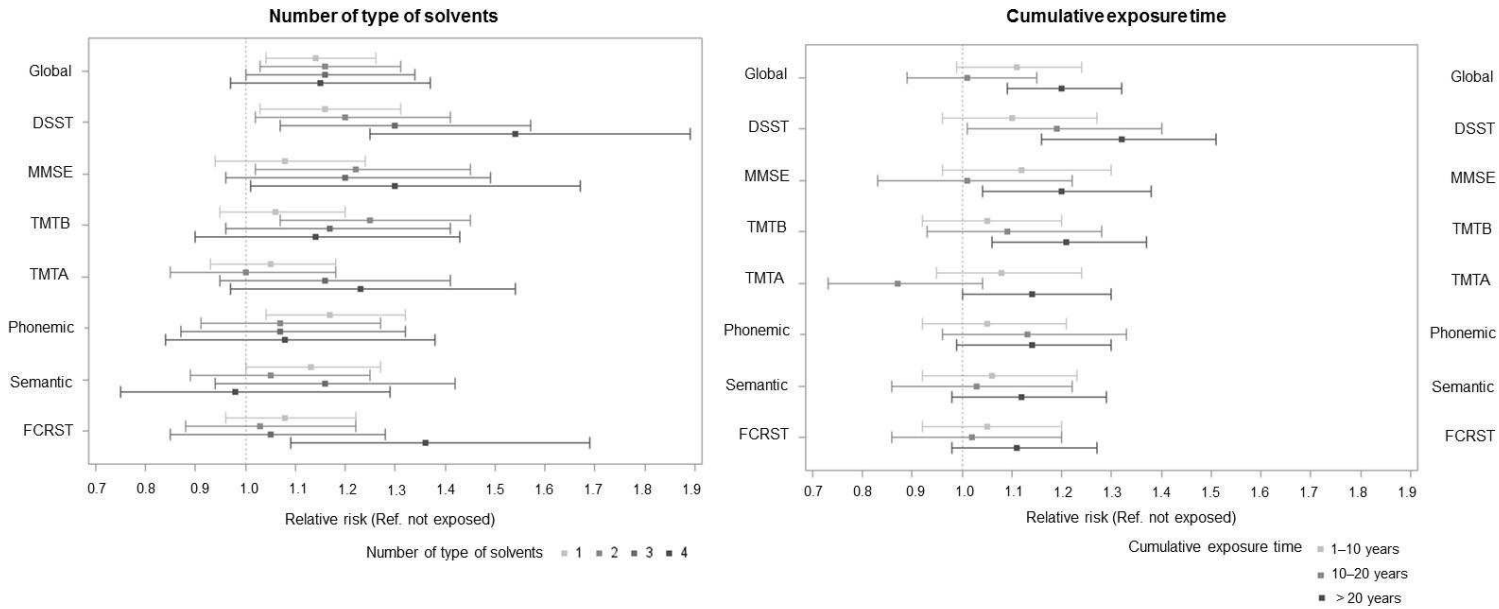
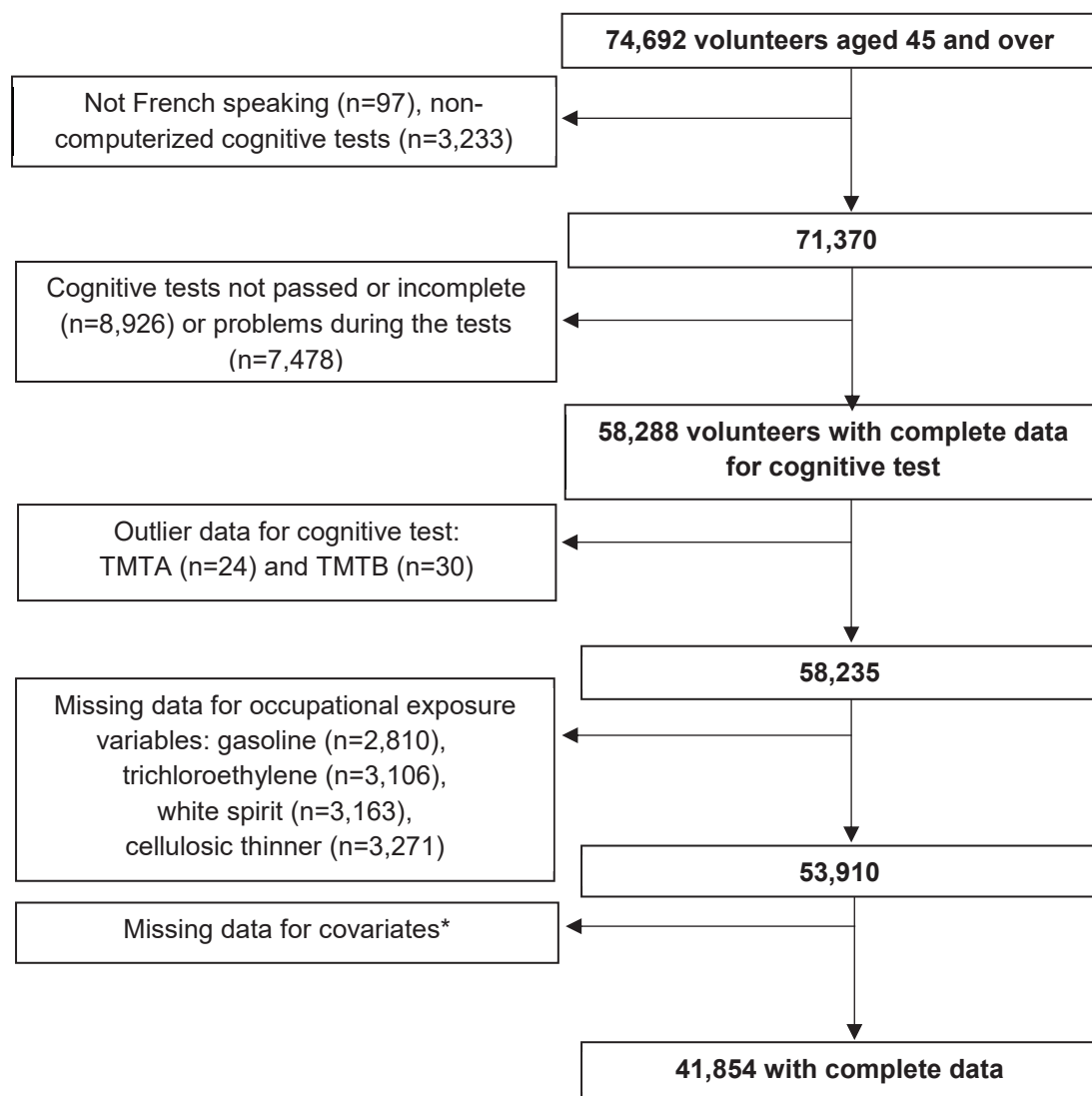


Figure 3: Association between cognitive performances and number of solvent type exposure, cumulative exposure time
Poisson regression, in men (n=20,234)

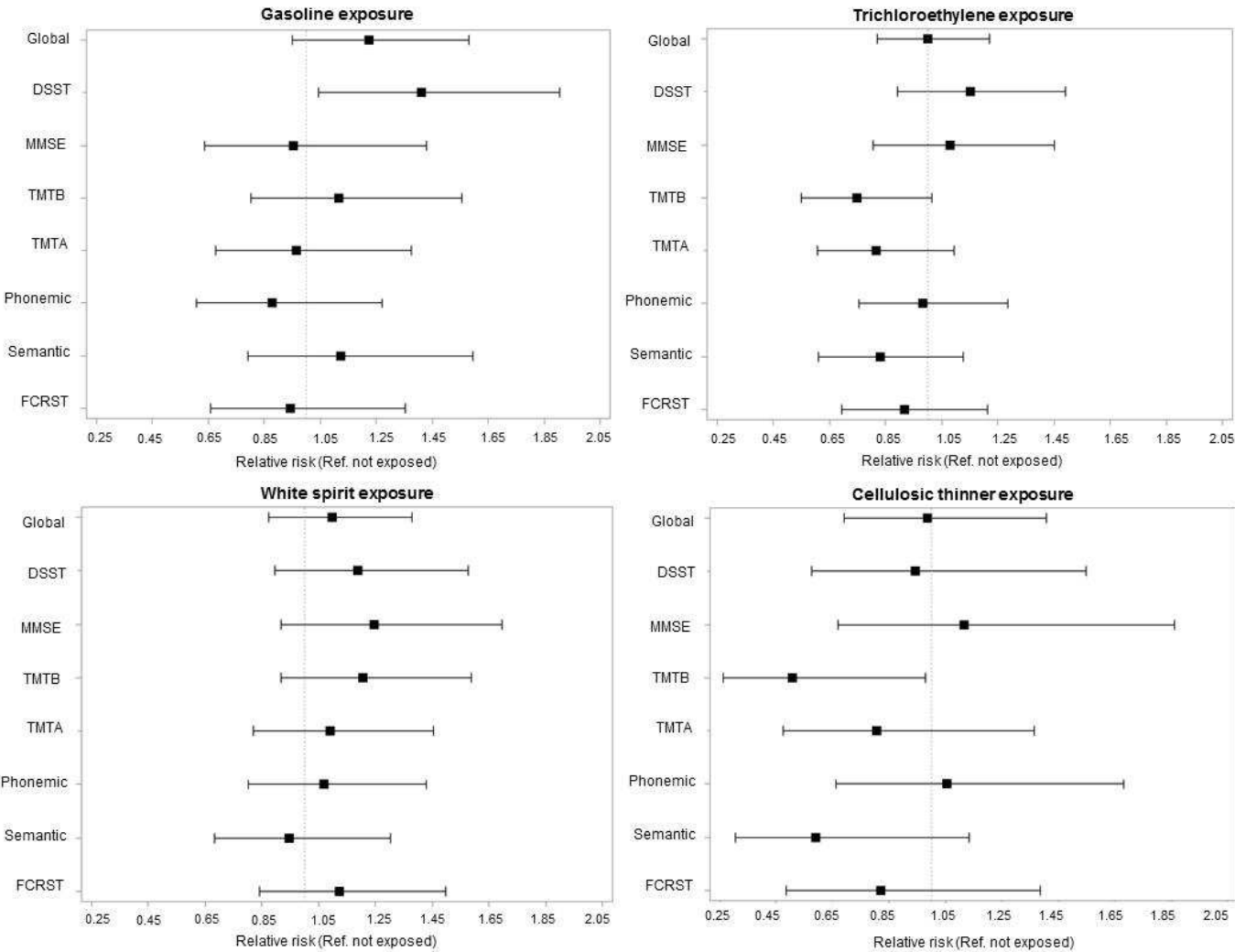


Supplementary Figure 1: Sample selection

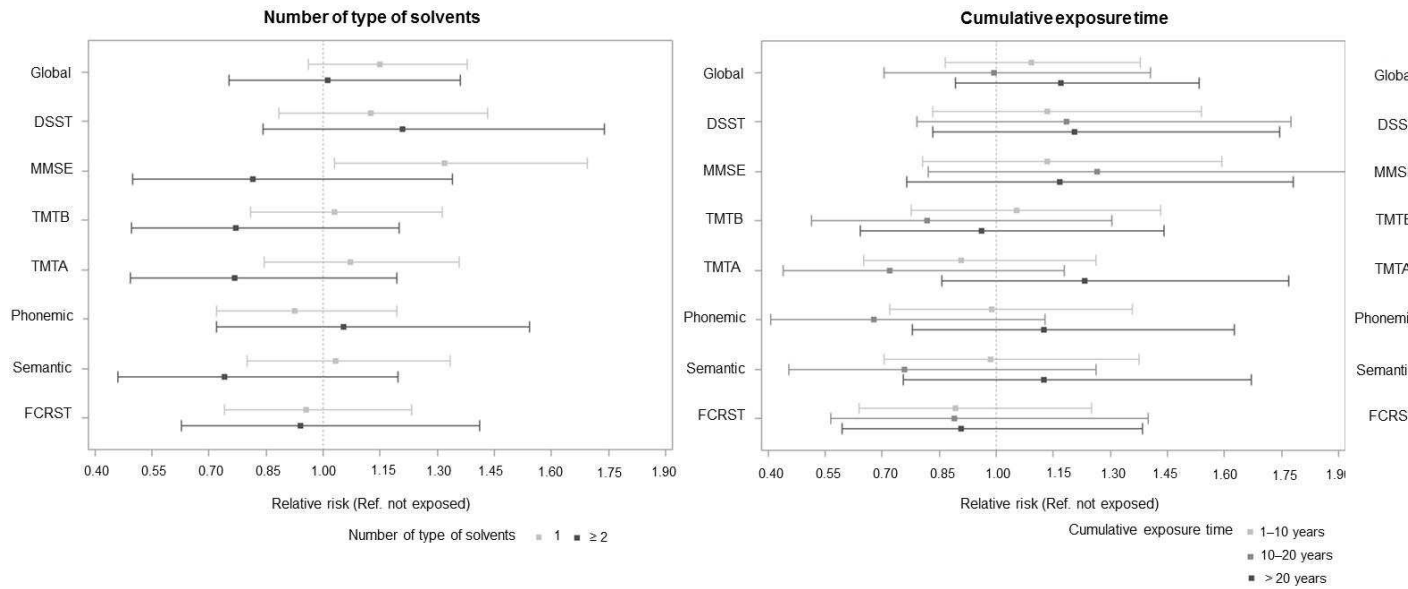


*education (n=1,283), marital status (n=1,439), income (n=1,311), tobacco (n=2,577), alcohol consumption (n=3,469), CESD (n=3,764), history of cardiovascular disease (n=964), history of respiratory disease (n=838), diabetes (n=1,156), repetitive work (n=384), shift work (n=966), noisy work (n=924)

Supplementary Figure 2: Association between cognitive performances and type of occupational solvent exposure using modified Poisson regression in women (n=21,620)



Supplementary Figure 3: Association between cognitive performances and number of solvent type exposures
anteriority of exposure using modified Poisson regression, in women (n=21,621)



II.A.3 Discussion

Les résultats obtenus dans la cohorte Constances mettent en évidence une association entre l'exposition professionnelle aux solvants et les performances cognitives dans un large échantillon de volontaires âgés de 45 ans et plus, chez des hommes et des femmes. Pour résumer, les hommes exposés à l'essence, au trichloréthylène, au white spirit ou au diluant cellulosique avaient de moins bonnes performances cognitives, même après prise en compte des facteurs individuels, du milieu socioéconomique et des conditions de travail. Chez les hommes, des relations dose-effet ont été mises en évidence à la fois pour le nombre de type de solvants et la durée d'exposition cumulée. En effet, plus les hommes étaient exposés à un nombre important de solvant ou plus ils étaient exposés longtemps, plus leurs performances cognitives étaient basses.

De plus, cet échantillon, qui comprenait 21 620 femmes (dont 550 exposées à au moins un solvant), nous a permis de mettre en évidence pour la première fois les effets néfastes des solvants sur leur cognition. Les femmes exposées au white spirit pendant leur vie professionnelle avaient de moins bonnes performances cognitives, et celles exposées pendant plus de 20 ans également. Pour les autres solvants étudiés, aucune autre association n'est observée, mais nous ne pouvons exclure un problème de puissance.

Les mécanismes expliquant les effets neurotoxiques des solvants sont encore mal compris (215). Ils pourraient s'expliquer par les propriétés lipophiles et hydrophiles des solvants et leur capacité à être absorbés par les tissus adipeux et les membranes cellulaires. Il semblerait que les altérations neurologiques soient liées à différents niveaux de changements, d'abord au niveau macro et micro, des changements atrophiques du cerveau et des gonflements des axones. Puis des altérations des neurotransmetteurs (récepteurs à la dopamine, au GABA ou de certains acides aminés neuroexcitateurs). Pour les neurotransmetteurs étudiés, les solvants semblent potentialiser la fonction des récepteurs inhibiteurs et inhiber la fonction des récepteurs excitateurs (215).

Pour les risques professionnels liés à des expositions chroniques aux solvants, les effets attendus sont différés, avec certainement des latences longues comme cela a été documenté pour les cancers (216). Une des forces de la cohorte Constances est de prendre en compte les données d'exposition en rétrospectif sur de longues périodes en étant en capacité de remonter aux premiers emplois qu'ont pu exercer des personnes âgées. Cependant, un biais de mémoire est possible en particulier chez les plus âgés. L'emploi des MEE, dès que cela

sera possible après mise au point du transcodage, devrait permettre de réduire ce biais, la reconstitution de carrière pouvant être moins sujette aux biais de mémoire que la reconstitution d'expositions à des produits chimiques.

Il semble également très important de ne pas considérer les effets des solvants indépendamment de tous les autres produits chimiques (pesticides, perturbateurs endocriniens). Cependant, il est impossible à l'heure actuelle d'identifier l'énorme effet cocktail auquel nous sommes confrontés au quotidien et de comprendre son impact sur notre santé. Les produits chimiques peuvent être inoffensifs seuls et avoir des effets synergiques avec d'autres produits les rendant neurotoxiques. De plus, les pesticides et les perturbateurs endocriniens ont potentiellement un rôle important dans le vieillissement cognitif qui doit également être étudié (106,217).

Ensuite, nous n'avons pas pu prendre en compte l'exposition domestique des individus, par exemple, dans le cadre de leur activité de bricolage avec l'utilisation de peintures ou de nettoyants ménager composés d'hydrocarbures aliphatiques (white-spirit), produits parfois évalués comme très dangereux pour la santé facilement accessibles dans les commerces et souvent utilisés sans aucune protection.

Enfin, dans la mesure où la sélection de la population de Constances se base sur les participants affiliés au régime général de la sécurité sociale, nous n'avons pas pu étudier l'exposition dans le milieu agricole, les agriculteurs et agricultrices sont très peu nombreux dans Constances, ainsi que les travailleurs indépendants qui incluent de nombreux artisans.

Une des forces de cette étude est de mettre en avant des associations significatives chez les femmes, ce qui a suscité notre intérêt pour l'étude du formaldéhyde chez les femmes, cette exposition étant fréquente dans des professions féminines.

II.B. Relation entre exposition au formaldéhyde et performances cognitives dans la cohorte Constances

Dans cette partie nous rappellerons brièvement les objectifs et la méthode utilisée et exposerons les principaux résultats concernant l'association entre l'exposition professionnelle au formaldéhyde et le niveau de performances cognitives. L'article est actuellement en cours de finalisation.

Objectif

Comme expliqué dans l'état des connaissances, aucune étude ne s'est intéressée à l'association entre l'exposition professionnelle au formaldéhyde et les performances cognitives en population générale. Pourtant, des effets neurotoxiques ont été mis en évidence chez l'animal, en plus des effets cancérogènes identifiés chez l'humain. Notre objectif est d'étudier cette association chez des hommes et femmes d'âge moyen (45-70 ans).

Rappel de la méthode

Dans la cohorte Constances, le questionnaire professionnel vie entière renseignait l'existence d'une exposition professionnelle au formaldéhyde et les périodes d'exposition correspondantes ainsi que d'autres facteurs de pénibilité au travail (exposition aux solvants, travail bruyant, posté ou répétitif). A l'inclusion, des tests neuropsychologiques standardisés ont été administrés par des neuropsychologues, et leurs résultats ont été résumés dans un score cognitif global grâce à une ACP. Des modèles de régression linéaire multiples ont été réalisés pour étudier l'association entre l'exposition professionnelle au formaldéhyde et le niveau de performances cognitives. Le modèle 1 (M1) prenait en compte les caractéristiques individuelles (sexe, âge, habitudes de vie et état de santé) et le niveau socioéconomique de l'environnement de vie, le modèle 2 (M2) prenait en compte les variables du M1 et les conditions de travail pénibles (travail posté, travail répétitif, travail bruyant) et le modèle 3 (M3) prend en compte les variables du M2 ainsi que l'exposition aux solvants (nombre de solvants).

Résultats

Notre analyse a porté sur 42 479 participants âgés de 45 à 70 ans (51,5% de femmes, âge médian : 57,5) avec des données complètes pour l'analyse (voir *Flow chart* – Figure 25). Dans notre échantillon, la fréquence d'exposition au formaldéhyde était de 2,5% pour les femmes et de 2,1% pour les hommes (Tableau 7). Les femmes étaient exposées au

formaldéhyde pendant en moyenne 16 ans (vs 17 ans pour les hommes). Les secteurs d'activités et professions les plus exposés étaient principalement dans le secteur des activités hospitalières avec des professions comme infirmier et aide-soignant (Tableau 8).

Les caractéristiques de la population d'analyse sont décrites dans le Tableau 9. Les femmes et les hommes exposés au formaldéhyde ont un niveau d'étude plus élevé que les volontaires non-exposés ($p=0.001$ pour les hommes, $p<.0001$ pour les femmes). Les femmes exposées sont plus souvent cadres et professions intellectuelles supérieures (30% vs 24% pour les non-exposées) et professions intermédiaires (53% vs 35%), sans qu'aucune différence ne soit observée dans la population masculine.

Concernant l'état de santé, les femmes exposées au formaldéhyde ont davantage d'antécédents de maladies cardiovasculaires par rapport à celles qui ne sont pas exposées ($p=0,01$). Quant aux hommes exposés, ils étaient plus souvent obèses ($p=0,03$) et dépressifs ($p=0,009$).

Les volontaires exposés au formaldéhyde sont plus souvent exposés à des conditions de travail difficiles en comparaison des volontaires non exposés. Par exemple, 42% des femmes exposées au formaldéhyde sont ou ont été exposées à un travail posté au cours de leur vie professionnelle (contre seulement 14% des femmes non exposées) et 31% à un travail bruyant (contre 20% des femmes non exposées). Enfin, les hommes et les femmes exposés au formaldéhyde sont plus fréquemment exposés à au moins un solvant dans leur vie professionnelle (20% vs 2% pour les femmes non-exposées, 50% vs 16% pour les hommes non-exposés).

Figure 25 : Sélection de l'échantillon d'analyse pour l'étude du lien entre exposition professionnelle au formaldéhyde et cognition dans la cohorte Constances (fichier transmis le 28 janvier 2019)

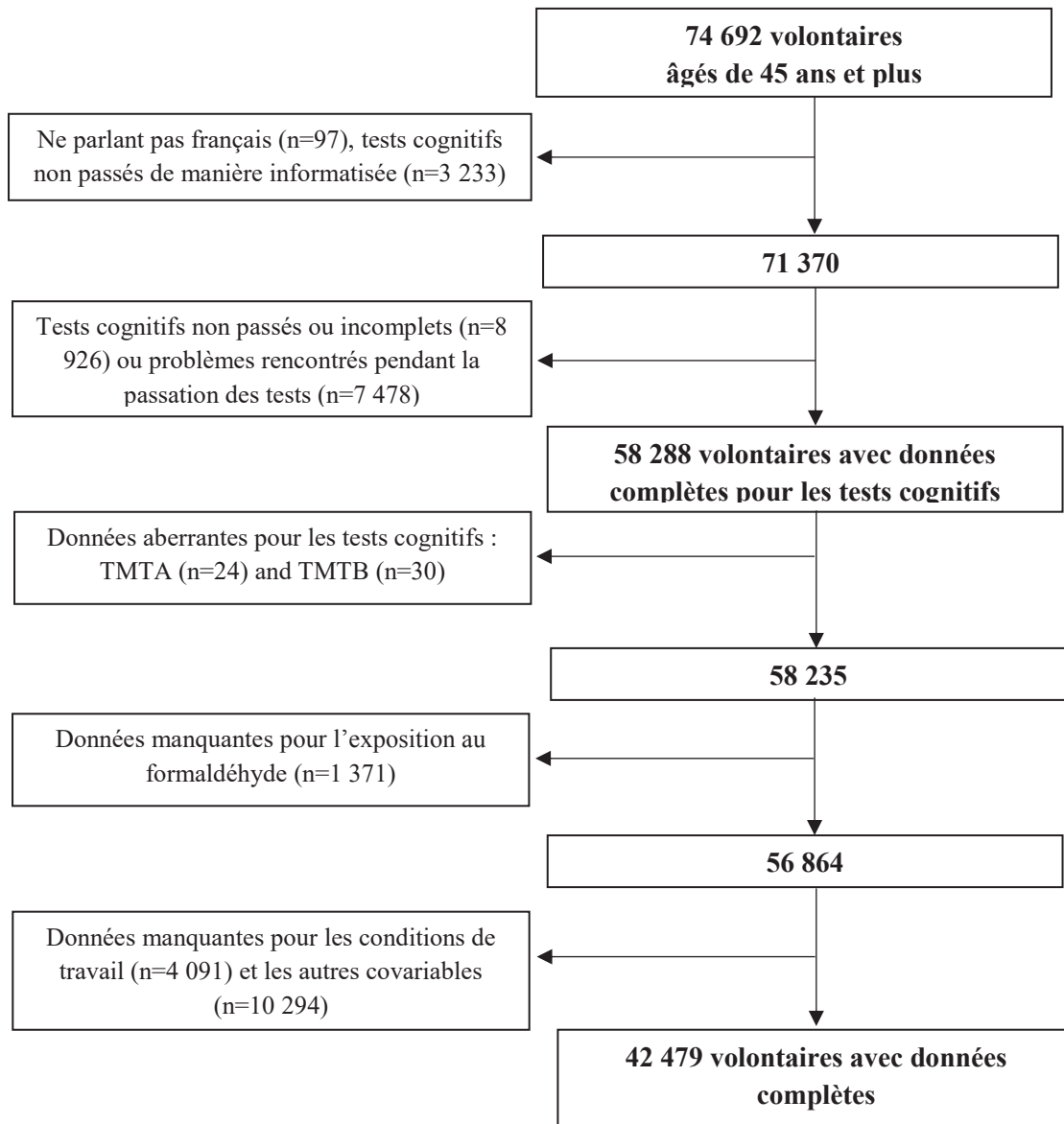


Tableau 7: Exposition professionnelle au formaldéhyde selon le sexe, dans la cohorte Constances (N=42 479)

	Hommes (n=20 583)	Femmes (n=21 896)
Exposition au formaldéhyde	421 (2,1)	551 (2,5)
Durée d'exposition cumulée	(n=20,141)	(n=21,644)
Non exposé	128 (0,6)	181 (0,8)
1 – 10 ans	105 (0,5)	133 (0,6)
10 – 20 ans	134 (0,7)	164 (0,8)
Antériorité de l'exposition	(n=20,193)	(n=21,715)
>5 ans	275 (1,4)	351 (1,6)
<5 ans ou actuelle	144 (0,7)	198 (0,9)

Tableau 8 : Les professions et secteurs d'activité les plus concernés par l'exposition au formaldéhyde dans la cohorte Constances

Code activité (NAF 2008)	Code profession (PCS 2003)
Activités hospitalières (71%) Laboratoire d'analyses médicales (2%) Pratique dentaire (2%)	Infirmiers en soins généraux (34%) Aides soignants (11,9%) Agents de service hospitaliers de la fonction publique (10,4%) Techniciens médicaux (6,4%) Cadres infirmiers et assimilés (5%) Sages femmes (2%) Assistants dentaires médicaux et vétérinaires (1,8%)
Sidérurgie (3,3%)	Opérateurs qualifiés d'usinage des métaux (6,3%)
Mécanique industrielle (2,7%)	
Nettoyage courant des bâtiments (2,4%)	Nettoyeurs (2,8%)
Fabrication d'autres meubles et industries connexe (1,3%) Fabrication de chaussures (0,9%) Fabrication de vêtements de dessus (1,7%) Travaux de menuiserie bois et PVC (1%)	Ouvriers de production non qualifiés du textile (1,8%) Menuisiers qualifiés du bâtiment (2%) Ouvriers qualifiés de scierie de la menuiserie (1%)
Construction aéronautique et spatiale (1%)	
	Pompiers (1,5%)

Tableau 9: Distribution des caractéristiques individuelles en fonction de l'exposition au formaldéhyde et du sexe, dans la cohorte Constances (N=42 479)

<i>Exposition au formaldéhyde</i>	Hommes (n = 20 583) ^a		p-value	Femmes (n = 21 896) ^a		p-value
	Non exposé (n=19 774)	Exposé (n=421)		Non exposé (n=21 166)	Exposé (n=551)	
Caractéristiques socioéconomiques, n (%)						
Age (années)^b	57,5 (51,5-63,5)	58 (51-64,5)	0,89	57 (51-63)	57,5 (51-62,5)	0,78
Niveau d'étude			0,001			<.0001
Sans diplôme	1 742 (8,8)	36 (8,6)		2 096 (9,9)	31 (5,6)	
CAP/BEP	4 980 (25,2)	93 (22,1)		3 825 (18,1)	59 (10,7)	
Niveau baccalauréat	3 020 (15,3)	46 (10,9)		3 934 (18,6)	67 (12,2)	
Bac + 2 à +4	5 563 (28,1)	118 (28,0)		8 077 (38,2)	250 (45,5)	
Niveau master et plus	4 469 (22,6)	128 (30,4)		3 234 (15,3)	144 (26,0)	
Situation familiale			0,46			0,63
Célibataire	2 256 (11,4)	56 (13,3)		2 762 (13,1)	77 (14,0)	
Marié	14 710 (74,4)	312 (74,1)		13 862 (65,5)	356 (64,7)	
Divorcé ou séparé	2 504 (12,7)	49 (11,6)		3 572 (16,9)	98 (17,6)	
Veuf(ve)	304 (1,5)	4 (1,0)		970 (4,6)	20 (3,6)	
Revenu < 2 100 €	2 358 (11,9)	64 (15,2)	0,04	3 733 (17,6)	91 (16,5)	0,50
Retraité	7 441 (36,2)	165 (39,2)	0,51	7 148 (33,8)	200 (36,3)	0,22
PCS	(n=19 828)		0,07	(n=21 020)		<.0001
Agriculteur(trice) ou artisan	550 (2,8)	8 (1,9)		335 (1,6)	3 (0,5)	
Cadre et profession intellectuelle supérieure	7 994 (41,5)	164 (39,7)		4 836 (23,5)	159 (29,8)	
Profession intermédiaire	5 603 (29,1)	139 (33,7)		7 162 (34,9)	283 (53,0)	
Employé(e)	1 863 (9,7)	24 (5,8)		6 644 (32,3)	62 (11,6)	
Ouvrier(ère)	2 422 (12,6)	58 (14,0)		634 (3,1)	7 (1,3)	
N'a jamais travaillé ou autre	620 (3,2)	13 (3,2)		707 (3,4)	18 (3,4)	
Mode de vie et état de santé, n (%)						
Consommation d'alcool			0,56			0,79
Abstinent	241 (1,2)	3 (0,7)		743 (3,5)	17 (3,1)	
Pas d'abus ni de dépendance	15 159 (76,7)	329 (78,2)		17 836 (84,3)	473 (85,8)	
Abus	3 398 (17,2)	73 (17,3)		2 182 (10,3)	52 (9,5)	
Dépendance	976 (4,9)	16 (3,8)		405 (1,9)	9 (1,6)	
Statut tabagique			0,50			0,16
Jamais	7 605 (38,5)	151 (35,9)		10 694 (50,5)	278 (50,4)	
Actuel	2 481 (12,6)	58 (13,8)		2 763 (13,1)	58 (10,6)	
Passé	9 688 (49,0)	212 (50,4)		7 709 (36,4)	215 (39,1)	

IMC (kg/m²)			0,03			0,57
Maigreur (<18.5)	1 117 (5,7)	18 (4,3)		1 638 (7,7)	39 (7,1)	
Normal (18.5-<25)	7 270 (36,8)	148 (35,2)		11 633 (55,0)	291 (52,9)	
Surpoids (≥25-30)	8 667 (43,8)	177 (42,0)		5 382 (25,4)	153 (27,6)	
Obésité (>30)	2 720 (13,8)	78 (18,5)		2 513 (11,9)	68 (12,4)	
Hypertension	9 356 (47,3)	208 (49,4)	0,40	6 512 (30,8)	177 (32,1)	0,50
Diabète	809 (4,1)	13 (3,1)	0,30	363 (1,7)	10 (1,8)	0,86
ATCD cardiovasculaires	2 213 (11,1)	42 (10,0)	0,43	1 545 (7,3)	56 (10,0)	0,01
ATCD respiratoires	2 663 (13,5)	62 (14,7)	0,45	2 603 (12,3)	76 (13,6)	0,29
Syndrome dépressif	2 568 (13,0)	73 (17,3)	0,009	5 002 (23,6)	140 (25,3)	0,33
Conditions de travail, n (%)						
Travail posté	4 450 (22,5)	148 (35,2)	<.0001	3 034 (14,3)	230 (41,8)	<.0001
Travail répétitif	1 319 (6,7)	52 (12,4)	<.0001	1 327 (6,3)	42 (7,6)	0,21
Travail bruyant	6 943 (35,1)	232 (55,1)	<.0001	4 170 (19,7)	170 (30,9)	<.0001
Exposition à au moins un solvant	3 147 (15,9)	211 (50,1)	<.0001	445 (2,1)	110 (20,0)	<.0001
Performances cognitives^b						
MMSE	29 (28-29)	29 (27-29)	0,14	29 (28-30)	29 (28-30)	0,41
FCRST	32 (28-35)	32 (29-35)	0,03	34 (31-38)	34 (31-38)	0,65
Fluence verbale sémantique	23 (20-28)	24 (20-28)	0,06	24 (20-28)	23 (20-28)	0,53
Fluence verbale phonétique	15 (12-18)	14 (12-18)	0,53	16 (13-19)	16 (12-19)	0,28
TMT A	31 (25-39)	31 (25-38)	0,70	31 (25-38)	30 (25-38)	0,87
TMT B	60 (48-77)	60 (48-78)	0,62	58 (47-72)	58 (46-72)	0,72
Codes de Wechsler	64 (56-74)	63 (55-74)	0,18	70 (61-79)	69 (60-79)	0,09

^aPopulation non décrite ici : « Ne sais pas » si exposé chez les hommes (n=387), chez les femmes (n=179).

^bMédiane et interquartile

Chez les femmes, l'exposition professionnelle au formaldéhyde était associée à de moins bonnes performances cognitives globales, indépendamment de l'âge, du niveau d'étude, du mode de vie, de l'état de santé, du contexte socioéconomique et des autres facteurs de pénibilité au travail (M3 : $\beta = -0.18$; IC 95% [-0.32 ; -0.05] ; $p=0.007$). Cette association n'était pas observée chez les hommes (M3 : $\beta = 0.10$; IC 95% [-0.05 ; 0.25] ; $p=0.18$) (Tableau 10).

Ces associations étaient également confirmées avec les codes de Wechsler (Tableau 11). Les femmes exposées au formaldéhyde avaient un moins bon score aux codes de Wechsler par rapport aux non-exposées (M3 : $\beta = -1,40$ [-2,54 ; -0,27] ; $p = 0,01$). En comparaison aux femmes non-exposées, les femmes actuellement ou récemment exposées au formaldéhyde (avec arrêt depuis maximum 5 ans) avait globalement de moins bonnes performances cognitives (M3 : $\beta = -1,65$ [-3,06 ; -0,24] ; $p=0,02$). Cependant, cet effet n'était pas observé avec le score cognitif global (Tableau 10), les femmes exposées actuellement ou récemment n'avait pas de moins bonnes performances cognitives globales que les non-exposées, mais en revanche de manière inattendu les femmes exposées il y a plus de 5 ans oui (M3 : $\beta = -0,28$ [-0,49 ; -0,06] ; $p=0,01$).

On observe un effet important de l'ajustement sur les conditions de travail chez les hommes et les femmes, avec notamment une réduction des associations après ajustement sur l'exposition aux solvants chez les hommes. Par exemple, les hommes exposés pendant plus de 20 ans au formaldéhyde avaient de moins bons scores aux codes de Wechsler après ajustement sur les caractéristiques individuelles et les conditions de travail incluant le travail posté, répétitif et bruyant (M2 : $\beta = -2,55$ [-4,55 ; -0,56] ; $p=0,01$). En revanche, cette association n'était plus significative après prise en compte de la co-exposition aux solvants (M3 : $\beta = -1,71$ [-3,87 ; 0,45] ; $p=0,12$).

Tableau 10: Association entre exposition au formol et performances cognitives (global cognitive score) chez les femmes et chez les hommes avec auto-questionnaire, dans la cohorte Constances (N=42 479)

		Modèle 1 ^a		Modèle 2 ^b		Modèle 3 ^c	
		β [IC 95%]	P	β [IC 95%]	P	β [IC 95%]	P
Femmes							
Non exposé			Réf.		Réf.		Réf.
Exposé		-0,25 [-0,37 ; -0,13]	<.0001	-0,20 [-0,32 ; -0,07]	0,002	-0,18 [-0,32 ; -0,05]	0,007
Durée	d'exposition						
cumulée							
Non exposé			Réf.		Réf.		Réf.
1 – 10 ans		-0,24 [-0,45 ; -0,04]	0,02	-0,18 [-0,39 ; 0,03]	0,09	-0,20 [-0,43 ; 0,03]	0,09
10 – 20 ans		-0,21 [-0,45 ; 0,03]	0,09	-0,16 [-0,40 ; 0,09]	0,21	-0,15 [-0,41 ; 0,11]	0,27
>20 ans		-0,06 [-0,28 ; 0,15]	0,57	-0,03 [-0,25 ; 0,19]	0,79	-0,01 [-0,25 ; 0,23]	0,93
Antériorité	de						
l'exposition							
Non exposé			Réf.		Réf.		Réf.
>5 ans		-0,19 [-0,33 ; -0,04]	0,01	-0,13 [-0,28 ; 0,02]	0,10	-0,13 [-0,30 ; 0,04]	0,12
<5 ans ou actuelle		-0,35 [-0,55 ; -0,16]	0,0005	-0,32 [-0,52 ; -0,12]	0,001	-0,28 [-0,49 ; -0,06]	0,01
Hommes							
Non exposé			Réf.		Réf.		Réf.
Exposé		-0,00 [-0,14 ; 0,14]	0,99	0,04 [-0,10 ; 0,18]	0,57	0,10 [-0,05 ; 0,25]	0,18
Durée	d'exposition						
cumulée							
Non exposé			Réf.		Réf.		Réf.
1 – 10 ans		0,27 [0,02 ; 0,51]	0,03	0,31 [0,06 ; 0,55]	0,01	0,36 [0,10 ; 0,63]	0,007
10 – 20 ans		0,06 [-0,21 ; 0,33]	0,68	0,10 [-0,17 ; 0,37]	0,47	0,18 [-0,12 ; 0,48]	0,23
>20 ans		-0,24 [-0,48 ; 0,00]	0,05	-0,20 [-0,44 ; 0,04]	0,10	-0,16 [-0,42 ; 0,10]	0,22
Antériorité	de						
l'exposition							
Non exposé			Réf.		Réf.		Réf.
>5 ans		0,06 [-0,11 ; 0,22]	0,51	0,09 [-0,07 ; 0,26]	0,27	0,15 [-0,03 ; 0,33]	0,10
<5 ans ou actuelle		-0,12 [-0,35 ; 0,12]	0,33	-0,07 [-0,30 ; 0,16]	0,54	-0,01 [-0,27 ; 0,25]	0,95

^aModèle 1 : âge, niveau d'étude, statut familial, revenu, statut tabagique, consommation alcool, IMC, hypertension, antécédents cardiovasculaires, antécédent de maladies respiratoires, CESD, et niveau de défavorisation du lieu de vie.

^bModèle 2 : M1 + travail répétitif, travail posté et travail bruyant

^cModèle 3 : M2 + exposition aux solvants

Tableau 11: Association entre exposition au formol et performances cognitives (DSST score) chez les femmes et chez les hommes avec auto-questionnaire, dans la cohorte Constances (N=42 479)

	Modèle 1 ^a		Modèle 2 ^b		Modèle 3 ^c	
	β [IC 95%]	P	β [IC 95%]	p	β [IC 95%]	P
Femmes						
Non exposé		Réf.		Réf.		Réf.
Exposé	-1,99 [-3,01 ; -0,96]	0,0001	-1,41 [-2,44 ; -0,38]	0,007	-1,40 [-2,54 ; -0,27]	0,01
Durée d'exposition cumulée						
Non exposé		Réf.		Réf.		Réf.
1 – 10 années	-1,32 [-3,08 ; 0,45]	0,14	-0,66 [-2,42 ; 1,11]	0,47	-1,24 [-3,20 ; 0,71]	0,21
10 – 20 années	-1,99 [-4,05 ; 0,06]	0,06	-1,42 [-3,47 ; 0,64]	0,18	-1,51 [-3,75 ; 0,73]	0,19
>20 années	-2,01 [-3,86 ; -0,16]	0,03	-1,53 [-3,38 ; 0,32]	0,11	-1,36 [-3,40 ; 0,68]	0,19
Antériorité de l'exposition						
Non exposé		Réf.		Réf.		Réf.
>5 années	-1,91 [-3,18 ; -0,64]	0,003	-1,28 [-2,56 ; 0,00]	0,05	-1,65 [-3,06 ; -0,24]	0,02
<5 années ou actuelle	-2,07 [-3,76 ; -0,39]	0,02	-1,60 [-3,28 ; 0,09]	0,06	-0,93 [-2,79 ; 0,93]	0,34
Hommes						
Non exposé		Réf.		Réf.		Réf.
Exposé	-1,24 [-2,38 ; -0,10]	0,03	-0,84 [-1,98 ; 0,30]	0,15	-0,04 [-1,29 ; 1,22]	0,95
Durée d'exposition cumulée						
Non exposé		Réf.		Réf.		Réf.
1 – 10 années	1,39 [-0,66 ; 3,43]	0,18	1,81 [-0,24 ; 3,86]	0,08	2,49 [0,27 ; 4,71]	0,03
10 – 20 années	-0,99 [-3,26 ; 1,27]	0,39	-0,55 [-2,80 ; 1,71]	0,64	-0,23 [-3,08 ; 1,81]	0,86
>20 années	-2,93 [-4,94 ; -0,93]	0,004	-2,55 [-4,55 ; -0,56]	0,01	-1,71 [-3,87 ; 0,45]	0,12
Antériorité de l'exposition						
Non exposé		Réf.		Réf.		Réf.
>5 années	-0,69 [-2,09 ; 0,72]	0,34	-0,30 [-1,69 ; 1,12]	0,69	0,38 [-1,13 ; 1,89]	0,62
<5 années ou actuelle	-2,30 [-4,23 ; -0,36]	0,02	-1,86 [-3,79 ; 0,07]	0,06	-0,90 [-3,08 ; 1,27]	0,42

^aModèle 1 : âge, niveau d'étude, statut familial, revenu, statut tabagique, consommation alcool, IMC, hypertension, antécédents cardiovasculaires, antécédent de maladies respiratoires, CESD, et niveau de défavorisation du lieu de vie.

^bModèle 2 : M1 + travail répétitif, travail posté et travail bruyant

^cModèle 3 : M2 + exposition aux solvants

Discussion

Ces analyses qui sont encore préliminaires et non soumises à publication mettent en évidence une relation entre l'exposition professionnelle au formaldéhyde et les performances cognitives chez les femmes. Les femmes qui sont ou ont été exposées au formaldéhyde au cours de leur vie professionnelle, ont de moins bonnes performances cognitives que celles non-exposées, indépendamment de leur âge, habitudes de vie, état de santé, niveau socioéconomique de leur lieu de résidence et des autres facteurs de pénibilité au travail. Les résultats avec l'antériorité de l'exposition sont néanmoins contradictoires selon les tests cognitifs étudiés.

Une des limites importantes de l'étude de l'exposition au formaldéhyde (comme pour les solvants) est que nous ne pouvons pas évaluer la relation dose-effet avec l'intensité de l'exposition (niveau et fréquence d'exposition). Dans cet objectif, des matrices emploi-exposition seront utilisées prochainement pour confirmer ces résultats obtenus à partir du questionnaire d'exposition professionnelle, et elles pourront également minimiser le biais de mémoire. L'utilisation de la MEE sur le formaldéhyde est déjà en cours. Il serait particulièrement intéressant de savoir si une exposition répétée à de faibles doses de solvants (< VLEP) peut être associée à des troubles de la cognition, ces expositions étant fréquentes chez les femmes.

Une des forces de cette analyse est d'avoir pris en compte les conditions de travail et la co-exposition aux solvants pour mieux approcher l'impact potentiel du formaldéhyde. La prise en compte des autres facteurs de pénibilité lors de l'évaluation des expositions chimiques est très peu présentée dans la littérature alors que ce sont probablement des facteurs de confusion importants. L'ajustement sur les conditions de travail et la co-exposition aux solvants modifie beaucoup la significativité des résultats, en effet les conclusions basées sur le Modèle 1 sont différentes de celles du Modèle 3. Par exemple, les associations entre formaldéhyde et codes de Wechsler sont significatives pour les hommes dans le M1 mais ne le sont plus dans le M3.

Malgré la prise en compte des autres facteurs de pénibilité au travail, il reste très difficile d'évaluer l'impact individuel du formaldéhyde car ce produit est utilisé très fréquemment avec d'autres produits chimiques, à l'exception de son utilisation dans le milieu hospitalier où il semble davantage utilisé de façon indépendante. Le formol pur est surtout utilisé dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale. Il sert à la fixation des tissus biologiques permettant leur examen en Anatomie et Cytologie Pathologiques mais aussi lors

des biopsies ou autopsies. Il sert également pour la désinfection des surfaces (blocs opératoires, chambres...) ou des dispositifs médicaux. L'effet du formaldéhyde est donc peut-être plus « facile » à mettre en évidence chez les individus travaillant en milieu hospitalier, comme les infirmiers ou les agents de service (métiers où les femmes sont nombreuses), que pour le milieu de la sidérurgie ou de la mécanique (plus souvent des hommes) où l'effet du formaldéhyde pourrait se confondre ou interférer avec d'autres expositions. Les contraintes horaires s'ajoutent aux expositions chimiques dans certains secteurs, c'est le cas du secteur hospitalier. La protection des individus diffère en fonction des secteurs d'activité, du type et de la taille des entreprises. L'assiduité de la prévention en santé travail peut également différer entre le domaine public et privé.

En conclusion, ce travail permet d'identifier les emplois les plus exposants au formaldéhyde et les populations à cibler lors de programme de prévention. Il permet également de mettre en lumière pour la première fois un effet potentiellement neurotoxique du formaldéhyde chez les femmes.

Cette analyse préliminaire apporte des premiers jalons incitant à poursuivre spécifiquement des travaux sur la place du formaldéhyde dans les troubles cognitifs. Néanmoins il doit être prolongé au-delà de ce travail de thèse avec notamment l'utilisation d'une MEE.

Conclusion de l'analyse des relations entre environnement de travail et cognition

En conclusion de cette deuxième partie sur l'étude des relations entre environnement de travail et cognition, nous pouvons dire que les performances cognitives sont précocement altérées par l'exposition professionnelle aux produits chimiques (solvants et formaldéhyde), indépendamment des caractéristiques individuelles et des autres facteurs de pénibilité au travail (travail bruyant, posté ou répétitif), dans une population générale âgée de 45 ans et plus.

Ces résultats soulignent la nécessité de travailler sur de grandes cohortes, comme Constances, pour pouvoir détecter des populations vulnérables et sous étudiées (comme les femmes exposées aux produits chimiques) et cibler ces populations à risque dans les stratégies de prévention au travail afin de réduire davantage les inégalités sociales de santé dans le vieillissement cognitif.

Conclusions

Au total, l'ensemble des résultats de cette thèse confirme que l'âge, la génétique, le mode de vie, les facteurs de santé importants ou les caractéristiques socioéconomiques individuelles ne sont pas les seuls déterminants du vieillissement cognitif. Des composantes environnementales – exposition chimique dans son environnement de travail et/ou exposition au niveau socioéconomique de son environnement de vie – sont aussi associées à la cognition. Pourtant l'exposition à un environnement de résidence ou de travail défavorable reste peu étudiée dans le domaine du vieillissement cognitif.

Sachant que l'environnement (physique ou social) peut être défavorable pour le cerveau et pour la santé de façon globale, plusieurs enjeux de Santé Publique émergent. D'abord, les enjeux liés à l'environnement chimique, à savoir que plus de 100 000 substances chimiques ont été délivrées dans l'environnement depuis la 2nd Guerre Mondiale avec très peu d'évaluation toxicologique (218). L'environnement est saturé de substances chimiques dont l'impact sur la santé est pour la plupart inconnu. Ensuite, des enjeux environnementaux liés aux territoires eux-mêmes existent également (désertification, hyperurbanisation...) pouvant être à l'origine des inégalités territoriales dont l'impact sur la santé reste largement sous étudié.

Une nouvelle notion : l'exposome

En lien avec ces nouvelles problématiques et la difficulté d'évaluer l'impact sur la santé de l'ensemble des caractéristiques de notre environnement, une nouvelle notion est apparue et est devenue un sujet de recherche en plein essor : l'exposome. L'exposome, définit notamment par Wild en 2005 (219), fait référence à la totalité des expositions à des facteurs environnementaux subis par un organisme humain de sa conception à sa mort. Il est défini par tout ce qui n'est pas le génome, il englobe les caractéristiques physiologiques propres à l'individu, les déterminants sociaux de la santé et les expositions dites spécifiques (220).

Sur la figure proposée par Vrijheid (221), trois différents groupes non indépendants des uns et des autres composent l'exposome (Figure 26): (i) un environnement externe général incluant des facteurs tels que l'environnement urbain, les facteurs climatiques, le capital social, le stress ; (ii) un environnement externe spécifique avec l'alimentation, l'activité physique, le tabac, etc, et (iii) un environnement interne incluant des facteurs biologiques

internes comme les facteurs métaboliques, la microflore intestinale, l'inflammation et le stress oxydant. Les deux grandes problématiques de ma thèse peuvent très bien s'intégrer au sein de ce schéma : le niveau socioéconomique de l'environnement (proxy de nombreuses autres caractéristiques du lieu de vie) fait partie du niveau appelé « environnement externe général », l'exposition professionnelle aux produits chimiques quant à elle fait partie du groupe appelé « environnement externe spécifique».

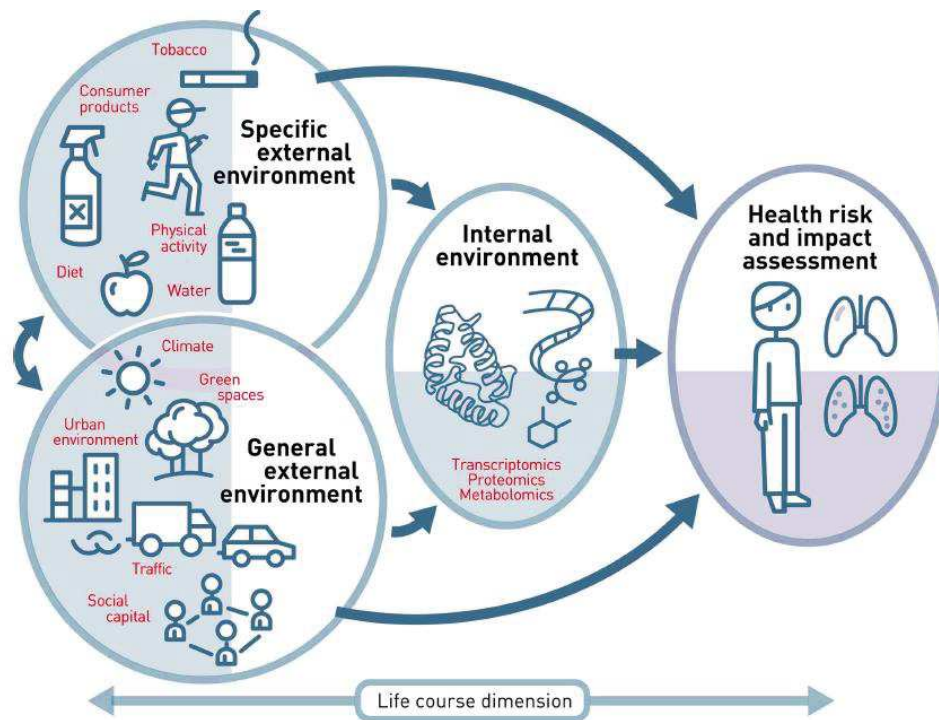


Figure 26 : Le concept de l'exposome d'après Vrijheid, 2014 (221)

La mesure de l'exposome fait appel à la combinaison de différents moyens de collecte de données, à la fois les plus « classiques » (ex : questionnaires) et les plus avancés (ex : « omique »). A l'heure actuelle, il semble important d'avoir une vision globale des expositions environnementales et d'étudier l'« intrication » de ces différentes expositions. Les études portant sur l'exposome permettent de détecter des populations vulnérables cumulant des facteurs de risque néfaste pour leur santé.

Des populations vulnérables

Nos résultats, que ce soit pour l'environnement résidentiel ou l'environnement de travail, mettent en avant des populations particulièrement vulnérables à de moins bonnes performances cognitives et à la survenue d'une pathologie démentielle qui sont : les individus habitants dans des quartiers défavorisés, les individus défavorisés eux-mêmes, les individus

exposés à des nuisances chimiques au travail (très souvent dans le milieu ouvrier) et les femmes. Tout en sachant que ces facteurs de risque peuvent être additifs.

Les résultats et les hypothèses développés pendant ma thèse doivent être confirmés et étayés dans leur interprétation pour permettre d'orienter les stratégies des politiques publiques en concentrant des moyens de prévention sur ces catégories de la population française plus à risque de troubles cognitifs ou de développer une démence.

Ces résultats semblent particulièrement importants dans un contexte où les populations défavorisées ne sont pas toujours représentées dans les études épidémiologiques observationnelles ni dans les études d'intervention. Pour tenter d'approcher une justice sociale et une justice environnementale, plusieurs solutions émergent. D'abord, cibler les populations à risque et/ou les zones à risque rassemblant ces populations, lors de mise en place de programme de prévention du vieillissement cognitif. Ensuite, la prévention Santé-Travail et/ou l'aménagement du territoire est également possible pour limiter les inégalités sociales de santé. Enfin, une épidémiologie populaire pourrait permettre d'inclure ces populations à risque dans les études et répondre à des questions de santé localisées qui concernent le cadre de vie de groupes inscrits dans un territoire (222).

Prévention du vieillissement cognitif

Concernant la prévention du vieillissement cognitif de manière globale, de nombreuses interventions non médicamenteuses ont été menées ces dernières années. En 2019, une revue (223) basée sur 243 études observationnelles et 153 essais cliniques randomisés met en avant les interventions les plus bénéfiques pour diminuer le risque de déclin cognitif avec par exemple : l'augmentation de l'activité cognitive, la diminution de l'IMC à un âge élevé, la prise en charge de la dépression, du stress, du diabète, ou encore de l'hypertension. Dans la Figure 27, Livingston et ses collègues synthétisent en 3 grands groupes les différents mécanismes dans la prévention de la démence: augmenter la réserve cognitive (l'éducation, la préservation de l'audition, la stimulation cognitive), réduire l'inflammation du cerveau et réduire les dommages du cerveau lié au stress oxydatif (44).

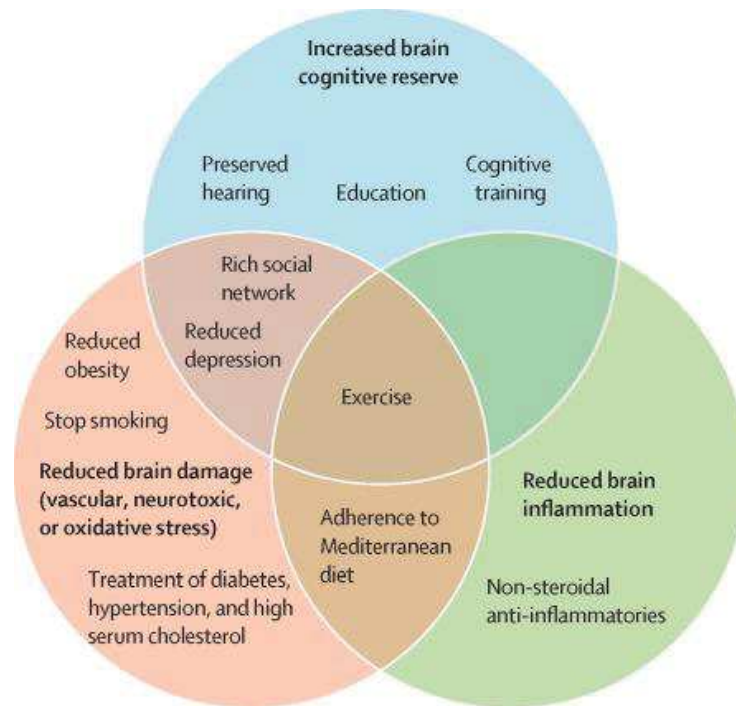


Figure 27: Les mécanismes cérébraux potentiels dans les stratégies de prévention de la démence (44)

Cependant, l'efficacité de ces interventions reste toujours difficile à démontrer à l'heure actuelle. Leur design est rendu complexe par le temps de latence important entre le début de la maladie et l'apparition des symptômes cliniques (qui rappelons-le peut atteindre au moins 20 ans). Ensuite, ces études ont plus souvent inclus de populations socialement favorisées, le recrutement faisant appel au volontariat et sélectionnant de fait des sujets en meilleure santé pourrait être l'une des explications de leur manque d'efficacité. Par exemple, dans l'étude MAPT (224), l'échantillon de volontaires était très éduqué avec un haut niveau de réserve cognitive et peu de déclin, entraînant une diminution de la puissance de l'étude pour montrer l'effet bénéfique des interventions.

En plus de l'importance de **centrer les interventions dans les bonnes populations et au bon moment, la prévention en santé travail et l'aménagement du territoire** peuvent aussi avoir un rôle important à jouer dans la prévention des démences et plus généralement du déclin cognitif.

Aménagement du territoire

Il est également possible de prendre en compte les inégalités sociales de santé grâce à l'aménagement du territoire. Certaines pistes peuvent être proposées pour promouvoir un lieu de vie favorable au vieillissement : (re)créer un sentiment d'appartenance à la collectivité pour favoriser les interactions entre voisins (association, réunion, clubs...) et éviter l'isolement social ou encore améliorer l'aménagement urbain (accès aux transports en commun, « walkability »...). En effet, l'environnement bâti peut être un obstacle à la participation sociale ou l'activité physique des personnes âgées (225).

Un urbanisme favorable à la santé peut se développer pour réduire les expositions environnementales, c'est le cas par exemple des villes-santé du réseau OMS (<http://www.villes-sante.com/>). Le consensus de Copenhague pour « une meilleure santé et plus de bonheur dans les villes, pour toutes et tous » a été signé en 2018 par les villes-santé européennes pour avancer dans la lutte contre les inégalités sociales de santé.

Des « collectivités amies des aînés » sont déjà en place au Canada et dans le monde entier (226). Ce type de collectivité a été élaboré par l'OMS (226), et couvre huit domaines clés de la vie communautaire : le transport, le logement, la participation sociale, le respect et l'inclusion sociale, la participation communautaire et l'emploi, la communication et l'information, le soutien communautaire et les services de santé, ainsi que les espaces extérieurs et les immeubles. Le but est de permettre aux personnes âgées « de vivre en sécurité, en bonne santé et de participer pleinement à la société ».

Cependant, il est nécessaire de comprendre quelle est la catégorie de la population bénéficiant de ce type d'interventions et de son efficacité afin de ne pas accroître encore davantage les inégalités territoriales de santé. C'est l'objectif de la démarche de l'évaluation d'impact sur la santé (EIS). L'EIS est issu d'une concertation internationale organisée par l'OMS en 1999, appelé le consensus de Göteborg. Ce processus multidisciplinaire dont l'objectif est de déterminer les effets potentiels sur la santé de politiques ou de projets commence seulement à se développer en France. L'EIS consiste à mettre en collaboration des élus, urbanistes, habitants et médecins/chercheurs de santé publique pour évaluer l'impact potentiel d'un projet urbain sur les inégalités sociales de santé (en terme d'alimentation, d'activité physique, de pollution, de mobilité, d'éducation...).

L'étude INTERACT mise en place en parallèle du plan durable 2016-2020 pour l'aménagement de villes durables au Canada, est une étude qui permettra de répondre à quelques questions à ce sujet (<https://equipeinteract.ca/>). INTERACT sera une des premières études capable d'évaluer l'impact d'interventions urbaines sur la santé des habitants (activité physique, participation sociale et bien-être) et comprendre qui bénéficie de ces interventions.

Prévention au travail

Lorsqu'un risque d'exposition à des agents chimiques dangereux est démontré, la suppression ou la substitution de ces produits par d'autres produits moins dangereux doit être mis en place. Lorsque cela n'est pas possible, la quantité de produit utilisée, le nombre de salariés exposés ou la fréquence/durée d'exposition doivent être minimisés. Pour cela, des mesures de protection collective puis des mesures de protection individuelles sont nécessaires. C'est à l'employeur de mettre gratuitement à disposition de ses salariés des équipements de protection individuelle (EPI) (appareils de protection respiratoire, gants, lunettes, vêtements de protection...) adaptés aux risques, que ce soit dans le domaine privé ou public.

Une attention particulière devrait être portée au stockage des produits chimiques, à la gestion des déchets chimiques, aux différentes mesures d'hygiène de prévention à adopter, à l'information aux risques chimiques et enfin au suivi de l'état de santé des salariés. Concernant la prévention médicale, les salariés exposés à des risques chimiques doivent faire l'objet d'un suivi individuel de leur état de santé dont l'objectif est de les informer sur les risques éventuels auxquels les expose leur poste de travail.

REACH («*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*») est un règlement de l'Union européenne entré en vigueur en 2007, pour sécuriser la fabrication et l'utilisation des substances chimiques dans l'industrie européenne et protéger la santé humaine et l'environnement face aux risques potentiels de celles-ci. En 2018, plus de 20 000 substances chimiques sont connues et leurs risques potentiels établis. Parmi elles, certaines substances sont particulièrement préoccupantes comme les produits cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction ou les perturbateurs endocriniens (227). Cependant, le but affiché de ce règlement est de trouver un équilibre entre la protection de la santé humaine et de l'environnement d'un côté, et le maintien de la compétitivité industrielle de l'autre, avec une importante part des lobbys dans la construction de cette réglementation entraînant un certains nombres de compromis (218).

Des normes existent pour l'utilisation des produits chimiques pour le risque cancérogènes mutagènes et reprotoxiques (produits CMR). Des mesures de la concentration des agents chimiques dans l'air peuvent être réalisées pour vérifier que les VLEP sont respectées. Cependant, des études semblent nécessaires pour à la fois réévaluer les VLEP de certains produits chimiques (comme pour le formaldéhyde où la VLEP semble élevée par rapport aux normes internationales), et ajouter aux effets CMR connus, une meilleure évaluation et prise en compte des effets potentiellement neurotoxiques des agents chimiques dans l'établissement des normes. Des études supplémentaires sont également nécessaires pour confirmer l'association entre l'exposition professionnelle aux solvants et le déclin cognitif puis étayer le lien de causalité, même si cela reste très complexe à évaluer pour la Maladie d'Alzheimer, maladie multifactorielle.

Dans un contexte de prise de conscience des enjeux environnementaux à large échelle, la nécessité de mieux contrôler les substances chimiques de manière générale semble de mise. Plusieurs modèles de prévention en santé au travail existent : la prévention « de protection » (sur des risques identifiés) et la prévention « positive » (sans référence à un risque précis). L'idéal serait de favoriser la prévention « positive » en appliquant le principe de précaution dans l'utilisation de produits dont l'impact sur la santé n'est pas connu.

Conclusion générale

La prise en compte des caractéristiques de l'environnement de vie et du lieu de travail, en plus des caractéristiques individuelles, apportent des éclairages nouveaux sur la multitude des déterminants du vieillissement cognitif. Un « vieillissement réussi » passe par une bonne gestion des facteurs de risque individuels connus mais aussi par l'amélioration des conditions de vie (logement, aménagement urbain. etc.), des conditions de travail et de la qualité de l'environnement de vie.

Dans la lutte contre les inégalités sociales de santé, il semble également important d'accorder une attention particulière aux inégalités de sexe et de genre, encore trop peu pris en compte dans le monde de la recherche aujourd'hui.

Ces deux points permettent d'apporter une nouvelle vision utile lors de l'élaboration de programme de prévention ou de mise en place d'interventions non médicamenteuses grâce à une meilleure identification des populations présentant un cumul des facteurs de risque, dans un but de réduction des inégalités sociales de santé dans le vieillissement cognitif.

Perspectives

J'ai souhaité terminer ma thèse par un rapide état des lieux des nouveaux enjeux de la Santé Publique. Cela me semblait nécessaire pour comprendre le contexte général dans lequel se place mes travaux et leurs perspectives. A partir des différentes présentations orales auxquelles j'ai pu assister au cours de ces 3 ans et la lecture de nombreux articles scientifiques ou non, j'ai retenu la chose suivante au cours de ma thèse : aujourd'hui, il semble nécessaire de faire évoluer les approches en Santé Publique pour les raisons énoncées ci-dessous.

Le besoin d'une « révolution » de la prévention

Le premier enjeu soulevé, notamment par Franck Chauvin, président du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP), est l'évolution du système de santé en lien avec ce qu'on appelle le « paradoxe Français ». Le système français favorise l'activité de soins par rapport à l'activité de prévention : « on soigne très bien mais on prévient très mal ». Au vu de la prévalence des maladies chroniques attendue dans 10 ans, la prise en charge des individus dans notre système solidaire semble fortement remise en cause. Notons que 60% des décès et 45% de la charge de morbidité sont potentiellement attribuables à des facteurs accessibles à la prévention (228). A l'heure actuelle, une révolution de la prévention semble nécessaire pour agir en amont sur les principaux déterminants des maladies chroniques au niveau individuel et collectif, et pour se faire l'analyse du contexte a un rôle très important pour garantir ou au moins optimiser l'efficacité des interventions.

Le développement d'une approche globale prenant en compte l'environnement

L'approche biomédicale domine depuis longtemps et encore actuellement en France. Il est pourtant nécessaire aujourd'hui d'avoir une approche globale et transdisciplinaire des déterminants de la santé, notamment avec l'aide des Sciences Humaines et Sociales.

D'après Geneviève Chêne, directrice de l'ISPED, l'appréhension des liens entre Santé et Environnement devient une problématique incontournable pour les chercheurs aujourd'hui. On sait que la santé des individus est dépendante des milieux dans lequel ils vivent, cependant l'influence de l'environnement sur la santé est encore mal connu. La santé des populations serait modelée à 10% par l'environnement physique (vs 25% par le système de soin) (229).

Rappelons que la santé est définie par la Charte d'Ottawa en 1986, comme la création d'un environnement favorable pour la santé (230). Récemment, la notion de « *One health* » a émergé, ce concept met en avant notamment que la santé ne peut plus être déconnectée de l'environnement. Cette vision progresse dans le monde mais encore peu en France.

La prise en compte des inégalités sociales de santé

Le système de santé Français favorise l'augmentation de l'espérance de vie (bénéficiant seulement à une partie de la population et creusant les inégalités sociales de santé) par rapport à l'augmentation de l'espérance de vie sans incapacité (existante dans certains pays comme la Suède). Rappelons que la France est l'un des pays d'Europe de l'Ouest avec les plus fortes inégalités sociales de santé, avec pour les hommes, une espérance de vie sans incapacité à 35 ans, de 24 ans pour un ouvrier et de 34 ans pour un cadre ; et pour les femmes, de 27 ans pour une ouvrière et de 35 ans pour une cadre (231).

Le témoignage d'Emmanuel Vigneron, Géographe, à ce sujet me semble édifiant :

« Qu'avons-nous fait pour réduire l'écart de durée de vie [...] ? Nous avons continué de grimper en regardant le compteur, la moyenne, quand il aurait fallu réduire l'écart-type [...] Fidélisme de la moyenne ? Oui, parce qu'elle sert toutes les idéologies du progrès. Oui, parce qu'elle permet d'oublier ceux qui restent de côté. [...] L'idée est pourtant simple, formulée de longue date, et elle est parfaitement établie dans l'histoire : le progrès ne vaut rien s'il n'est pas partagé ».

Selon la DREES et le Ministère des Solidarités et de la Santé, en 2019, les questions qui méritent d'être creusées dans le champ des inégalités sociales de santé (ISS) sont : les liens entre les ISS et les inégalités territoriales, les ISS et le genre, et le rôle des conditions de travail dans les ISS.

Géographie et Santé Publique, une alliance bénéfique

Fusionner les données géographiques et sanitaires est une approche devenue incontournable pour améliorer les politiques de Santé Publique (232). Pour Gérard Salem, il est crucial de coupler la notion de population à risque avec celle de zone à risque. Les facteurs de risque n'expliquent pas à eux seuls les maladies et les inégalités de santé. L'interaction entre géographie et santé permet de rendre compte des causes et des conséquences des dynamiques territoriales : un mauvais aménagement du territoire est responsable d'inégalités de santé.

C'est à partir de ces constats et questionnements, autour des notions de justice sociale et environnementale, que s'inscrit ma thèse. J'ai tenté d'avoir une vision globale des déterminants du vieillissement cognitif, en me concentrant sur l'impact de l'environnement physique – pouvant induire des inégalités sociales de santé en lien avec une inégalité d'exposition - dans le but de détecter des facteurs environnementaux modifiables et des populations à risque (cible potentielle d'interventions préventives).

Références

1. OMS | La démence [Internet]. WHO [cité 5 août 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Mura T, Dartigues J-F, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. *Eur J Neurol* 2010;17(2):252-9.
3. Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(4):463-71.
4. Bérard A., Gervès C., Fontaine R., et al. Combien coûte la maladie d'Alzheimer ? In: Rapport d'étude n°9. Fondation Médéric Alzheimer. 2015.
5. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 2008;64(5):492-8.
6. Lang T. Les inégalités sociales de santé. Des déterminants multiples. *ADSP* 2010;73:21-45.
7. INPES - ISS: Qu'est-ce qui détermine notre état de santé ? [Internet]. [cité 16 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/ISS/determinants-sante.asp>
8. Chaix B, Chauvin P. L'apport des modèles multi-niveaux dans l'analyse contextuelle en épidémiologie sociale : une revue de la littérature. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002;50(5):489-99.
9. Haut Conseil de la Santé Publique. Les inégalités sociales de santé : sortir de la fatalité. Paris: HCSP; 2009, 101 p.
10. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendaño M, Muennig P, Guida F, et al. Socioeconomic status and the 25 × 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1·7 million men and women. *The Lancet* 2017;389(10075):1229-37.
11. Danet S. Inégalités sociales de santé : comment les appréhende-t-on ? *ADSP* 2010;73:8-14.
12. Blanpain N. L'espérance de vie par niveau de vie : chez les hommes, 13 ans d'écart entre les plus aisés et les plus modestes. Insee n°1687; 2018.
13. Agence de la santé et des services sociaux de Montréal. Rapport annuel de gestion 2012-2013 - Vivre une île en santé. Montréal: Agence de la santé et des services sociaux; 2013, 174 p.
14. O'Campo P, Xue X, Wang MC, Caughy M. Neighborhood risk factors for low birthweight in Baltimore: a multilevel analysis. *Am J Public Health* 1997;87(7):1113-8.
15. Chaix B, Chauvin P, Merlo J, Danchin N. Déterminants contextuels des variations spatiales de morbidité cardiovasculaire : de l'analyse de données secondaires à la mise en place de la cohorte RECORD. Colloque Santé-Environnement Santé-Travail. ANR; 2009, p.47.
16. Humphreys K, Carr-Hill R. Area variations in health outcomes: artefact or ecology. *Int J Epidemiol* 1991;20(1):251-8.

17. Reijneveld S, Verheij R, de Bakker DH. The impact of area deprivation on differences in health: does the choice of the geographical classification matter? *J Epidemiol Community Health* 2000;54(4):306-13.
18. Yen IH, Kaplan GA. Neighborhood social environment and risk of death: multilevel evidence from the Alameda County Study. *Am J Epidemiol* 1999;149(10):898-907.
19. Pickett KE, Pearl M. Multilevel analyses of neighbourhood socioeconomic context and health outcomes: a critical review. *J Epidemiol Community Health* 2001;55(2):111-22.
20. Robert SA, Li LW. Age Variation in the Relationship between Community Socioeconomic Status and Adult Health. *Res Aging* 2001;23(2):234-59.
21. Wu Y-T, Prina AM, Brayne C. The association between community environment and cognitive function: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50(3):351-62.
22. Mair C, Diez Roux AV, Galea S. Are neighbourhood characteristics associated with depressive symptoms? A review of evidence. *J Epidemiol Community Health* 2008;62(11):940-6, 8 p following 946.
23. de Keijzer C, Tonne C, Basagaña X, Valentín A, Singh-Manoux A, Alonso J, et al. Residential Surrounding Greenness and Cognitive Decline: A 10-Year Follow-up of the Whitehall II Cohort. *Environ Health Perspect* 2018;126(7):077003.
24. Attademo L, Bernardini F. Air pollution and urbanicity: common risk factors for dementia and schizophrenia? *Lancet Planet Health* 2017;1(3):e90-1.
25. Chen H, Kwong JC, Copes R, Tu K, Villeneuve PJ, Donkelaar A van, et al. Living near major roads and the incidence of dementia, Parkinson's disease, and multiple sclerosis: a population-based cohort study. *The Lancet* 2017;389(10070):718-26.
26. Polling C, Khondoker M, Hatch SL, Hotopf M. Influence of perceived and actual neighbourhood disorder on common mental illness. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49(6):889-901.
27. Evans GW. The built environment and mental health. *J Urban Health* 2003;80(4):536-55.
28. Kim D. Blues from the Neighborhood? Neighborhood Characteristics and Depression. *Epidemiol Rev* 2008;30(1):101-17.
29. Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med* 2010;153(3):182-93.
30. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002;8(3):448-60.
31. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia* 2009;47(10):2015-28.
32. Meng X, D'Arcy C. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. *PLoS One* 2012 ; 7(6): e38268.

33. Akbaraly TN, Portet F, Fustinoni S, Dartigues J-F, Artero S, Rouaud O, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study. *Neurology* 2009;73(11):854-61.
34. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Mortimer J, Crimmins E, Johansson B, et al. Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2005;60(5):P251-258.
35. Devore EE, Grodstein F, Schernhammer ES. Shift work and cognition in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2013;178(8):1296-300.
36. Marquié J-C, Tucker P, Folkard S, Gentil C, Ansiau D. Chronic effects of shift work on cognition: findings from the VISAT longitudinal study. *Occup Environ Med* 2015;72(4):258-64.
37. Descatha A, Herquelot E, Carton M, Sabbath EL, Goldberg M, Zins M, et al. Is physically arduous work associated with limitations after retirement? Findings from the GAZEL cohort. *Occup Environ Med* 2016;73(3):183-6.
38. Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(4):463-71.
39. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1998. 886 p.
40. Löppönen M, Rähä I, Isoaho R, Vahlberg T, Kivelä S-L. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care -- a more active approach is needed. *Age Ageing* 2003;32(6):606-12.
41. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54:S4-9.
42. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54:S10-15.
43. Grasset L, Brayne C, Joly P, Jacqmin-Gadda H, Peres K, Foubert-Samier A et al. Trends in dementia incidence: Evolution over a 10-year period in France. *Alzheimers Dement* 2016;12(3):272-80.
44. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* 2017;390(10113):2673-734.
45. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C, Ebmeier KP, et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:d7622.
46. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol* 2016;15(5):455-532.
47. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* 2006;5(9):735-41.

48. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiological perspective. *Neurobiol Aging* 2000;21(2):153-60.
49. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol* 2017;74(10):1246-54.
50. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009;302(6):627-37.
51. Féart C, Samieri C, Barberger-Gateau P. Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(1):14-8.
52. Samieri C, Perier M-C, Gaye B, Proust-Lima C, Helmer C, Dartigues J-F, et al. Association of Cardiovascular Health Level in Older Age With Cognitive Decline and Incident Dementia. *JAMA* 2018;320(7):657-64.
53. Wagner M, Helmer C, Tzourio C, Berr C, Proust-Lima C, Samieri C. Evaluation of the Concurrent Trajectories of Cardiometabolic Risk Factors in the 14 Years Before Dementia. *JAMA Psychiatry* 2018;75(10):1033-42.
54. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology* 2000;46(4):219-27.
55. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2013;202(5):329-35.
56. Koster A, Penninx BWJH, Bosma H, Kempen GIJM, Newman AB, Rubin SM, et al. Socioeconomic differences in cognitive decline and the role of biomedical factors. *Ann Epidemiol* 2005;15(8):564-71.
57. Yaffe K, Falvey C, Harris TB, Newman A, Satterfield S, Koster A, et al. Effect of socioeconomic disparities on incidence of dementia among biracial older adults: prospective study. *BMJ* 2013;347:f7051.
58. Zeki Al Hazzouri A, Haan MN, Kalbfleisch JD, Galea S, Lisabeth LD, Aiello AE. Life-Course Socioeconomic Position and Incidence of Dementia and Cognitive Impairment Without Dementia in Older Mexican Americans: Results From the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Epidemiol* 2011;173(10):1148-58.
59. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3(6):343-53.
60. Seeman TE, Lusignolo TM, Albert M, Berkman L. Social relationships, social support, and patterns of cognitive aging in healthy, high-functioning older adults: MacArthur studies of successful aging. *Health Psychol* 2001;20(4):243-55.
61. Akbaraly TN, Portet F, Fustinoni S, Dartigues J-F, Artero S, Rouaud O, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study. *Neurology* 2009;73(11):854-61.
62. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012;11(11):1006-12.

63. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2006;36(4):441-54.
64. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement* 2018.
65. Foubert-Samier A, Catheline G, Amieva H, Dilharreguy B, Helmer C, Allard M, et al. Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiol Aging* 2012;33(2):423.e15-25.
66. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2018;14(11):653-66.
67. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3(6):343-53.
68. Muller M, Sigurdsson S, Kjartansson O, Jonsson PV, Garcia M, von Bonsdorff MB, et al. Birth size and brain function 75 years later. *Pediatrics* 2014;134(4):761-70.
69. Diez-Roux AV. Bringing context back into epidemiology: variables and fallacies in multilevel analysis. *Am J Public Health* 1998;88(2):216-22.
70. Duncan C, Jones K, Moon G. Health-related behaviour in context: a multilevel modelling approach. *Soc Sci Med* 1996;42(6):817-30.
71. Diez Roux AV. Investigating neighborhood and area effects on health. *Am J Public Health* 2001;91(11):1783-9.
72. Townsend P. Deprivation. *J Soc Policy* 1987;16(2):125-46.
73. Abrantes P, Sabatier S, Guenot C. Le score EPICES : l'indicateur de précarité des Centres d'examen de santé de l'Assurance Maladie. 2005;18.
74. Fouchard A, Bréchat P-H, Castiel D, Pascal J, Sass C, Lebas J, et al. Caractéristiques métrologiques et comparaison de trois outils de repérage de la précarité sociale dans une permanence d'accès aux soins de santé hospitalière à Paris. *Rev d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2014;62(4):237-47.
75. Carstairs V, Morris R. Deprivation: explaining differences in mortality between Scotland and England and Wales. *BMJ* 1989;299(6704):886-9.
76. B. Challier, J.F. Viel. Pertinence et validité d'un nouvel indice composite français mesurant la pauvreté au niveau géographique. *Rev d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2001, p.41.
77. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009;9:33.
78. Russ TC, Batty GD, Hearnshaw GF, Fenton C, Starr JM. Geographical variation in dementia: systematic review with meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2012;41(4):1012-32.

79. Ouvrard C, Meillon C, Dartigues J-F, Ávila-Funes JA, Amieva H. Do Individual and Geographical Deprivation Have the Same Impact on the Risk of Dementia? A 25-Year Follow-up Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2017.
80. Cadar D, Lassale C, Davies H, Llewellyn DJ, Batty GD, Steptoe A. Individual and Area-Based Socioeconomic Factors Associated With Dementia Incidence in England: Evidence From a 12-Year Follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(7):723-732.
81. Wu Y-T, Prina AM, Brayne C. The association between community environment and cognitive function: a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50(3):351-62.
82. Wight RG, Aneshensel CS, Miller-Martinez D, Botticello AL, Cummings JR, Karlamangla AS, et al. Urban neighborhood context, educational attainment, and cognitive function among older adults. *Am J Epidemiol* 2006;163(12):1071-8.
83. Basta NE, Matthews FE, Chatfield MD, Brayne C, Mrc-Cfas. Community-level socio-economic status and cognitive and functional impairment in the older population. *Eur J Public Health*.2008;18(1):48-54.
84. Clarke PJ, Ailshire JA, House JS, Morenoff JD, King K, Melendez R, et al. Cognitive function in the community setting: the neighbourhood as a source of « cognitive reserve »? *J Epidemiol Community Health* 2012;66(8):730-6.
85. Sisco SM, Marsiske M, Sisco SM, Marsiske M. Neighborhood Influences on Late Life Cognition in the ACTIVE Study, Neighborhood Influences on Late Life Cognition in the ACTIVE Study. *J Aging Res* 2012;2012, 2012:e435826.
86. Aneshensel CS, Ko MJ, Chodosh J, Wight RG. The urban neighborhood and cognitive functioning in late middle age. *J Health Soc Behav* 2011;52(2):163-79.
87. Shih RA, Ghosh-Dastidar B, Margolis KL, Slaughter ME, Jewell A, Bird CE, et al. Neighborhood socioeconomic status and cognitive function in women. *Am J Public Health* 2011;101(9):1721-8.
88. Lang IA, Llewellyn DJ, Langa KM, Wallace RB, Huppert FA, Melzer D. Neighborhood deprivation, individual socioeconomic status, and cognitive function in older people: analyses from the English Longitudinal Study of Ageing. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(2):191-8.
89. Wee LE, Yeo WX, Yang GR, Hannan N, Lim K, Chua C, et al. Individual and Area Level Socioeconomic Status and Its Association with Cognitive Function and Cognitive Impairment (Low MMSE) among Community-Dwelling Elderly in Singapore. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2012;2(1):529-42.
90. Sheffield KM, Peek MK. Neighborhood context and cognitive decline in older Mexican Americans: results from the Hispanic Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *Am J Epidemiol* 2009;169(9):1092-101.
91. Wen M, Gu D. The effects of childhood, adult, and community socioeconomic conditions on health and mortality among older adults in China. *Demography* 2011;48(1):153-81.
92. Zeki Al Hazzouri A, Haan MN, Osypuk T, Abdou C, Hinton L, Aiello AE. Neighborhood socioeconomic context and cognitive decline among older Mexican Americans: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Epidemiol* 2011;174(4):423-31.

93. Rosso AL, Flatt JD, Carlson MC, Lovasi GS, Rosano C, Brown AF, et al. Neighborhood Socioeconomic Status and Cognitive Function in Late Life. *Am J Epidemiol* 2016;183(12):1088-97.
94. Wight RG, Aneshensel CS, Miller-Martinez D, Botticello AL, Cummings JR, Karlamangla AS, et al. Urban neighborhood context, educational attainment, and cognitive function among older adults. *Am J Epidemiol* 2006;163(12):1071-8.
95. Van Cauwenberg J, De Bourdeaudhuij I, De Meester F, Van Dyck D, Salmon J, Clarys P, et al. Relationship between the physical environment and physical activity in older adults: a systematic review. *Health Place* 2011;17(2):458-69.
96. Pickett K, Pearl M. Multilevel analyses of neighbourhood socioeconomic context and health outcomes: a critical review. *J Epidemiol Community Health* 2001;55(2):111.
97. Espino DV, Lichtenstein MJ, Palmer RF, Hazuda HP. Ethnic differences in mini-mental state examination (MMSE) scores: where you live makes a difference. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(5):538-48.
98. Deeg DJH, Thomése GCF. Discrepancies between personal income and neighbourhood status: effects on physical and mental health. *Eur J Ageing* 2005;2(2):98-108.
99. Boardman JD, Barnes LL, Wilson RS, Evans DA, Mendes de Leon CF. Social disorder, APOE-E4 genotype, and change in cognitive function among older adults living in Chicago. *Soc Sci Med* 2012;74(10):1584-90.
100. Lee BK, Glass TA, James BD, Bandeen-Roche K, Schwartz BS. Neighborhood psychosocial environment, apolipoprotein E genotype, and cognitive function in older adults. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68(3):314-21.
101. Russ TC, Batty GD, Hearnshaw GF, Fenton C, Starr JM. Geographical variation in dementia: systematic review with meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2012;41(4):1012-32.
102. Contador I, Bermejo-Pareja F, Puertas-Martin V, Benito-Leon J. Childhood and Adulthood Rural Residence Increases the Risk of Dementia: NEDICES Study. *Curr Alzheimer Res* 2015;12(4):350-7.
103. Cassarino M, Setti A. Environment as « Brain Training »: A review of geographical and physical environmental influences on cognitive ageing. *Ageing Res Rev* 2015;23(Pt B):167-82.
104. Tost H, Champagne FA, Meyer-Lindenberg A. Environmental influence in the brain, human welfare and mental health. *Nat Neurosci* 2015;18(10):1421-31.
105. Clifford A, Lang L, Chen R, Anstey KJ, Seaton A. Exposure to air pollution and cognitive functioning across the life course – A systematic literature review. *Environ Res* 2016;147:383-98.
106. Hayden KM, Norton MC, Darcey D, Ostbye T, Zandi PP, Breitner JCS, et al. Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study. *Neurology* 2010;74(19):1524-30.
107. Zaganas I, Kapetanaki S, Mastorodemos V, Kanavouras K, Colosio C, Wilks MF, et al. Linking pesticide exposure and dementia: what is the evidence? *Toxicology* 2013;307:3-11.

108. Evans GW, Kantrowitz E. Socioeconomic status and health: the potential role of environmental risk exposure. *Annu Rev Public Health* 2002;23:303-31.
109. Laurent O, Bard D, Filleul L, Segala C. Effect of socioeconomic status on the relationship between atmospheric pollution and mortality. *J Epidemiol Community Health* 2007;61(8):665-75.
110. Deguen S, Zmirou-Navier D. Social inequalities resulting from health risks related to ambient air quality—A European review. *Eur J Public Health* 2010;20(1):27-35.
111. Padilla CM, Kihal-Talantikite W, Vieira VM, Rossello P, Le Nir G, Zmirou-Navier D, et al. Air quality and social deprivation in four French metropolitan areas—a localized spatio-temporal environmental inequality analysis. *Environ Res* 2014;134:315-24.
112. Deguen S, Petit C, Delbarre A, Kihal W, Padilla C, Benmarhnia T, et al. Neighbourhood Characteristics and Long-Term Air Pollution Levels Modify the Association between the Short-Term Nitrogen Dioxide Concentrations and All-Cause Mortality in Paris. *PLoS One* 2015;10(7):e0131463.
113. Cassarino M, Setti A. Complexity As Key to Designing Cognitive-Friendly Environments for Older People. *Front Psychol* 2016;7:1329.
114. Great Britain, Health and Safety Executive. Health risks management: a guide to working with solvents. Sudbury: HSE; 1998.
115. Solvants. Prévenir les risques liés aux solvants - Risques - INRS [Internet]. [cité 18 janv 2019]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/risques/solvants/ce-qu-il-faut-retenir.html>
116. Xiao JQ, Levin SM. The diagnosis and management of solvent-related disorders. *Am J Ind Med* 2000;37(1):44-61.
117. Bégin D, Gérin M. Les grandes familles de solvants organiques. Utilisation et aspects physico-chimiques. Bilans de connaissance, IRRST, Montréal, 1999; p.13-38.
118. Health and Safety Executive. Working with solvents - A guide to safe working practices. HSE, 2014.
119. Toxicant and Disease Database — The Collaborative on Health and the Environment [Internet]. [cité 23 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.healthandenvironment.org/what-we-do/toxicant-and-disease-database/>
120. Sainio MA. Neurotoxicity of solvents. *Handb Clin Neurol* 2015;131:93-110.
121. Harry, G. J, Kulig, B, Lotti, M, Ray, D, Tilson, H. et al. (2001). Neurotoxicity risk assessment for human health : principles and approaches. World Health Organization.
122. Sclar G. Encephalomyeloradiculoneuropathy following exposure to an industrial solvent. *Clin Neurol Neurosurg* 1999;101(3):199-202.
123. Ichihara G, Li W, Shibata E, Ding X, Wang H, Liang Y, et al. Neurologic abnormalities in workers of a 1-bromopropane factory. *Environ Health Perspect* 2004;112(13):1319-25.
124. White RF, Proctor SP. Solvents and neurotoxicity. *Lancet Lond Engl* 1997;349(9060):1239-43.

125. Spencer PS, Schaumburg HH. Organic solvent neurotoxicity. Facts and research needs. *Scand J Work Environ Health* 1985;11 Suppl 1:53-60.
126. Dick FD. Solvent neurotoxicity. *Occup Environ Med* 2006;63(3):221-6, 179.
127. Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2013;80(22):2035-41.
128. Berr C, Vercambre MN, Bonenfant S, Manoux AS, Zins M, Goldberg M. Occupational exposure to solvents and cognitive performance in the GAZEL cohort: preliminary results. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30(1):12-9.
129. Meyer-Baron M, Blazskewicz M, Henke H, Knapp G, Muttray A, Schäper M, et al. The impact of solvent mixtures on neurobehavioral performance: conclusions from epidemiological data. *Neurotoxicology* 2008;29(3):349-60.
130. Baker EL. Organic solvent neurotoxicity. *Annu Rev Public Health* 1988;9:223-32.
131. Dick FD, Bourne VJ, Semple SE, Fox HC, Miller BG, Deary IJ, et al. Solvent exposure and cognitive ability at age 67: a follow-up study of the 1947 Scottish Mental Survey. *Occup Environ Med* 2010;67(6):401-7.
132. van Valen E, Wekking E, van der Laan G, Sprangers M, van Dijk F. The course of chronic solvent induced encephalopathy: a systematic review. *Neurotoxicology* 2009;30(6):1172-86.
133. Anger WK, Liang YX, Nell V, Kang SK, Cole D, Bazylewicz-Walczak B, et al. Lessons learned--15 years of the WHO-NCTB: a review. *Neurotoxicology* 2000;21(5):837-46.
134. Rohlman DS, Gimenes LS, Eckerman DA, Kang S-K, Farahat FM, Kent Anger W. Development of the Behavioral Assessment and Research System (BARS) to Detect and Characterize Neurotoxicity in Humans. *NeuroToxicology* 2003;24(4):523-31.
135. Bates MN, Reed BR, Liu S, Eisen EA, Hammond SK. Solvent exposure and cognitive function in automotive technicians. *Neurotoxicology* 2016;57:22-30.
136. Juran SA, Johanson G, Ernstgård L, Iregren A, Thriel C van. Neurobehavioral performance in volunteers after inhalation of white spirits with high and low aromatic content. *Arch Toxicol* 2014;88(5):1127-40.
137. Saygun M, Ekici A, Muluk NB, Cakmak A, Pinar T, Dağ E, et al. Effects of long-term low-level solvent exposure on cognitive function. *Clin Investig Med Med Clin Exp* 2012;35(4):E190-205.
138. Sabbath EL, Gutierrez L-A, Okechukwu CA, Singh-Manoux A, Amieva H, Goldberg M, et al. Time may not fully attenuate solvent-associated cognitive deficits in highly exposed workers. *Neurology* 2014;82(19):1716-23.
139. Verberk MM, van der Hoek JAF, van Valen E, Wekking EM, van Hout MSE, Hageman G, et al. Decision rules for assessment of chronic solvent-induced encephalopathy: Results in 2370 patients. *NeuroToxicology* 2012;33(4):742-52.
140. Santibáñez M, Bolumar F, García AM. Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occup Environ Med* 2007;64(11):723-32.

141. Palmer K, Inskip H, Martyn C, Coggon D. Dementia and occupational exposure to organic solvents. *Occup Environ Med* 1998;55(10):712-5.
142. Koeman T, Schouten LJ, van den Brandt PA, Slottje P, Huss A, Peters S, et al. Occupational exposures and risk of dementia-related mortality in the prospective Netherlands Cohort Study. *Am J Ind Med* 2015;58(6):625-35.
143. Dick F, Semple S, Osborne A, Soutar A, Seaton A, Cherrie JW, et al. Organic solvent exposure, genes, and risk of neuropsychological impairment. *QJM Mon J Assoc Physicians* 2002;95(6):379-87.
144. Nilson LN, Sällsten G, Hagberg S, Bäckman L, Barregård L. Influence of solvent exposure and aging on cognitive functioning: an 18 year follow up of formerly exposed floor layers and their controls. *Occup Environ Med* 2002;59(1):49-57.
145. Nordling Nilson L, Barregård L, Sällsten G, Hagberg S. Self-reported symptoms and their effects on cognitive functioning in workers with past exposure to solvent-based glues: an 18-year follow-up. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;81(1):69-79.
146. Nordling Nilson L, Karlson B, Nise G, Malmberg B, Orbæk P. Delayed manifestations of CNS effects in formerly exposed printers--a 20-year follow-up. *Neurotoxicol Teratol* 2010;32(6):620-6.
147. Sekkal S, Casas L, Haddam N, Bouhacina L, Scheers H, Taleb A, et al. Sleep disturbances and neurotoxicity in workers exposed to hydrocarbons. An observational study from Algeria. *Am J Ind Med* 2016;59(2):129-36.
148. Sabbath EL, Glymour MM, Berr C, Singh-Manoux A, Zins M, Goldberg M, et al. Occupational solvent exposure and cognition: does the association vary by level of education? *Neurology* 2012;78(22):1754-60.
149. Bates MN, Reed BR, Liu S, Eisen EA, Hammond SK. Solvent exposure and cognitive function in automotive technicians. *NeuroToxicology* 2016;57:22-30.
150. Nordling Nilson L, Karlson B, Nise G, Malmberg B, Orbæk P. Delayed manifestations of CNS effects in formerly exposed printers--a 20-year follow-up. *Neurotoxicol Teratol* 2010;32(6):620-6.
151. Aldéhyde formique et solutions aqueuses. Généralités - Fiche toxicologique - INRS [Internet]. [cité 9 avr 2019]. Disponible sur: http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_7
152. Vincent R. Carex - Système d'information sur l'exposition professionnelle aux agents cancérigènes en Europe. INRS; 1999. Report No.: 176.
153. INVS. Exposition professionnelle au formaldéhyde et effets sur la santé. Rapport d'expertise réalisé à la demande de la Direction Générale du Travail, 2006.
154. Songur A, Ozen OA, Sarsilmaz M. The toxic effects of formaldehyde on the nervous system. *Rev Environ Contam Toxicol* 2010;203:105-18.
155. Agence Française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail. Risque sanitaire liés à la présence de formaldéhyde dans les environnements intérieurs et extérieurs. Paris: AFSSET; 2008, 103 p.

156. Institut National de l'environnement industriel et des risques. Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques. Formaldéhyde. Paris: INERIS; 2010.
157. Nielsen GD, Larsen ST, Wolkoff P. Re-evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor air quality guideline for cancer risk assessment. *Arch Toxicol* 2017;91(1):35-61.
158. Pitten FA, Kramer A, Herrmann K, Bremer J, Koch S. Formaldehyde neurotoxicity in animal experiments. *Pathol Res Pract* 2000;196(3):193-8.
159. Liu Y, Ye Z, Luo H, Sun M, Li M, Fan D, et al. Inhalative formaldehyde exposure enhances aggressive behavior and disturbs monoamines in frontal cortex synaptosome of male rats. *Neurosci Lett* 2009;464(2):113-6.
160. Usanmaz SE, Akarsu ES, Vural N. Neurotoxic effects of acute and subacute formaldehyde exposures in mice. *Environ Toxicol Pharmacol* 2002;11(2):93-100.
161. Gurel A, Coskun O, Armutcu F, Kanter M, Ozen OA. Vitamin E against oxidative damage caused by formaldehyde in frontal cortex and hippocampus: biochemical and histological studies. *J Chem Neuroanat* 2005;29(3):173-8.
162. Malek FA, Möritz KU, Fanghänel J. A study on the effect of inhalative formaldehyde exposure on water labyrinth test performance in rats. *Ann Anat* 2003;185(3):277-85.
163. Kilburn KH, Warshaw R, Thornton JC. Formaldehyde impairs memory, equilibrium, and dexterity in histology technicians: effects which persist for days after exposure. *Arch Environ Health* 1987;42(2):117-20.
164. Kilburn KH, Warshaw RH. Neurobehavioral effects of formaldehyde and solvents on histology technicians: repeated testing across time. *Environ Res* 1992;58(2):134-46.
165. Zendejdel R, Fazli Z, Mazinani M. Neurotoxicity effect of formaldehyde on occupational exposure and influence of individual susceptibility to some metabolism parameters. *Environ Monit Assess* 2016;188(11):648.
166. Jaussent I, Bouyer J, Ancelin M-L, Berr C, Foubert-Samier A, Ritchie K, et al. Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly. *Sleep* 2012;35(9):1201-7.
167. Kivimäki M, Leino-Arjas P, Luukkonen R, Riihimäi H, Vahtera J, Kirjonen J. Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees. *BMJ* 2002;325(7369):857.
168. Then FS, Luck T, Luppä M, Thinschmidt M, Deckert S, Nieuwenhuisen K, et al. Systematic review of the effect of the psychosocial working environment on cognition and dementia. *Occup Environ Med* 2014;71(5):358-65.
169. Sabbath EL, Andel R, Zins M, Goldberg M, Berr C. Domains of cognitive function in early old age: which ones are predicted by pre-retirement psychosocial work characteristics? *Occup Environ Med* 2016;73(10):640-7.
170. Grimaud O, Lapostolle A, Berr C, Helmer C, Dufouil C, Kihal W, et al. Gender Differences in the Association between Socioeconomic Status and Subclinical Atherosclerosis. *PLoS One* 2013; 8(11).

171. Pimouguet C, Delva F, Le Goff M, Stern Y, Pasquier F, Berr C, et al. Survival and early recourse to care for dementia: A population based study. *Alzheimers Dement* 2015;11(4):385-93.
172. Févotte J, Dananché B, Delabre L, Ducamp S, Garras L, Houot M, et al. Matgéné: a program to develop job-exposure matrices in the general population in France. *Ann Occup Hyg* 2011;55(8):865-78.
173. Sass C, Guéguen R, Moulin JJ, Abric L, Dauphinot V, Dupré C, et al. [Comparison of the individual deprivation index of the French Health Examination Centres and the administrative definition of deprivation]. *Sante Publique Vandoeuvre--Nancy Fr.* 2006;18(4):513-22.
174. Labbe E, Blanquet M, Gerbaud L, Poirier G, Sass C, Vendittelli F, et al. A new reliable index to measure individual deprivation: the EPICES score. *Eur J Public Health* 2015;25(4):604-9.
175. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009;9:33.
176. Mura T, Amieva H, Goldberg M, Dartigues J-F, Ankri J, Zins M, et al. Effect size for the main cognitive function determinants in a large cross-sectional study. *Eur J Neurol* 2016;23(11):1614-26.
177. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-mental state ». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.
178. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38(6):900-3.
179. Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* 1967;5(2):135-40.
180. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg* 1990;90(4):207-17.
181. Boll TJ, Reitan RM. Effect of age on performance of the Trail Making Test. *Percept Mot Skills* 1973;36(3):691-4.
182. Miner T, Ferraro FR. The Role of Speed of Processing, Inhibitory Mechanisms, and Presentation Order in Trail-Making Test Performance. *Brain Cogn* 1998;38(2):246-53.
183. Wechsler D. WAIS-R Manual: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. 1981 New York Psychological Corporation
184. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. Neuropsychological Assessment. Oxford, New York: Oxford University Press; 2012. 1200 p.
185. Ouvrard C, Berr C, Meillon C, Ribet C, Goldberg M, Zins M, et al. Norms for standard neuropsychological tests from the French CONSTANCES cohort. *Eur J Neurol* 2019;26(5):786-93.
186. Lamarca R, Alonso J, Gómez G, Muñoz A. Left-truncated data with age as time scale: an alternative for survival analysis in the elderly population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53(5):M337-343.

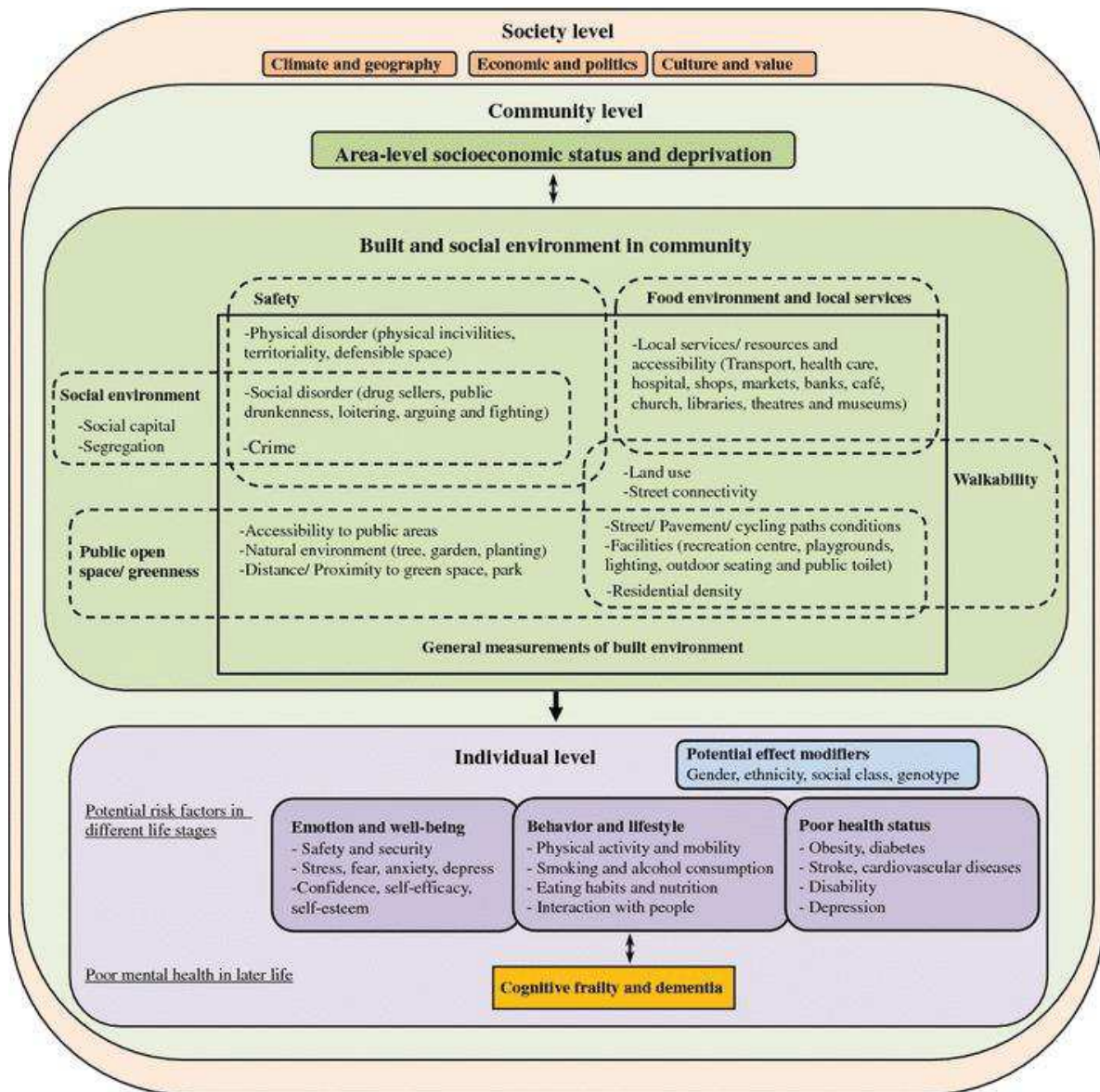
187. Zou G. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *Am J Epidemiol* 2004;159(7):702-6.
188. Givord P, Guillermin M. Les modèles multiniveaux - Documents de travail. 2016. Insee.
189. Austin PC, Merlo J. Intermediate and advanced topics in multilevel logistic regression analysis. *Stat Med* 2017;36(20):3257-77.
190. Bell BA, Ferron JM, Kromrey JD. Cluster Size in Multilevel Models: The Impact of Sparse Data Structures on Point and Interval Estimates in Two-Level Models. *JSM* 2008;8.
191. Bengoechea EG, Spence JC, McGannon KR. Gender differences in perceived environmental correlates of physical activity. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2005;2(1):12.
192. Pollard TM, Wagnild JM. Gender differences in walking (for leisure, transport and in total) across adult life: a systematic review. *BMC Public Health* 2017;17(1):341.
193. Dalen HM, Halvorsen B. Gender differences in environmental related behaviour. 2011. Statistics Norway. p. 83.
194. Letellier N, Gutierrez L-A, Carrière I, Gabelle A, Dartigues J-F, Dufouil C, et al. Sex-specific association between neighborhood characteristics and dementia: The Three-City cohort. *Alzheimers Dement* 2018;14(4):473-82.
195. Vallée J, Cadot E, Roustit C, Parizot I, Chauvin P. The role of daily mobility in mental health inequalities: The interactive influence of activity space and neighbourhood of residence on depression. *Soc Sci Med* 2011;73(8):1133-44.
196. Courgeau D. Méthodes de mesure de la mobilité spatiale: migrations internes, mobilité temporaire et navettes. Présentation d'un Manuel de l'INED. *Population* 1988;43(4):877-80.
197. Sherman JE, Spencer J, Preisser JS, Gesler WM, Arcury TA. A suite of methods for representing activity space in a healthcare accessibility study. *Int J Health Geogr* 2005;4:24.
198. Jones M, Pebley AR. Redefining neighborhoods using common destinations: social characteristics of activity spaces and home census tracts compared. *Demography* 2014;51(3):727-52.
199. Perchoux C, Chaix B, Cummins S, Kestens Y. Conceptualization and measurement of environmental exposure in epidemiology: accounting for activity space related to daily mobility. *Health Place* 2013;21:86-93.
200. Basta LA, Richmond TS, Wiebe DJ. Neighborhoods, daily activities, and measuring health risks experienced in urban environments. *Soc Sci Med* 2010;71(11):1943-50.
201. Letellier N, Carrière I, Gutierrez L-A, Gabelle A, Dartigues J-F, Dufouil C, et al. Influence of activity space on the association between neighborhood characteristics and dementia risk: results from the 3-City study cohort. *BMC Geriatr* 2019;19(1):4.
202. Golledge RG, Stimson RJ. Spatial Behavior: A Geographic Perspective. *New York: The Guilford Press* 1996. 620 p.
203. Polku H, Mikkola TM, Portegijs E, Rantakokko M, Kokko K, Kauppinen M, et al. Life-space mobility and dimensions of depressive symptoms among community-dwelling older adults. *Aging Ment Health* 2015;19(9):781-9.

204. Eronen J, von Bonsdorff M, Rantakokko M, Portegijs E, Viljanen A, Rantanen T. Socioeconomic Status and Life-Space Mobility in Old Age. *J Aging Phys Act* 2016;24(4):617-23.
205. Kestens Y, Wasfi R, Naud A, Chaix B. « Contextualizing Context »: Reconciling Environmental Exposures, Social Networks, and Location Preferences in Health Research. *Curr Environ Health Rep* 2017;4(1):51-60.
206. Lang T, Kelly-Irving M, Lamy S, Lepage B, Delpierre C. Construction de la santé et des inégalités sociales de santé : les gènes contre les déterminants sociaux ? *Sante Publique* 2016;Vol. 28(2):169-79.
207. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993;153(18):2093-101.
208. Sheridan MA, Sarsour K, Jutte D, D'Esposito M, Boyce WT. The Impact of Social Disparity on Prefrontal Function in Childhood. *PLoS One* 2012;7(4):e35744.
209. Noble KG, Houston SM, Kan E, Sowell ER. Neural correlates of socioeconomic status in the developing human brain. *Dev Sci* 2012;15(4):516-27.
210. Moriguchi Y, Shinohara I. Socioeconomic disparity in prefrontal development during early childhood. *Sci Rep* 2019;9(1):2585.
211. Yaple ZA, Yu R. Functional and Structural Brain Correlates of Socioeconomic Status. *Cereb Cortex* 2019.
212. Farah MJ. The Neuroscience of Socioeconomic Status: Correlates, Causes, and Consequences. *Neuron* 2017;96(1):56-71.
213. Hunt JFV, Kind AJ, Buckingham WR, Oh JM, Kim AJ, Hunt TKA, et al. Neighborhood disadvantage predicts hippocampal volume among participants in the wisconsin registry for alzheimer's prevention. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2018;14(7):P1420-1.
214. Cerin E, Rainey-Smith SR, Ames D, Lautenschlager NT, Macaulay SL, Fowler C, et al. Associations of neighborhood environment with brain imaging outcomes in the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle cohort. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2017;13(4):388-98.
215. Bale AS. A review of potential neurotoxic mechanisms among three chlorinated organic solvents. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011;14.
216. Lynge E, Anttila A, Hemminki K. Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control* 1997;8(3):406-19.
217. Weiss B. Endocrine disruptors as a threat to neurological function. *J Neurol Sci* 2011;305(1-2):11-21.
218. Jouzel J-N, Lascoumes P. Le règlement REACH : une politique européenne de l'incertain. Un détour de régulation pour la gestion des risques chimiques. *Polit Eur* 2011;n° 33(1):185-214.
219. Wild CP. Complementing the genome with an « exposome »: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14(8):1847-50.

220. Wild CP. The exposome: from concept to utility. *Int J Epidemiol* 2012;41(1):24-32.
221. Vrijheid M. The exposome: a new paradigm to study the impact of environment on health. *Thorax* 2014;69(9):876-8.
222. Calvez M. Les signalements profanes de clusters de cancers : épidémiologie populaire et expertise en santé environnementale. *Sci Soc Sante* 2009;Vol. 27(2):79-106.
223. Yu J-T, Xu W, Tan C-C, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-Based Prevention of Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of 243 Observational Prospective Studies and 153 Randomized Controlled Trials. *The Lancet* 2019.
224. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes S, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16(5):377-89.
225. Gouvernement du Canada. Conseil National des Aînés. Rapport sur l'isolement social des aînés. Montréal: CNA; 2014, 66 p.
226. World Health Organization. Guide mondial des villes-amies des aînés. Genève: WHO; 2007
227. La réglementation REACH [Internet]. Ministère de la Transition écologique et solidaire. [cité 12 juill 2019]. Disponible sur: <http://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/reglementation-reach>
228. Haut Conseil pour l'avenir de l'assurance maladie. La prévention dans le système de soins - Organisation, territoires et financement. Paris: HCAAM; 2018, 24 p.
229. Los Angeles County Department of Public Health. How Social and Economic Factors Affect Health. Social Determinants of Health. Los Angeles County Department of Public Health; 2013, 24p.
230. Organisation Mondiale de la Santé. Promotion de la santé - Charte d'OTTAWA. Genève : OMS; 6 p.
231. Cambois E, Laborde C, Robine J-M. La double peine des ouvriers : plus d'années d'incapacité au sein d'une vie plus courte. *Rev d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2008;56(6):S367.
232. Benkimoun P, Géographie et santé publique, une alliance vitale, *Le Monde*, 2018.

ANNEXES

Annexe 1 : Cadre conceptuel des différentes influences de l'environnement communautaire sur la fonction cognitive des personnes âgées (issu de la revue de Wu, 2015 (87))



The conceptual framework identifies relevant factors of cognitive frailty at society, community and individual levels, describing possible pathways from community environment to cognitive function in later life. To construct a risk factor model with a holistic perspective, the impact of environmental features at community level, effect modifiers and mediators at individual level and the influence from broader social features on communities need to be explored in the future research. More detailed explanation and discussion of important issues at these three levels are provided in the text.

Annexe 2 : Exemple d'exposition aux solvants selon le secteur d'activité (à partir de Xiao, 2000 (33))

Sectors	Chemical groups	Example of solvent used
Painting and coating	Ketones	Acetone, MEK, MIBK
	Aromatic hydrocarbons	Toluene, xylenes
	Aliphatic hydrocarbons	n-Hexane
	Esters	Ethyl acetate
Paint stripping	Ketones	MEK
	Chlorinated hydrocarbons	Methylene chloride
Cleaning	Chlorinated hydrocarbons	Trichloroethylene, trichloroethane, perchloroethylene
	Aromatic hydrocarbons	Toluene
	Ketones	MEK
	Alcohols and glycols	Methanol, ethanol, propanol, butanol
Cleaning of metals	Chlorinated hydrocarbons	Methylene chloride, perchloroethylene, trichloroethylene, trichloroethane
Industry	Chlorinated hydrocarbons	Chloroform, methylene chlorine, perchloroethylene, trichloroethane, trichloroethylene
	Aliphatic hydrocarbons	n-Hexane
	Aromatic hydrocarbons	Xylenes, styrene, benzene
	Ketones	MEK
	Esters	Ethyl acetate
Printing	Aliphatic hydrocarbons	n-Hexane
	Aromatic hydrocarbons	Toluene
Gasoline	Aromatic hydrocarbons	Toluene, benzene

*MEK : Methyl ethyl ketone **MIBK : Methyl isobutyl ketone

Annexe 3 : Classifications internationales des troubles du SNC induits par les solvants en fonction de leur gravité : de l'OMS (1985) et de Raleigh (1985)

WHO criteria		Raleigh criteria	
Type I	Organic affective syndrome	Type 1	Symptoms only
Pathophysiology	Unclear		The patient complains of nonspecific symptoms such as fatigability, memory impairment, difficulty in concentration, and loss of initiative.
Course	Days to weeks, no sequelae		These symptoms are reversible if exposure is discontinued, and there is no objective evidence of neuropsychiatric dysfunction.
Clinical manifestation	Depression, irritability, loss of interest in daily activities		
Reduced CNS function	-		
Type II	Mild chronic toxic encephalopathy	Type 2A	Sustained personality or mood change
Pathophysiology	Unclear		There is a marked and sustained change in personality involving fatigue, emotional lability, impulse control, and general mood and motivation.
Course	Insidious onset, duration weeks to months, reversibility variable		
Clinical manifestation	Fatigue, mood disturbances, memory complaints, attentional complaints	Type 2B	Impairment in intellectual function
Reduced CNS function	Psychomotor function (speed, attention, dexterity); short term memory, other abnormalities common		There is difficulty in concentration, impairment of memory, and a decrease in learning capacity. These symptoms are accompanied by objective evidence of impairment. There may also be minor neurologic signs. The complete reversibility of type 2B is questionable.
Type III	Severe chronic toxic encephalopathy	Type 3	Dementia
Pathophysiology	Unclear, often associated with structural		In this condition, marked global deterioration in intellect and memory is often accompanied by neurologic signs and neuroradiologic findings.
Course	Insidious onset, duration indefinite, usually irreversible		This condition is, at best, poorly reversible, but is generally nonprogressive, once exposure has ceased.
Clinical manifestation	Loss of intellectual abilities of sufficient severity to interfere with social or occupational functioning; impairment of abstract thinking; impaired judgment; other disturbances of cortical function; personality change		
Reduced CNS function	Types of abnormality similar to mild toxic encephalopathy; more pronounced and pervasive functional deficits; some neurophysiologic and neuroradiologic test abnormalities		

Occupational determinants of cognitive decline and dementia

Claudine Berr, Noémie Letellier.

INSERM U1061, Univ Montpellier, Neuropsychiatry: Epidemiological and Clinical Research,
Montpellier, France

Corresponding author:

Claudine Berr

Unité 1061 Inserm

Hôpital La Colombière

39 Avenue Charles Flahault

BP 34493 - 34093 Montpellier cedex 5

Phone: (33) 4 99 61 45 60; Fax: (33) 4 99 61 45 79

Abstract

Cognitive decline and dementia are major burden for our aging society. The pathological processes implicated in dementia seem to be active many years before the first clinical signs. The life-course approach aims to integrate the different biological, social, clinical, psychological and environmental components that interact all along the lifetime of a person, factors which are major determinants of our cognitive aging. Some studies illustrate how occupation and occupational exposures affect later in life cognitive functioning or dementia occurrence. Higher occupational status, complex occupational roles or jobs that are challenging seem to have a protective effect on cognitive functioning and dementia occurrence, even when controlling for education. Conversely, high-strain work and passive jobs that lack both self-direction and complexity are associated with cognitive impairment after retirement.

More specifically, regarding exposures, most studies have focused on the place of occupational toxicant exposures, mostly chemicals suspected to have long-term neurotoxic effects. Studies show a deleterious effect of chronic occupational exposures to solvents during active life. They also evidence that these effects on cognitive functioning remain important even after retirement, particularly for subjects with low education or high level of exposures. This has implications for physicians working with formerly solvent-exposed patients as well as for policies limiting exposure in the workplace.

To what extent occupational exposures contribute to social health inequalities in older age, taking into account the influence of non-occupational factors associated to socioeconomic position (measured by education, income or household wealth) remains to be explored.

Cognitive decline and dementia are major burdens for our aging society (Mura et al. 2010). Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the elderly, accounting for around 70% of the cases. An estimated 50 million people worldwide are living with dementia in 2018, one new case every three seconds, making it a leading cause of dependency and disability. Dementia incidence is strongly associated with age in all populations. Because of a rapid aging of populations, the number of people living with dementia is projected to triple in the next 30 years (ie: 150 million cases in 2050), and the socioeconomic burden of dementia will increase accordingly (<https://www.alz.co.uk/research/world-report-2018>). Projections of the burden of dementia could be mitigated if improvements in life conditions and health care over the last decades have had beneficial effects on dementia risk.

Over the past two decades, a steadily growing body of evidence has indicated that aging is accompanied by a systematic decline in performance of a wide variety of cognitive tasks, observed both in the laboratory setting and in everyday life (Adam et al. 2013). For instance, it is widely accepted that age influences several cognitive factors, such as processing speed, inhibition, and working memory, which in turn affect other cognitive functions, such as episodic memory and language. Moreover, this age-related cognitive decline is associated with structural changes in the brain. Even early in the aging process, global changes, such as cerebral atrophy, ventricular enlargement, and hippocampal atrophy, can be evident in some but not all individuals. Significant cognitive deficits may be detectable long before the typical cognitive, behavioral, and social criteria of dementia are met. The pathological processes implicated in dementia (Jack et al. 2013) seem to be active many years before the first clinical signs. Medical and scientifically communities now

generally accept that dementia and cognitive impairment are the result of a pathophysiological process that begins many years or decades before symptom onset (Amieva et al. 2008).

Unfortunately, even if several hypotheses are currently being explored to explain the decline in performances and dementia processes (see figure 1), most studies are conducted in elderly populations (Daviglius et al. 2011). Vascular risk factors—eg, diabetes, hypertension, obesity, physical inactivity—may occur during the midlife period, under the influence of environmental, behavioral and lifestyle factors, in combination with genetic susceptibility and lead to disease processes in the brain that generally start to develop later in life. The life-course approach (Berr et al. 2012) aims to integrate the different biological, social, clinical, psychological and environmental components that interact all along the lifetime of a person, including early life experiences, in order to promote healthy aging and delay the emergence of frailty and chronic diseases (Britton et al. 2008). In the Lancet Commission tribute (Livingston et al. 2017), low level of education account as an early-life potentially modifiable factor while only three factors are presented as midlife modifiable risk factors (hypertension, obesity and hearing loss). No mention is made of occupational activity or exposures in this review. Only 4 studies on occupational level (Alvarado et al. 2002; Potter et al. 2006; Virtanen et al. 2009; Yu et al. 2009) are included in a systematic review on risk factors of cognitive decline (Plassman et al. 2010). This review considered that occupational exposures are too heterogeneous to synthesize and that there is inadequate evidence to assess associations between occupational level and cognitive decline.

Case-controls studies on dementia performed mainly in the 80's are of limited interest as they have major methodological limitations and discordant results on

associations between occupation and dementia. The case control design is vulnerable to recall bias, is mostly based on a single occupation to estimate exposure instead of full occupational histories, explores single exposures rather than combinations and includes incomplete data on confounding factors. Thus, it remains unclear how occupational exposures during working life affect cognitive functioning later in life or dementia occurrence (Smyth et al. 2004). This gap is beginning to be filled by results obtained from prospective studies.

Some (Qiu et al. 2003) but not all longitudinal studies (Helmer et al. 2001) suggest a greater risk of dementia among manual workers. In a Swedish cohort, the increased risk in lower occupation-based socioeconomic status (SES) subjects disappeared when education was entered into the model (Karp et al. 2004). This inconsistency may be due to the multifaceted nature of occupational positions namely as an indicator of environmental exposures, of material deprivation, of access to medical care and attitudes to health, or a surrogate marker of premorbid intelligence or cognitive abilities.

In fact, few large longitudinal studies have examined the ways in which work exposures over the life-course influence cognitive functioning in pre-aging or aging populations. Literature on aging increasingly points to the effects of long-term exposures (Richards and Deary 2005), which is difficult to document retrospectively. Most studies on aging include subjects over age 65 and did not have the opportunity to document detailed occupational exposures over the participants' working lives. Furthermore, retrospective exposure assessments are most often restricted to job titles, limiting analyses and interpretation of results.

After presenting one of the major hypotheses in cognitive aging, the cognitive reserve, we will summarize results obtained in different ways on the associations between

occupational exposures/ conditions and cognitive status. We will focus on two of these exposures: psychosocial stress at work and occupational exposures to solvents.

1- Cognitive reserve hypothesis, how does occupational life contribute?

The concept of cognitive reserve (Stern 2002) suggests that innate intelligence or aspects of life experience, such as educational or occupational attainment, provide a set of skills that protects individuals from cognitive decline observed in normal aging or dementia. Cognitive reserve (CR) or brain reserve capacity explains why individuals with higher IQ, education, or occupational attainment have lower risks of developing dementia, Alzheimer's disease (AD) or vascular dementia (VaD). The CR hypothesis postulates that CR reduces the prevalence and incidence of AD or VaD. It also hypothesizes that among those who have greater cognitive reserve (in contrast to those with less reserve), the clinical symptoms of disease appear later for similar brain pathologies. CR can take two forms:

(1) neural reserve in which existing brain networks are more efficient, or have greater capacity, or may be less susceptible to disruption;

(2) neural compensation in which alternative networks may compensate for the pathological disruption of preexisting networks (Stern 2006).

More broadly, mental and physical stimulation both early and throughout the life-course is thought to increase CR allowing cognitive function to be maintained in old age and to both protect against and delay the onset of dementia and AD. Studies on CR are based on different proxies. A large number have examined the place of education (Meng and D'Arcy 2012), whereas fewer have considered occupation (Valenzuela and Sachdev 2006). In this review, higher occupational status and

educational achievement have been linked to a reduced risk of dementia (Valenzuela and Sachdev 2006). The same has been shown for a better cognitive performance in late life (Potter et al. 2008; Singh-Manoux et al. 2011). From a lifespan perspective, some studies began to examine which components of occupational activity act, in addition to the effects of education, as proxies of Life-course cognitive reserve.

Occupational complexity may be important for cognition in addition to the effects of education. A recent paper exploring life-course cognitive reserve included two adult life (35-55 years) occupational related factors (Wang et al. 2017) :

1) complexity of work with data and people for the longest held occupation in adult life based on a work complexity matrix;

2) job demands (use of skills to perform job tasks) and decision latitude derived from a job exposure matrix.

They showed that high scores on engagement in adult reserve-enhancing activities such as complex occupational roles were associated with a decreased risk of dementia.

Furthermore, jobs that are challenging (i.e. supervisory or managerial demands), involve novelty, engagement with others, are likely to have a protective effect on cognition. Cognitive reserve could be the result of accumulated experiences throughout the life-course that are influenced by childhood conditions (familial factors), prolonged periods of cognitively stimulating activities either in or out of the workplace including leisure and social activity, but also by other exogenous factors such as contextual factors as illustrated in figure 2. Living environment characteristics influence cognitive performance and the risk of dementia, and performing a job exposed to particular working conditions (i.e. shift work) (Marquie et al. 2015) could lead to negative effects on cognitive performance. These findings show the importance of studying the

impact of occupational exposures on health with a larger overview of its complexity.

2- Psychosocial factors at work

The potential importance of occupational status through the CR hypothesis does not preclude other approaches. A growing body of evidence from prospective studies suggests that psychosocial factors at work are significant determinants of health (Kivimaki et al. 2002). The two prominent models in this domain are the job strain model (Karasek 1979; Karasek 1990) and the effort-reward imbalance (ERI) model (Siegrist and Marmot 2004). The job strain model assesses dimensions of psychological demands, decision latitude, and social support. It proposes that the combination of low job control and high job demands, called high job strain, increases risks for health. The ERI model postulates that a combination of high effort, low reward and over commitment leads to adverse health effects. The accumulated effects of psychosocial exposures are also likely to persist beyond retirement age. This pathway makes sense given the shared vascular risk factors for CVD and cognitive health, and established associations between exposures such as intellectual engagement and cognitive function (cognitive reserve).

A small body of research has examined associations between job strain and cognitive function (Then et al. 2014). Most studies focused either on high-demand, low-control conditions (“high-strain” work) or on low job control more generally as the primary risk factors for disease. These studies have generally found a positive association between high-strain work—and low job control overall—and cognitive difficulties in later life. Finally, most studies of job strain and health have focused on high-strain jobs. However, from a neuropsychological perspective, passive (low-demand, low-control) jobs may be risk

factors for future cognitive impairment as well; the latter portion of the demand-control matrix is not well studied in relation to cognitive function in later life.

To complete these approaches, E Sabbath and our team (Sabbath et al. 2016) propose to study the separate and combined relationship between job demands and job control with multiple domains of cognitive function after retirement. We gave attention more specifically to passive jobs that lack both self-direction and complexity, potentially to the detriment of future brain function. We hypothesized that exposure to high-demand, low-control (high strain) jobs, indicating high work stress, as well as low-demand, low-control (passive) jobs, indicating lack of engagement at work, would be associated with worse performance in various cognitive domains. We used data from French GAZEL cohort members who had undergone post-retirement cognitive testing (n=2,149). Psychosocial job characteristics were measured on average four years before retirement using Karasek's Job Content Questionnaire (job demands, job control, and demand-control combinations). Both high-demand, low-control (high-strain) and low-demand, low-control (passive) work are significant predictors of moderate and severe cognitive impairment in certain domains after retirement, particularly domains measuring executive function and visual-motor/psycho-motor speed.

These findings corroborate results obtained in the Kungsholmen project (Wang et al. 2012), a cohort of 931 community dwellers aged 75+ years where lifelong work-related psychosocial stress, characterized by low job control and high job strain was associated with increased risk of AD and dementia. Passive jobs are not stimulating; an example of a passive job is a parking lot attendant. Although the majority of literature has concentrated on high-strain jobs as risk factors for cardiovascular disease, our study demonstrates that passive jobs may be a risk factor for

cognitive difficulties. The plausibility of this association is suggested by the occupational complexity literature, which points to evidence that cognitive stimulation at work promotes intellectual flexibility and stability.

Thus, improving the complexity or variety in passive jobs—many of which are held by lower-wage workers who are already at increased risk of cognitive difficulties due to low education/ low cognitive reserve—may reduce subsequent disparities in cognitive function at older ages. A final notable finding was marked attenuation of associations between high-strain and passive work and most cognitive tests upon adjustment for socioeconomic status. The observed attenuation may have occurred because of co-variation of low job control with low SES markers. In addition, occupation-based SES may partially reflect physical and chemical occupational hazards also associated with cognitive function. These chemical exposures will be discussed in the third part of this chapter.

3- Occupational chemical exposures, an effect on brain functioning long after exposure: focus on solvents.

Occupational exposure to chemicals can induce a number of diseases. Besides acute toxic effects, research demonstrated long-term effects of chemical exposures for various chronic diseases such as cancers and pulmonary diseases. Evidence linking chemical exposures to cancers is strong. Many recognized human carcinogens are occupational carcinogens (Siemiatycki et al. 2004). In industrialized countries, the fraction of all cancers attributable to occupational exposure is at least 5%, contributing to social inequalities in health.

The place of environmental or occupational toxicant exposures in the development of neurodegenerative disorders including dementia, Alzheimer's disease and

Parkinson's disease is supported by a growing body of evidence. Occupational exposure to chemicals shows long-term neurotoxic effects. The list of studied exposures is long and level of confidence in results is not so high for dementia and cognitive disorders (Genuis and Kelln 2015). Metals such as lead and aluminum, and to a lesser extent mercury, are under consideration due to their neurotoxic potentiality and some controversial epidemiological findings. Various chemical and physical factors have been implicated in neurodegenerative disorders due to their neurotoxicity at high doses (Hakansson et al. 2003). Pesticides including insecticides, herbicides, and fungicides are suspected to be involved in Parkinson's disease, with a 60 % increased risk of Parkinson's disease. In a population-based study of exposed male farmers (Moisan et al. 2015), high-intensive exposure to fungicides and insecticides was associated to Parkinson's disease, even when disease onset occurred more than 20 years after exposure. It should be noted that mechanistic plausibility is difficult to establish given the large number of molecules identified in the different classes of pesticides and that assessment of pesticide exposure appears to be a crucial limitation in most studies. Long-term neurobehavioral effects of pesticides are also very controversial.

Similar questions are raised for different occupational chemical exposures and we will now focus on a particular group, occupational solvent exposures for which we have recently published results using prospective data.

Solvents (White and Proctor 1997) are ubiquitous in industrial societies in a wide range of processes. The term solvents encompasses organic chemicals that differ widely in structure. All types of organic solvents are volatile liquids at room temperature and are lipophilic. Solvents are used as degreasers, adjuvants, thinners, cleaners, and purifiers. Industries in which workers are often exposed to organic solvents

include automotive manufacturing and repair, paint and varnish manufacturing, the electronic industry, industrial cleaning, metal-part degreasing, dry-cleaning, the building and furnishing sectors. They represent common occupational exposures with an increased use in new technologies. Millions of workers are exposed to organic solvents in a wide range of processes; in industrialized countries, exposure prevalence is around 8%.

The symptoms experienced after contact with these agents are generally related to the functioning of the central or peripheral nervous system. They resolve after cessation of exposure except for high-dose acute exposures, which can produce long-lasting effects characterized by cognitive and behavioral changes. Acute, low-dose exposures may be associated with specific changes in test performance that resolve after withdrawal from or a decrease in dose of exposure (White and Proctor 1997). Acute toxic encephalopathy, a rare event, can induce confusion, coma and seizures related to cerebral oedema, central nervous system capillary damage or hypoxia.

Since the 1970s, beginning with several reports from Scandinavia, various studies have suggested that chronic low level occupational exposure to organic solvents may have a negative impact on cognitive and psychological functioning (Mikkelsen 1997; White and Proctor 1997). Indeed, a cluster of clinical symptoms, alternatively named "chronic painter's syndrome", "solvent syndrome", or "chronic toxic encephalopathy" have been reported among exposed workers. This cluster included headache, fatigue, irritability, depression, personality changes and neurobehavioral difficulties. Typically, these neurobehavioral changes in adults have been described in earlier studies as limited to specific domains including attentional capacity, executive function, visuospatial skills and short-term memory. Some patients have complaints and symptoms that fit diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome. This led

to the development of neuropsychological test batteries for the clinical assessment of patients exposed to potential neurotoxicants.

However, most studies were performed during active life using a cross-sectional design. They were mostly based on men, small selected samples and comparisons often lacked suitable control groups. Exposure assessment was retrospective and potential confounders were not fully taken into account. Furthermore, as neuropsychological tests vary between studies and measures of solvent exposure differ, comparisons of results are difficult (Gamble 2000). Neuropsychological changes associated with exposure to organic solvents have been documented mainly during active occupational life (Hakansson et al. 2003). Some findings are consistent with residual central nervous system dysfunction from long-term exposure to organic solvents, persisting years after the end of exposure (Daniell et al. 1999). Whatever these limits, solvents may impact working memory, attention, and processing speed primarily due to their lipophilic and hydrophilic properties and subsequent ability to be absorbed by fatty tissue and cellular membranes (van Valen et al. 2009).

Results from the Gazel cohort: an effect on brain functioning long after solvent exposures

Our results from the GAZEL cohort on solvents exposures and cognitive impairment (Berr et al. 2010; Sabbath et al. 2012; Sabbath et al. 2014) shed new light on the long-term effects of solvent exposures in a large occupational cohort. GAZEL is a socioeconomically diverse cohort of 20,625 French civil servants employed at the national utility company, “Electricite de France-Gaz de France (EDF-GDF)”, set up in 1989. Details on cohort recruitment and data collection are available elsewhere (Goldberg et al. 2007).

Data on the history of professional positions are available from the company files. In 2002 and 2010, GAZEL investigators launched two campaigns to conduct cognitive examinations of participants in testing centers throughout France. Investigators documented a large numbers of covariates known to be associated to cognitive impairment in this cohort, which were considered in the analyses as potential confounding factors.

In the GAZEL cohort, lifetime exposure trajectories can be calculated because full job histories are available through company records. Chemical exposure was assessed through a job-exposure matrix called MATEX specific to EDF-GDF (Imbernon et al. 1991). The MATEX JEM has been validated (Imbernon et al. 1996), and widely used. Overall, there were a large number of male subjects exposed at least once during their career to each of the agents of the JEM; for instance, almost 40% were exposed to solvents, 26.6% to asbestos, 29.2% to PCBs, and 31.8% to herbicides-pesticides; joint exposures were common too. Linking the individual work history data with a job-exposure matrix enables lifelong exposures to be attributed to all cohort members and to allocate subject-specific cumulative exposure indices (duration and level) for each agent at yearly intervals. This allows to account for age at first exposure, latency and different time windows of exposure. We characterize lifetime inhaled exposure to four categories of organic solvents: chlorinated solvents (tetrachloromethane, trichloroethylene, perchloroethylene, dichloromethane, trichloroethane), petroleum solvents (hydrazine, others) benzene, and non-benzene aromatic solvents (toluene diisocyanate).

In 5,242 participants (aged 55–65 years) examined in 2002–2004, cognitive performance was assessed using the Digit Symbol Substitution Test (DSST), which evaluates response speed, sustained attention, visual spatial skills, associative learning, and

memory. We showed a greater risk of poor cognitive performance (DSST score < 25th percentile) among those with high exposure to benzene (OR = 1.58; 95% CI 1.31–1.90), chlorinated (OR = 1.39; 95% CI 1.3–2.3), aromatic (OR = 1.76; 95% CI 1.08–2.87), and petroleum solvents (OR = 1.50; 95% CI 1.23–1.81). These results suggest that occupational exposures to solvents may be associated later in life with cognitive impairment, even after taking into account the effects of education, employment grade, and numerous health factors, as well as retirement status.

The second paper on the same population (Sabbath et al. 2012) explores whether childhood educational attainment modifies the effect of career-long occupational solvent exposure on cognitive function after age 55. We hypothesized that cognitive reserve would protect those with greater education against the neurotoxic effects of occupational solvent exposure. We indeed found differential effects of solvent exposure on cognition by educational attainment. Solvent exposure rates were higher among less-educated participants. Within this group, there was a dose-response relationship between lifetime exposure to each solvent type and relative risk (RR) for poor cognition (e.g., for high exposure to benzene, RR=1.24, 95% CI 1.09–1.41), with significant linear trends in 3 out of 4 solvent types. As solvent exposure is associated with poor cognition only among less-educated participants, we suggest that higher cognitive reserve in the more-educated group may explain this finding. This study, if confirmed, postulates that social disadvantage early in life may be exacerbated by greater vulnerability to occupational exposures, in turn leading to disparities in cognitive function in early old age. Testing whether this relationship also exists for other occupational neurotoxic exposures such as lead or pesticides would improve our understanding of the mechanism at play.

We took advantage of the second wave of neuropsychological exams in 2010 to review and detail these relationships between solvents and cognition in 2143 men who were at the time almost all retired (average age 66 years, 10 years after retirement)(Sabbath et al. 2014). These subjects benefited from a more complete neuropsychological battery exploring general cognitive functioning, verbal memory, verbal fluency, visual motor speed, executive functioning and concentration. Individuals were first dichotomized as ever/never exposed to a given solvent type. The exposed were then dichotomized into moderate exposure (total lifetime dose below sample median) and high exposure (lifetime dose at or above median). Exposed individuals were also dichotomized by date of last exposure to a given solvent type: either 1960-1979 (“distal”) or 1980-1998 (“proximal”). We thus tested whether lifetime occupational exposure to solvents was associated with cognitive deficits in retired workers by examining the role of lifetime dose, exposure timing, and a combined dose-timing metric. We hypothesized that those with high, recent exposure would be at greatest risk, but also that the highly exposed would exhibit deficits regardless of exposure timing. In this population, 33% of participants were exposed to chlorinated solvents, 26% to benzene, and 25% to petroleum solvents. High exposure to solvents was significantly associated with poor cognition for almost all tests. Retirees at greatest risk for deficits had both high lifetime exposure to solvents and were last exposed 12-30 years prior to testing. Risk was also elevated among those with high lifetime exposure who were last exposed 31-50 years prior to testing. Those with high, recent exposure exhibited impairment in almost all domains, including those not typically previously associated with solvent exposure.

Several hundred million tons of organic solvents are still used worldwide each year, although regulatory pressure and concerns for the environment are gradually leading to a reduction in use. Occupational exposures are

clearly modifiable factors. The solvents examined in our works have been extensively linked to cancer, with the fraction of all cancers attributable to occupational exposure being at least 5% (Boffetta et al. 1997; Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 1: Causes of human cancer 1996). Their importance with regard to cognitive aging and risk of dementia needs to be more fully evaluated in future studies.

But while the risk of cognitive impairment among moderately-exposed workers may attenuate with time, this may not be fully true for those with higher exposure. This has implications for physicians working with formerly solvent-exposed patients as well as for policies limiting exposure in the workplace. Furthermore, these findings strengthen evidence of detrimental effects of occupational solvents on workers' cognitive health and provide a more complete picture of long-term effects of solvent exposure on multiple domains of cognitive function in retirement.

Cognitive aging and retirement

Another consequence of not considering the life period preceding age 65 is the risk of missing a major life-event: professional retirement. Retirement involves dealing with important changes in the social, psychological or cognitive demands of the environment. Retirement can be expected to increase the risk of accelerated cognitive decline due to a decrease in mentally challenging tasks following the exit from the labour market. This explanation is suggested by the cognitive reserve hypothesis but this potential negative effects of retirement may differ according to the level of the mental demand or stimulation of the job. Other phenomena linked to retirement may be involve. Impairment of cognitive functioning or various health problems associated with increased risk of cognitive impairment may prevent individuals

from working and be associated with earlier retirement. Retirement status can also affect social environment and support and social isolation is a known risk factor of cognitive dysfunction.

Very few studies have directly investigated the impact of retirement on cognition. Data issued from the European SHARE cohort study suggest that, accounting for age, sex and education, all types of occupational activities clearly have a positive effect on cognitive functioning (Adam et al., 2013). In this study, the cognitive functioning of two individuals, one still professionally active and the other retired, will differ significantly in favor of the former, all other things being equal. In the American HRS (Health and Retirement Study) cohort (Bonsang et al., 2012), the negative impact of retirement on cognitive functioning remained significant when controlling for individual heterogeneity and the endogeneity of the retirement decision. This negative effect, close to 10% is not immediate but appears with a lag.

Many questions remain unsolved in this field. Results of a meta-analysis of seven longitudinal studies (Meng et al., 2017) show only weak and contradicting evidence for an association between retirement and cognitive decline but indicate that the association is affected by the characteristics of the job the person is retiring from.

Perspectives for the future

Occupational exposures appear to be socially stratified. To what extent they contribute to social health inequalities in older age, taking into account the influence of non-occupational factors associated to socioeconomic position (measured by education, income or household wealth) remains to be further explored. We need to ensure that the work exposures are not simply

proxies of material factors, social networks and engagement or health behaviors.

The CONSTANCES cohort set up in 2012 (http://www.constances.fr/index_EN.php) opens exciting perspectives as it now allows us to study the impact of occupational exposures on cognitive aging in a very large sample of men and women aged 45 to 70 years, recruited from the general population, in most cases a long time before onset of clinical symptoms of neurodegenerative diseases . Two sources of information are available in the CONSTANCES cohort to study occupational exposures:

(1) a lifetime occupational exposure questionnaire at cohort entry that includes specific questions on organic solvents; .

(2) a professional calendar that, coupled with the use of a Job and Environmental Exposure Matrix, will allow a more detailed evaluation of exposures based on the complete history of the jobs performed.

The CONSTANCES cohort will make it possible to study occupational exposures from a global perspective taking into individual characteristics (sociodemographic factors, lifestyle factors and health status), lifetime working conditions and characteristics of the living environment.

Figure 1: Life-course risk factors in dementia (adapted from (Fratiglioni et al. 2004))

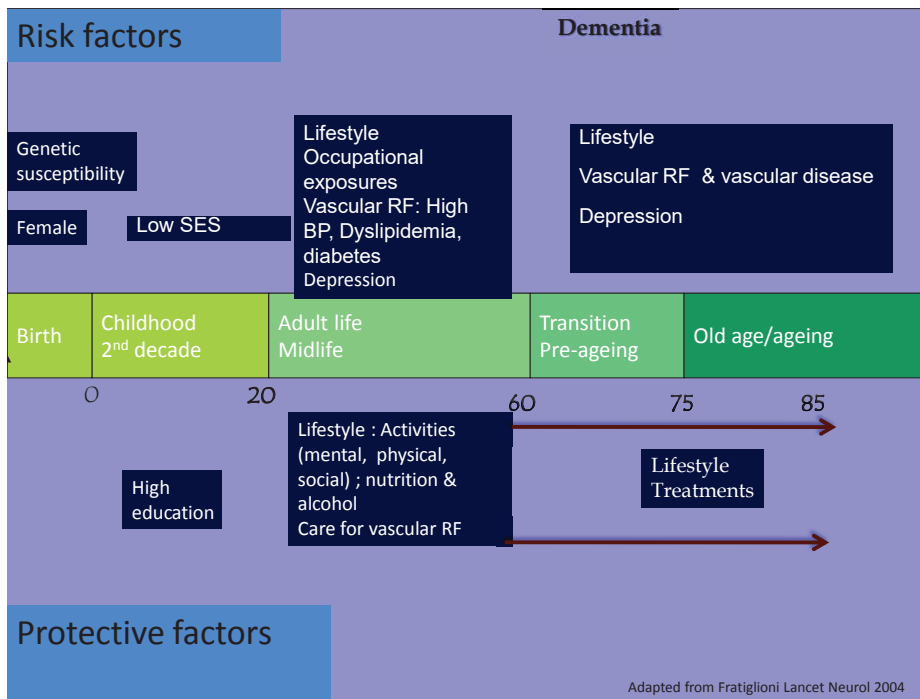
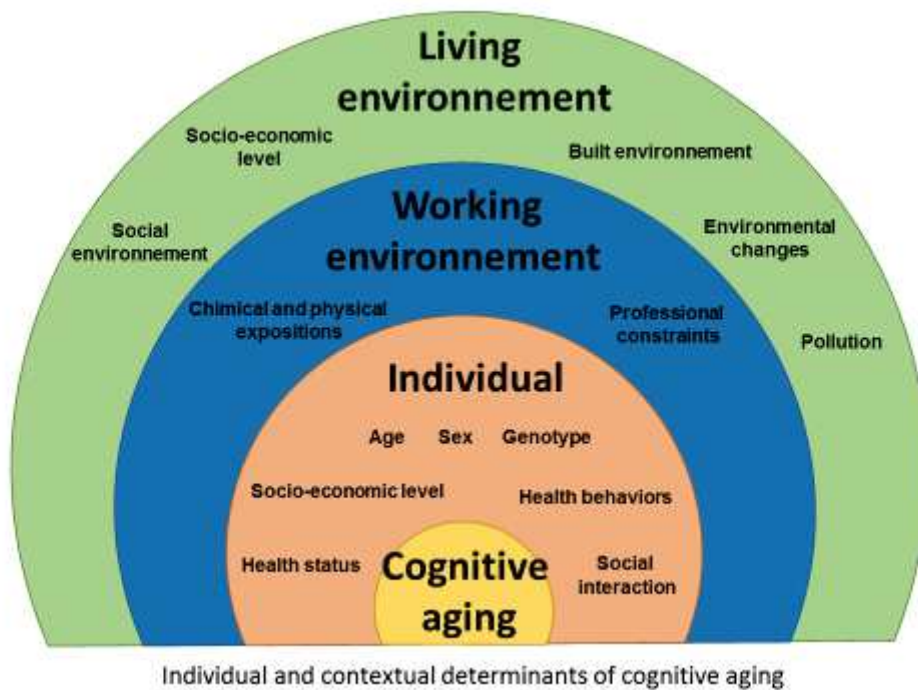


Figure 2: Individual and contextual determinants of cognitive aging



REFERENCES

- Adam S, Bonsang E, Grotz C, Perelman S (2013) Occupational activity and cognitive reserve: implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer's disease *Clin Interv Aging* 8:377-390
- Alvarado BE, Zunzunegui MV, Del Ser T, Beland F (2002) Cognitive decline is related to education and occupation in a Spanish elderly cohort *Aging Clin Exp Res* 14:132-142
- Amieva H et al. (2008) Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms *Ann Neurol* 64:492-498
- Berr C, Balard F, Blain H, Robine JM (2012) [How to define old age: successful aging and/or longevity] *Med Sci (Paris)* 28:281-287
- Berr C, Vercambre MN, Bonenfant S, Manoux AS, Zins M, Goldberg M (2010) Occupational exposure to solvents and cognitive performance in the GAZEL cohort: preliminary results *Dement Geriatr Cogn Disord* 30:12-19
- Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P (1997) Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons *Cancer Causes Control* 8:444-472
- Britton A, Shipley M, Singh-Manoux A, Marmot MG (2008) Successful aging: the contribution of early-life and midlife risk factors *J Am Geriatr Soc* 56:1098-1105
- Daniell WE, Claypoole KH, Checkoway H, Smith-Weller T, Dager SR, Townes BD, Rosenstock L (1999) Neuropsychological function in retired workers with previous long-term occupational exposure to solvents *Occup Environ Med* 56:93
- Daviglus ML et al. (2011) Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science *Arch Neurol* 68:1185-1190 doi:archneurol.2011.100
- Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B (2004) An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia *Lancet Neurol* 3:343-353
- Gamble JF (2000) Low-level hydrocarbon solvent exposure and neurobehavioural effects *Occup Med (Lond)* 50:81-102
- Genuis SJ, Kelln KL (2015) Toxicant Exposure and Bioaccumulation: A Common and Potentially Reversible Cause of Cognitive Dysfunction and Dementia *Behavioural Neurology*
- Goldberg M, Leclerc A, Bonenfant S, Chastang JF, Schmaus A, Kaniewski N, Zins M (2007) Cohort profile: the GAZEL Cohort Study *Int J Epidemiol* 36:32-39
- Hakansson N, Gustavsson P, Johansen C, Floderus B (2003) Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields *Epidemiology* 14:420-426
- Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 1: Causes of human cancer (1996) *Cancer Causes Control* 7 Suppl 1:S3-59
- Helmer C et al. (2001) Occupation during life and risk of dementia in French elderly community residents *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:303-309
- Imbernon E et al. (1991) Matex : une matrice emplois-expositions destinée ... la surveillance épidémiologique des travailleurs d'une grande entreprise (EDF-GDF) *ArchMalprof* 52:559
- Imbernon E, Goldberg M, Guenel P, Chevalier A, Vatr, R, Bonenfant S (1996) Validation of asbestos exposure assessment in a job-exposure matrix in the electricity and gas industry in France: the Matex project *Occup Hyg* 3:193
- Jack CR, Jr. et al. (2013) Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers *Lancet Neurol* 12:207-216
- Karasek RA (1979) Job demands, job decision latitude, and mental strain: implications for job redesign *Administrative Science Quarterly* 24:285
- Karasek RA, Theorell, T. (1990) *Healthy work. Stress, productivity and the reconstruction of working life.* Basic Book, Inc, New York
- Karp A, Kareholt I, Qiu C, Bellander T, Winblad B, Fratiglioni L (2004) Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease *Am J Epidemiol* 159:175-183
- Kivimaki M, Leino-Arjas P, Luukkonen R, Riihimaki H, Vahtera J, Kirjonen J (2002) Work stress and risk of cardiovascular mortality: prospective cohort study of industrial employees *BMJ* 325:857
- Livingston G et al. (2017) Dementia prevention, intervention, and care *Lancet*
- Marquie JC, Tucker P, Folkard S, Gentil C, Ansiau D (2015) Chronic effects of shift work on cognition: findings from the VISAT longitudinal study *Occup Environ Med* 72:258-264
- Meng X, D'Arcy C (2012) Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses *PLoS One* 7:e38268
- Mikkelsen S (1997) Epidemiological update on solvent neurotoxicity *Environ Res* 73:101-112

- Moisan F et al. (2015) Association of Parkinson's Disease and Its Subtypes with Agricultural Pesticide Exposures in Men: A Case-Control Study in France *Environ Health Perspect* 123:1123-1129
- Mura T, Dartigues JF, Berr C (2010) How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050 *Eur J Neurol* 17:252-259
- Plassman BL, Williams JW, Jr., Burke JR, Holsinger T, Benjamin S (2010) Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life *Ann Intern Med* 153:182-193
- 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00258
- Potter GG, Helms MJ, Plassman BL (2008) Associations of job demands and intelligence with cognitive performance among men in late life *Neurology* 70:1803-1808
- Potter GG, Plassman BL, Helms MJ, Foster SM, Edwards NW (2006) Occupational characteristics and cognitive performance among elderly male twins *Neurology* 67:1377-1382
- Qiu C, Karp A, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L, Bellander T (2003) Lifetime principal occupation and risk of Alzheimer's disease in the Kungsholmen project *Am J Ind Med* 43:204-211
- Richards M, Deary IJ (2005) A life course approach to cognitive reserve: a model for cognitive aging and development? *Ann Neurol* 58:617-622
- Sabbath EL, Andel R, Zins M, Goldberg M, Berr C (2016) Domains of cognitive function in early old age: which ones are predicted by pre-retirement psychosocial work characteristics? *Occup Environ Med* 73:640-647
- Sabbath EL, Glymour MM, Berr C, Singh-Manoux A, Zins M, Goldberg M, Berkman LF (2012) Occupational solvent exposure and cognition: does the association vary by level of education? *Neurology* 78:1754-1760
- Sabbath EL et al. (2014) Time may not fully attenuate solvent-associated cognitive deficits in highly exposed workers *Neurology* 82:1716-1723
- Siegrist J, Marmot M (2004) Health inequalities and the psychosocial environment-two scientific challenges *Soc Sci Med* 58:1463-1473
- Siemiatycki J et al. (2004) Listing occupational carcinogens *EnvironHealth Perspect* 112:1447
- Singh-Manoux A, Marmot MG, Glymour M, Sabia S, Kivimaki M, Dugravot A (2011) Does cognitive reserve shape cognitive decline? *Ann Neurol* 70:296-304
- Smyth KA, Fritsch T, Cook TB, McClendon MJ, Santillan CE, Friedland RP (2004) Worker functions and traits associated with occupations and the development of AD *Neurology* 63:498-503
- Stern Y (2002) What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 8:448-460
- Stern Y (2006) Cognitive reserve and Alzheimer disease *Alzheimer Dis Assoc Disord* 20:S69-74
- Then FS et al. (2014) Systematic review of the effect of the psychosocial working environment on cognition and dementia *Occupational and environmental medicine* 71:358-365
- Valenzuela MJ, Sachdev P (2006) Brain reserve and dementia: a systematic review *Psychol Med* 36:441-454
- van Valen E, Wekking E, van der Laan G, Sprangers M, van Dijk F (2009) The course of chronic solvent induced encephalopathy: A systematic review *NeuroToxicology* 30:1172-1186
- Virtanen M et al. (2009) Long working hours and cognitive function: the Whitehall II Study *Am J Epidemiol* 169:596-605
- Wang HX, MacDonald SW, Dekhtyar S, Fratiglioni L (2017) Association of lifelong exposure to cognitive reserve-enhancing factors with dementia risk: A community-based cohort study *PLoS Med* 14:e1002251
- Wang HX, Wahlberg M, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L (2012) Psychosocial stress at work is associated with increased dementia risk in late life *Alzheimers Dement* 8:114-120
- White RF, Proctor SP (1997) Solvents and neurotoxicity *Lancet* 349:1239-1243
- Yu F, Ryan LH, Schaie KW, Willis SL, Kolanowski A (2009) Factors associated with cognition in adults: the Seattle Longitudinal Study *Res Nurs Health* 32:540-550

Annexe 5 : Critères diagnostiques de démence de type Maladie d'Alzheimer du DSM-IV

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a. aphasie (perturbation du langage)
 - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
3. à des affections induites par une substance.

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

Sans perturbation du comportement : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

Avec perturbation du comportement : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

À début précoce : si le début se situe à 65 ans ou avant.

À début tardif : si le début se situe après 65 ans.


Annexe 6 : Questionnaire expositions professionnelles de la cohorte Constances

Numéro Constances

0.AQ_EXPOACT_Id

Expositions professionnelles

Attention : ce questionnaire est à remplir, en entretien, avec un membre du CES.

 **0 805 567 900**

APPEL GRATUIT DEPUIS UN POSTE FIXE

Vu l'avis favorable du Conseil National de l'Information Statistique, cette enquête est reconnue d'intérêt général et de qualité statistique sans avoir de caractère obligatoire.

Visa n°2012X705AU du ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, du ministre de la Santé et des Sports et du ministre de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, valable pour l'année 2012.

En application de la loi n°51-711 du 7 juin 1951, les réponses à ce questionnaire sont protégées par le secret statistique et destinées à l'Unité Mixte Inserm-UVSQ « Cohortes épidémiologiques en population ».

La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, s'applique aux réponses faites à la présente enquête. Elle garantit aux personnes concernées un droit d'accès et de rectification pour les données les concernant. Ce droit peut être exercé auprès du Dr Marie Zins ou du Pr Marcel Goldberg, Unité Mixte Inserm-UVSQ, « Cohortes épidémiologiques en population », Hôpital Paul Brousse, Bâtiment 15/16, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif Cedex.

Comment remplir ce questionnaire

- Utilisez de préférence un **stylo bille noir**.
- Pour la plupart des questions, vous trouverez des petites cases . Répondez en faisant une croix dans une case.
Exemple : Sexe du consultant: Masculin ₁ Féminin ₂
- Ne vous préoccupez pas des chiffres indiqués à côté des cases.
- Sauf indication contraire, cochez une case et une seule, celle qui correspond le mieux à la réponse donnée par le consultant.
- Dans certains cas, il est demandé de préciser en clair. Remplissez en MAJUSCULES, le plus lisiblement possible.

Exemple : T H E R E B E N T I N E

- Dans certains cas, des dates vous sont demandées. Indiquez-les en chiffres. Les cases comportent en transparence les indications à remplir : JJ pour jour, MM pour mois et AA pour l'année (deux derniers chiffres seulement) ou AAAA pour l'année entière.

Exemple :

Date à laquelle vous remplissez ce questionnaire : JJ / MM / 20 AA
jour mois année

Si la date est le 15 mars 2011, remplissez 15 / 03 / 2011

Ce questionnaire restera strictement confidentiel

Il faut environ 30 minutes pour remplir ce questionnaire. Nous vous demandons de le remplir le mieux possible. Vous êtes libre de ne pas répondre à toutes les questions, mais l'intérêt des résultats de cette enquête dépend avant tout du fait que les informations recueillies soient les plus complètes possible.

Nous vous rappelons que vos réponses seront traitées de façon strictement confidentielle. Les scientifiques qui procéderont aux analyses ne pourront pas avoir accès à votre identité. Les résultats porteront toujours sur un grand nombre de questionnaires, rendant impossible l'identification d'une personne.

I Pour plus de facilité, répondez aux questions dans l'ordre et laissez-vous guider par nos indications.

Numéro enquêteur 1.AQ_EXPOACT_IdEnq

Date à laquelle vous remplissez ce questionnaire : JJ / MM / 20 AA 2.AQ_EXPOACT_DtRemp
jour mois année

Sexe du consultant ? ₁ Masculin ₂ Féminin 3.AQ_EXPOACT_Sex

Date de naissance du consultant ? JJ / MM / 19 AA 4.AQ_EXPOACT_DtNais
jour mois année

II. CARRIÈRE PROFESSIONNELLE COMPLÈTE

Nous nous intéressons dans cette partie à votre vie professionnelle complète, c'est-à-dire à **l'ensemble des emplois que vous avez exercés durant votre carrière**, y compris votre emploi actuel si vous êtes en activité.

Dans votre vie au travail, êtes-vous concerné(e) ou avez-vous été concerné(e) par les aspects suivants ?

Si vous êtes actuellement concerné(e) ou que vous l'avez été dans le passé, précisez la période correspondante **en indiquant l'année de début et l'année de fin**.

Si vous avez été concerné(e) à plusieurs reprises, précisez chacune des périodes les plus importantes.

A. Contraintes organisationnelles

0.AQ_EXPOLIB_Ordre

3. Avez-vous (ou avez-vous eu) des horaires de travail et temps de trajet vous obligeant souvent à vous coucher après minuit au moins 50 jours par an ?

₁ Oui ₂ Non

Si oui, de quelle année à quelle année

de à

1.AQ_EXPOCAR_OuiNon

de à

2.AQ_EXPOCAR_PeriodDe

de à

3.AQ_EXPOCAR_PeriodA

4. Avez-vous (ou avez-vous eu) des horaires de travail et temps de trajet vous obligeant souvent à vous lever avant 5 h du matin au moins 50 jours par an ?

₁ Oui ₂ Non

Si oui, de quelle année à quelle année

de à

de à

de à

5. Avez-vous (ou avez-vous eu) des horaires de travail et temps de trajet vous obligeant souvent à ne pas dormir la nuit au moins 50 jours par an ?

₁ Oui ₂ Non

Si oui, de quelle année à quelle année

de à

de à

de à

6. Avez-vous (ou avez-vous eu) un temps de travail journalier (hors temps de trajet) supérieur à 10 heures au moins 50 jours par an ?

₁ Oui ₂ Non

Si oui, de quelle année à quelle année

de à

de à

de à

7. Travaillez-vous (ou avez-vous travaillé) plus d'un samedi sur deux dans l'année ?

₁ Oui ₂ Non

Si oui, de quelle année à quelle année

de à

de à

de à

8. Travaillez-vous (ou avez-vous travaillé) plus d'un dimanche sur deux dans l'année ?

₁ Oui ₂ Non

Si oui, de quelle année à quelle année

de à

de à

de à

9. Avez-vous (ou avez-vous eu) en général moins de 48 heures consécutives de repos par semaine ?

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

10. Avez-vous (ou avez-vous eu) un travail répétitif sous contrainte de temps (à la chaîne, produit ou pièce qui se déplace, machine à cadence automatique, rythme imposé par une norme stricte...)?

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

11. Avez-vous (ou avez-vous eu) un travail posté en horaires alternants (par équipes, brigades, roulements...)?

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

B. Exposition aux bruits

12. Travaillez vous (ou avez-vous travaillé) dans une ambiance nécessitant parfois d'élever la voix pour parler à un voisin ou à un interlocuteur situé à moins de 2 ou 3 mètres de vous ?

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

13. Travaillez-vous (ou avez-vous travaillé) avec ou près d'outils, de machines ou de véhicules bruyants ?

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

C. Exposition à un travail physiquement pénible

14. Au cours de votre vie professionnelle, avez-vous été (ou êtes-vous actuellement) exposé(e) à un travail physiquement pénible ?

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

15. Au cours de votre vie professionnelle, avez-vous porté (ou portez-vous actuellement) des charges lourdes ?

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

₁ Oui ₂ Non Si oui, de quelle année à quelle année de à

D. Expositions à des produits chimiques

Au cours de votre vie professionnelle, avez-vous été (ou êtes-vous actuellement) en contact avec les nuisances suivantes :

0.AQ_EXPOLIB_Ordre

16. Gaz d'échappement (en dehors du trajet domicile-travail) :

1.AQ_EXPOCAR_OuiNon

a/ Provenant de moteurs diesel ₁ Oui ₂ Non ₃ Ne sait pas

↳ Si oui, de quelle année à quelle année de à

de à de à

2.AQ_EXPOCAR_PeriodDe

3.AQ_EXPOCAR_PeriodA

b/ Provenant de moteurs à essence ₁ Oui ₂ Non ₃ Ne sait pas

↳ Si oui, de quelle année à quelle année de à

de à de à

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

e/ Formaldéhyde (formol) ₁ Oui ₂ Non ₃ Ne sait pas

↳ Si oui, de quelle année à quelle année de à

de à de à

0.AQ_EXPOLIB_Ordre

1.AQ_EXPOCAR_OuiNon

f/ Autres solvants₁ Oui₂ Non₃ Ne sait pas

➔ Si oui, de quelle année à quelle année

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

2.AQ_EXPOCAR_PeriodDe

de

A A A A A A

à

A A A A A A

3.AQ_EXPOCAR_PeriodA

de

précisez quel(s) autre(s) solvant(s) :

4A.AQ_EXPOCAR_AutresPs

4B.AQ_EXPOCAR_AutresPs2

4C.AQ_EXPOCAR_AutresPs3

18. *Fumées :*a/ Fumées de soudage, brasage, oxycoupage₁ Oui₂ Non₃ Ne sait pas

➔ Si oui, de quelle année à quelle année

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

b/ Fumées de matières plastiques ou caoutchouc₁ Oui₂ Non₃ Ne sait pas

➔ Si oui, de quelle année à quelle année

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

c/ Fumées dues au chauffage ou à la combustion d'autres matériaux (bois, charbon....)₁ Oui₂ Non₃ Ne sait pas

➔ Si oui, de quelle année à quelle année

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

19. *Poussières :*a/ Poussières de matériaux de construction :

• Poussières de ciment

₁ Oui₂ Non₃ Ne sait pas

➔ Si oui, de quelle année à quelle année

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

• Poussières de fibro-ciment

₁ Oui₂ Non₃ Ne sait pas

➔ Si oui, de quelle année à quelle année

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

• Poussières de sable

₁ Oui₂ Non₃ Ne sait pas

➔ Si oui, de quelle année à quelle année

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

• Poussières de béton sec

₁ Oui₂ Non₃ Ne sait pas

➔ Si oui, de quelle année à quelle année

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

de

A A A A

à

A A A A

Annexe 7 : Tests cognitifs dans la cohorte Constances

Numéro Constances

0.CAH_SENIOR_Id

Cahier des tests cognitifs et fonctionnels

Numéro du CES

1.CAH_SENIOR_CdCES

Numéro opérateur

2.CAH_SENIOR_InEnq

Date de l'entretien

/ / 2 0 3.CAH_SENIOR_DtEntr
jour mois année

Heure de l'entretien

heures minutes 4.CAH_SENIOR_HEntr

Sexe du consultant

₁ Masculin ₂ Féminin 5.CAH_SENIOR_Sex

Date de naissance du consultant

/ / 1 9 6.CAH_SENIOR_Dtnais
jour mois année

Le consultant comprend-il le français ?

₁ Oui ₂ Non 7.CAH_SENIOR_CompFrançais

Préférence manuelle

₁ Droite ₂ Gauche Pas de préférence
8.CAH_SENIOR_PrefMan

A jeun

₁ Oui ₂ Non 9.CAH_SENIOR_AJeun

QUESTIONNAIRE INTRODUCTIF

1. Quel est le dernier diplôme que vous ayez obtenu ?
2. Quelle est votre profession ou bien votre dernière profession si vous êtes à la retraite ?
3. Présentez-vous les symptômes suivants de manière habituelle ?
- a) Oublis dans les activités de la vie courante (faire les courses, utiliser les appareils ménagers, ₁ Oui ₂ Non
- b) Difficultés à retenir de nouvelles informations sur ₁ Oui ₂ Non
- c) Difficultés à se rappeler des souvenirs anciens ₁ Oui ₂ Non
- d) Difficultés à calculer (par rapport à la situation a ₁ Oui ₂ Non
- e) Difficultés de langage (pour trouver ses mots, rec ₁ Oui ₂ Non
- f) Difficultés d'orientation dans la ville, dans la rue ₁ Oui ₂ Non
- ➔ Si vous avez dit oui à une de ces 6 questions, avez-vous parlé de ce ou ces symptômes à votre médecin ?
- ₁ Oui ₂ Non
4. Avez-vous déjà passé des tests de mémoire avec un médecin ou ₁ Oui ₂ Non
5. Avez-vous déjà eu des troubles de l'équilibre ? ₁ Oui ₂ Non
6. Au cours des 12 derniers mois,
- a) avez-vous fait une chute parce que vous avez trébuché ou glissé ?
- ₁ Oui ₂ Non ₃ Ne
- b) avez-vous fait une chute sur une marche ou dans des escaliers ?
- ₁ Oui ₂ Non ₃ Ne
- c) avez-vous fait une chute d'une certaine hauteur (échelle, en montant sur une chaise, une table, etc.) ?
- ₁ Oui ₂ Non ₃ Ne
7. Quelle que soit la cause de la chute (sol glissant, obstacle, etc.), mais sans compter les chutes liées à un accident de la circulation, combien de fois êtes-vous tombé(e) au cours des 12 derniers mois ?

LES 4 ITEMS DE L'ÉCHELLE IADL (LAWTON)

i Cochez la case qui correspond le mieux à la situation

8. Capacité à utiliser le téléphone

- ₁ Je n'ai pas de téléphone.
- ₂ Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros.
- ₃ Je compose un petit nombre de numéros de téléphone bien connus.
- ₄ Je réponds au téléphone mais n'appelle pas.
- ₅ Je suis incapable d'utiliser le téléphone.

9. Moyen de transport

- ₁ Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun ou avec ma propre voiture).
- ₂ Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus.
- ₃ Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e).
- ₄ Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e).
- ₅ Je ne me déplace pas du tout.

10. Responsabilité pour la prise de médicaments

- ₁ Je ne prends jamais de médicaments.
- ₂ Je m'occupe moi-même de la prise : dose et horaires.
- ₃ Je peux les prendre moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance.
- ₄ Je suis incapable de les prendre moi-même.

11. Capacité à gérer son budget

- ₁ Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire les chèques, payer des factures...).
- ₂ Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme.
- ₃ Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour.

I. MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) (version consensuelle du Greco)

« Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.

Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. »

Coter 0 ou 1

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? 1.CAH_SENIOR_MMS00

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1) En quelle année sommes-nous ?

2.CAH_SENIOR_MMS01

2) En quelle saison sommes-nous ?

3.CAH_SENIOR_MMS02

3) Quel mois sommes-nous ?

4.CAH_SENIOR_MMS03

4) Quel jour du mois sommes-nous ?

5.CAH_SENIOR_MMS04

5) Quel jour de la semaine sommes nous ?

6.CAH_SENIOR_MMS05

Orientation dans le temps (1 point par réponse juste – maximum : 5 points)

7.CAH_SENIOR_MMS0105

/5

« Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons »

6) Quel est le nom de l'établissement où nous sommes ?

8.CAH_SENIOR_MMS06

7) Dans quelle ville se trouve-t-il ?

9.CAH_SENIOR_MMS07

8) Quel est le nom du département dans lequel est situé cette ville ?

10.CAH_SENIOR_MMS08

9) Dans quelle province ou région administrative est situé ce départ

11.CAH_SENIOR_MMS09

10) A quel étage sommes-nous ?

12.CAH_SENIOR_MMS10

Orientation dans l'espace (1 point par réponse juste – maximum : 5 points)

13.CAH_SENIOR_MMS0610

/5

« Je vais vous dire trois mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure : citron, clé, ballon »

Répéter les 3 mots

11) 1^{er} mot cité

14.CAH_SENIOR_MMS11

12) 2nd mot cité

15.CAH_SENIOR_MMS12

13) 3^e mot cité

16.CAH_SENIOR_MMS13

Apprentissage (1 point par mot répété correctement- maximum : 3 points)

17.CAH_SENIOR_MMS1113

/3

« Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois »

14) 93

18.CAH_SENIOR_MMS14

15) 86

19.CAH_SENIOR_MMS15

16) 79

20.CAH_SENIOR_MMS16

17) 72

21.CAH_SENIOR_MMS17

18) 65

22.CAH_SENIOR_MMS18

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

« Voulez-vous épeler le mot monde à l'envers »

Attention et calcul (1 point par soustraction exacte – maximum 5 points)

23.CAH_SENIOR_MMS1418

/5

« Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ? »

19) 1^{er} mot cité

1.CAH_SENIOR_MMS19

20) 2nd mot cité

2.CAH_SENIOR_MMS20

21) 3^e mot cité

3.CAH_SENIOR_MMS21

Rappel (1 point par mot rappelé – maximum 3 points)

4.CAH_SENIOR_MMS1921

/3

22) Montrer un crayon. « Quel est le nom de cet objet ? »

5.CAH_SENIOR_MMS22

23) Montrer une montre. « Quel est le nom de cet objet ? »

6.CAH_SENIOR_MMS23

24) « Ecoutez bien et répétez après moi : pas de mais, de si, ni de e

7.CAH_SENIOR_MMS24

(Pour les questions 22 et 23, 1 point si la réponse est bonne, et 1 point pour la question 24 si la répétition est parfaitement correcte)

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant :

« Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire : »

25) « Prenez cette feuille de papier avec la main droite »

8.CAH_SENIOR_MMS25

26) « Pliez-la en deux »

9.CAH_SENIOR_MMS26

27) « Et jetez-la par terre »

10.CAH_SENIOR_MMS27

28) Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :

« FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet : « Faites ce qui est écrit »

11.CAH_SENIOR_MMS28

29) Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :

« Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase »

12.CAH_SENIOR_MMS29

(Pour les questions 25, 26, 27, et 28, 1 point si la consigne est exécutée.

Pour la question 29, la phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe et avoir un sens. Compter alors 1 point)

Langage

13.CAH_SENIOR_MMS2229

/8

30) Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : « Voulez-vous recopier ce dessin ? »
(Pentagones croisés)

Praxies constructives

(1 point si tous les angles sont présents ainsi que l'intersection de 2 côtés

14.CAH_SENIOR_MMS30

/1

15.CAH_SENIOR_MMS

/30

Test passé ? ₁ Oui, complet ₂ Oui, incomplet ₃ Non

1.CAH_SENIOR_MMS_Ok

↳ **Si oui, complet****Conditions particulières** ₁ 2.CAH_SENIOR_MMS_CndPart00] 1 Aucun problème ₁ 3.CAH_SENIOR_MMS_CndPart59] 1 Déficit sensoriel* (vue, audition) ou fonctionnel (handicap, paralysie) ₁ 4.CAH_SENIOR_MMS_CndPart90] 1 Dérangement/interruption en cours de test ₁ 5.CAH_SENIOR_MMS_CndPart99] 1 Autre↳ **Si oui, incomplet ou Si non****Motif** ₁ Incapacité liée à un déficit sensoriel (vue, audition) ou fonctionnel (handicap, paralysie) ₂ Problème de compréhension des consignes ₃ 6.CAH_SENIOR_MMS_MotifNon] 3 Dérangement/interruption en cours de test ₄ Abandon/Refus ₅ Autre

* Y compris si le volontaire a oublié ses lunettes ou ses prothèses auditives

II. TEST RL/RI-16 DE GROBER ET BUSCHKE

Catégorie	Item	RIM	Rappel 1		Rappel 2		Rappel 3		Rappel différé		
			RL1	RI1	RL2	RI2	RL3	RI3	RLD	RID	
poisson	hareng										
vêtement	gilet										
jeu	domino										
fleur	jonquille										
profession	dentiste										
fruit	groseille										
métal	cuivre										
inst.musique.	harpe										
oiseau	mésange										
arbre	tilleul										
sport	judo										
légume	céleri										
danse	valse										
maladie	rougeole										
meuble	tabouret										
science	1.CAH_SENIOR_GRO_RIMCOR	2._RL1COR	3._RI1COR	4._RL2COR	5._RI2COR	6._RL3COR	7._RI3COR	8._RLDCOR	9._RIDCOR		
Réponses		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score			10._R1SCORE		11._R2SCORE		12._R3SCORE		13._RDSCORE		
Intrusions			14._RL1FX	15._RI1FX	16._RL2FX	17._RI2FX	18._RL3FX	19._RI3FX	20._RLDFX	21._RIDFX	
Doublons			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
			22._RL1DBL	23._RI1DBL	24._RL2DBL	25._RI2DBL	26._RL3DBL	27._RI3DBL	28._RLDDBL	29._RIDDBL	

Test passé ?

₁ Oui, complet

₂ Oui, incomplet

₃ Non

1.CAH_SENIOR_GRO_Ok

➔ **Si oui, complet**

Conditions particulières

2.CAH_SENIOR_GRO_CndPart00 ₁ Aucun problème

3.CAH_SENIOR_GRO_CndPart59 ₁ Déficit sensoriel* (vue, audition) ou fonctionnel (handicap, paralysie)

4.CAH_SENIOR_GRO_CndPart90 ₁ Dérangement/interruption en cours de test

5.CAH_SENIOR_GRO_CndPart99 Autre

➔ **Si oui, incomplet ou Si non**

Motif

₁ Incapacité liée à un déficit sensoriel (vue, audition) ou fonctionnel (handicap, paralysie)

₂ Problème de compréhension des consignes

6.CAH_SENIOR_GRO_MotifNon ₃ Dérangement/interruption en cours de test

₄ Abandon/Refus

₅ Autre

* Y compris si le volontaire a oublié ses lunettes ou ses prothèses auditives

III. TRAIL MAKING TEST : ÉPREUVE A



Temps de réalisation

secondes

1.CAH_SENIOR_TMA_TpsTot

Test passé ? ₁ Oui, complet ₂ Oui, incomplet ₃ Non

2.CAH_SENIOR_TMA_Ok

↳ Si oui, complet

Conditions particulières

3.CAH_SENIOR_TMA_CndPart00 Aucun problème

4.CAH_SENIOR_TMA_CndPart59 Déficit sensoriel* (vue, audition) ou fonctionnel (handicap, paralysie)

5.CAH_SENIOR_TMA_CndPart90 Dérangement/interruption en cours de test

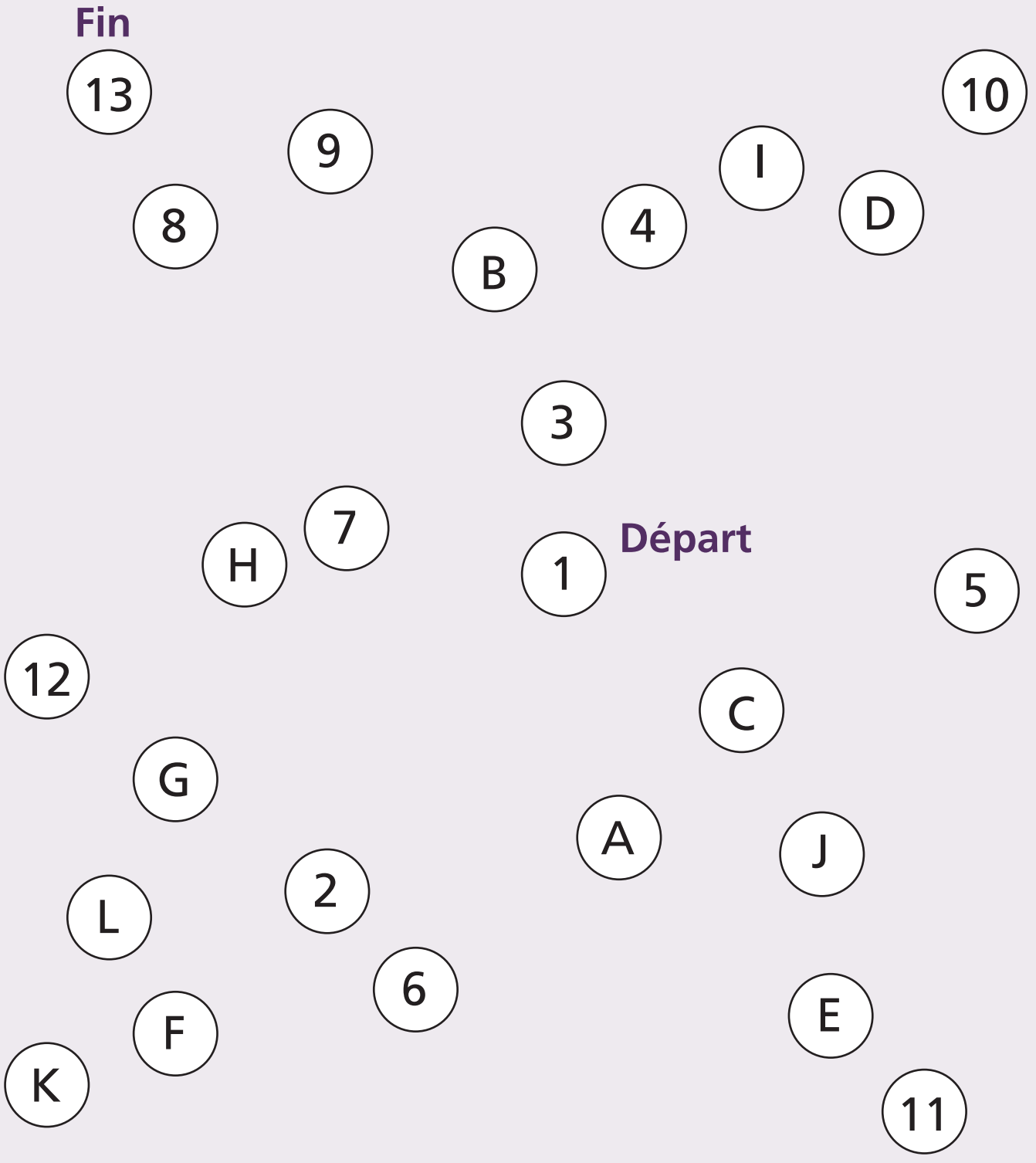
6.CAH_SENIOR_TMA_CndPart99 Autre

↳ Si oui, incomplet ou Si non

Motif ₁ Incapacité liée à un déficit sensoriel (vue, audition) ou fonctionnel (handicap, paralysie) ₂ Problème de compréhension des consignes7.CAH_SENIOR_TMA_MotifNon ₃ Dérangement/interruption en cours de test ₄ Abandon/Refus ₅ Autre

* Y compris si le volontaire a oublié ses lunettes ou ses prothèses auditives

TRAIL MAKING TEST : EPREUVE B



Temps de réalisation

secondes

1.CAH_SENIOR_TMB_TpsTot

Test passé ? ₁ Oui, complet ₂ Oui, incomplet ₃ Non

2.CAH_SENIOR_TMB_Ok

↳ Si oui, complet

Conditions particulières

3.CAH_SENIOR_TMB_CndPart00

Aucun problème

4.CAH_SENIOR_TMB_CndPart59

Déficit sensoriel* (vue, audition) ou fonctionnel (handicap, paralysie)

5.CAH_SENIOR_TMB_CndPart90

Dérangement/interruption en cours de test

6.CAH_SENIOR_TMB_CndPart99

Autre

↳ Si oui, incomplet ou Si non

Motif ₁ Incapacité liée à un déficit sensoriel (vue, audition) ou fonctionnel (handicap, paralysie) ₂ Problème de compréhension des consignes

7.CAH_SENIOR_TMB_MotifNon

 ₃ Dérangement/interruption en cours de test ₄ Abandon/Refus ₅ Autre

* Y compris si le volontaire a oublié ses lunettes ou ses prothèses auditives

IV. CODES DE WECHSLER (SOUS-ITEM DE LA WAIS-IV)

Code

1	2	3	4	5	6	7	8	9
└)	∧	—		┌	⊂	└	└

Démo.

Exemple

6	8	3	9	5	4	1	7	2	1	4	8	2	7	6	9	3	5

8	3	1	9	2	5	6	4	3	7	2	9	8	1	4	7	6	5

9	1	2	4	7	2	5	6	9	5	8	6	4	3	1	7	8	3

1	3	9	6	3	9	7	5	1	4	2	8	7	2	8	5	6	4

7	6	4	1	3	2	8	1	7	9	2	5	3	4	8	6	5	9

8	1	9	5	1	4	2	6	9	8	7	3	5	6	4	7	2	3

3	6	8	9	1	8	4	7	5	2	9	6	7	1	5	2	3	4

6	4	1	9	5	7	3	6	8	3	2	7	5	8	4	2	9	1

Score



(note maximale 135)

1.CAH_SENIOR_WEC_Score

Test passé ? ₁ Oui, complet ₂ Oui, incomplet ₃ Non

2.CAH_SENIOR_WEC_Ok

➔ **Si oui, complet****Conditions particulières**3.CAH_SENIOR_WEC_CndPart00 Aucun problème4.CAH_SENIOR_WEC_CndPart59 Déficit sensoriel* (vue, audition) ou fonctionnel (handicap, paralysie)5.CAH_SENIOR_WEC_CndPart90 Dérangement/interruption en cours de test6.CAH_SENIOR_WEC_CndPart99 Autre➔ **Si oui, incomplet ou Si non****Motif** ₁ Incapacité liée à un déficit sensoriel (vue, audition) ou fonctionnel (handicap, paralysie) ₂ Problème de compréhension des consignes7.CAH_SENIOR_WEC_MotifNon ₃ Dérangement/interruption en cours de test ₄ Abandon/Refus ₅ Autre

* Y compris si le volontaire a oublié ses lunettes ou ses prothèses auditives

VII. FLUENCE VERBALE

A. Fluence sémantique

Liste des mots énoncés en une minute		
1	21	
2	22	
3	23	
4	24	
5	25	
6	26	
7	27	
8	28	
9	29	
10	30	
11	31	
12	32	
13	33	
14	34	
15	35	
16	36	
17	37	
18	38	
19	39	
20	40	
Nombre total de mots énoncés :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="1.CAH_SENIOR_LEXA_Mn1Tot"/>
Nombre de répétitions :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="2.CAH_SENIOR_LEXA_Mn1Rep"/>
Nombre d'erreurs :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="3.CAH_SENIOR_LEXA_Mn1Err"/>
Score final :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="4.CAH_SENIOR_LEXA_Mn1Sco"/>

Test passé ?

₁ Oui

₂ Non

1.CAH_SENIOR_LEXA_Ok

↳ Si oui

Conditions particulières

2.CAH_SENIOR_LEXA_CndPart00 Aucun problème

3.CAH_SENIOR_LEXA_CndPart59 Déficit sensoriel* (vue, audition) ou fonctionnel (handicap, paralysie)

4.CAH_SENIOR_LEXA_CndPart90 Dérangeant/interruption en cours de test

5.CAH_SENIOR_LEXA_CndPart99 Autre

↳ Si non

Motif

₁ Incapacité liée à un déficit sensoriel (vue, audition) ou fonctionnel (handicap, paralysie)

₂ Problème de compréhension des consignes

6.CAH_SENIOR_LEXA_MotifNon

₃ Refus

₄ Autre

* Y compris si le volontaire a oublié ses lunettes ou ses prothèses auditives

B. Fluence lexicale

Liste des mots énoncés en une minute		
1	21	
2	22	
3	23	
4	24	
5	25	
6	26	
7	27	
8	28	
9	29	
10	30	
11	31	
12	32	
13	33	
14	34	
15	35	
16	36	
17	37	
18	38	
19	39	
20	40	
Nombre total de mots énoncés :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="1.CAH_SENIOR_LEXB_Mn1Tot"/>
Nombre de répétitions :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="2.CAH_SENIOR_LEXB_Mn1Rep"/>
Nombre d'erreurs :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="3.CAH_SENIOR_LEXB_Mn1Err"/>
Score final :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="4.CAH_SENIOR_LEXB_Mn1Sco"/>

Test passé ?

₁ Oui

₂ Non

1.CAH_SENIOR_LEXB_Ok

↳ **Si oui**

Conditions particulières

2.CAH_SENIOR_LEXB_CndPart00 Aucun problème

3.CAH_SENIOR_LEXB_CndPart59 Déficit sensoriel* (vue, audition) ou fonctionnel (handicap, paralysie)

4.CAH_SENIOR_LEXB_CndPart90 Dérangement/interruption en cours de test

5.CAH_SENIOR_LEXB_CndPart99 Autre

↳ **Si non**

Motif

₁ Incapacité liée à un déficit sensoriel (vue, audition) ou fonctionnel (handicap, paralysie)

₂ Problème de compréhension des consignes

₃ Refus

₄ Autre

6.CAH_SENIOR_LEXB_MotifNon

* Y compris si le volontaire a oublié ses lunettes ou ses prothèses auditives

Résumé

Le vieillissement cognitif est un processus lent et progressif influencé par de nombreux facteurs individuels mais aussi contextuels, dont les conditions de travail et les caractéristiques de l'environnement résidentiel. Cependant, l'impact de ces expositions environnementales sur la cognition reste largement sous-étudié. L'objectif principal de cette thèse est d'étudier le rôle des déterminants sociaux et professionnels dans la cognition en population générale, en France. La mise en place en 2012 de la cohorte Constances permet d'étudier cette problématique de façon transversale sur une population âgée de 45 à 70 ans (~70 000 participants), la cohorte 3C (9 294 participants) quant à elle, nous permet d'analyser sous l'angle social une population âgée de plus de 65 ans suivie depuis les années 2000. Nous avons montré dans ces deux populations différentes, un effet des caractéristiques socioéconomiques du lieu de résidence sur le niveau de performances cognitives et le risque de démence, indépendamment du niveau socioéconomique individuel et de nombreuses autres caractéristiques individuelles. Dans Constances, nous avons observé que les performances cognitives sont précocement associées à une exposition professionnelle aux produits chimiques (solvants et formaldéhyde), indépendamment des caractéristiques individuelles et des facteurs de pénibilité au travail. Ces résultats suggèrent que les environnements dans lesquels nous vivons, l'environnement socio-économique et/ou l'environnement de travail, ont un impact sur le niveau de performances cognitives et la survenue de démence, et peuvent être source d'inégalités sociales de santé dans le domaine du vieillissement cognitif.

Mots clés : Epidémiologie, inégalités sociales de santé, exposition environnementale, performances cognitives, démence

Abstract

Cognitive aging is a slow and progressive process influenced by many individual and contextual factors, including working conditions and residential environment characteristics. However, the impact of these environmental exposures on cognition remains largely understudied. The main objective of this thesis is to study the role of social and occupational determinants on cognition, in the general French population. The implementation in 2012 of the Constances cohort allows us to study this issue on a population aged 45 to 70 years (~70,000 participants) in cross-sectional, while the 3C cohort (9,294 participants) allows us to analyze from a social perspective a population aged over 65 years followed since the 2000s. We have observed in these two different populations, an effect of socio-economic characteristics living environment on cognitive performances and risk of dementia, independently of individual socio-economic level and many other individual characteristics. In Constances, we have shown that cognitive performances is early associated with occupational exposure to chemicals (solvents and formaldehyde), regardless of individual characteristics and working conditions. These results suggest that living environments, socio-economic and/or work environment, have an impact on cognitive performances level and dementia, and can be a source of social health inequalities in cognitive aging.

Keywords: Epidemiology, social health inequalities, environmental exposure, cognitive performances, dementia