HAL
open science

Comportements de santé, dépendance et déclin moteur au cours du vieillissement dans deux études de cohorte

Fanny Artaud

To cite this version:

Fanny Artaud. Comportements de santé, dépendance et déclin moteur au cours du vieillissement dans deux études de cohorte. Gériatrie et gérontologie. Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines, 2015. Français. NNT : 2015VERS033V . tel-01371428

HAL Id: tel-01371428

https://theses.hal.science/tel-01371428v1

Submitted on 26 Sep 2016

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.

Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines
Université Paris Sud

Ecole Doctorale de Santé Publique
Discipline : Epidémiologie - Santé Publique

THESE DE DOCTORAT

Présentée et soutenue publiquement par

Fanny ARTAUD

le 25 septembre 2015

Comportements de santé, dépendance et déclin moteur au cours du vieillissement dans deux études de cohorte

Directeur de thèse : **Alexis ELBAZ**

JURY

Joël ANKRI	Président
Jean-François DARTIGUES	Rapporteur
Francis GUILLEMIN	Rapporteur
Jacques HUGON	Examinateur
Alexis ELBAZ	Directeur de thèse

Résumé

Le déclin physique et la dépendance sont deux composantes importantes du vieillissement. Dans cette thèse, à partir des études des Trois Cités-Dijon et Whitehall II, nous avons montré que le déclin physique, mesuré à travers le déclin de la vitesse de marche, était un bon marqueur du risque de dépendance ultérieure.

Certaines personnes connaissent un déclin physique plus prononcé que d'autres ou deviennent dépendants. La deuxième partie de cette thèse s'emploie à identifier les comportements de santé pouvant expliquer cette hétérogénéité. L'inactivité physique, le tabagisme et une faible consommation de fruits et légumes chez les personnes âgées sont associés à un plus haut risque de dépendance. La diminution de l'activité physique, fumer ou arrêter de boire de l'alcool à l'âge adulte sont également associés à un risque plus élevé de dépendance à un âge plus avancé. Enfin, l'obésité et une prise ou une perte de poids importante sont associées chez les personnes âgées à un déclin plus prononcé des performances physiques.

Ainsi, cette thèse a contribué à mettre en évidence les méfaits des habitudes de vie défavorables au cours du vieillissement. Il apparait donc primordial d'éduquer la population aux conséquences de leur mode de vie à tout âge sur leur qualité de vie une fois âgée.

Abstract – Health behaviours, disability, and motor decline in two ageing cohort studies

Physical decline and disability are two important components of ageing. In this thesis, based on the Trois Cités-Dijon et Whitehall II studies, we show that physical decline, measured through walking speed, is a good predictor of subsequent disability.

Some people have a more pronounced physical decline than others or become disabled. The objective of the second part of this thesis was to identify health behaviours that could explain this heterogeneity. Physical inactivity, smoking, and low consumption of fruit and vegetables were associated in older people with a higher risk of disability. Moreover, decreasing physical activity, smoking, or stopping drinking alcohol in adulthood were also associated with a higher risk of disability in older people. Finally, obesity and increasing or decreasing weight are associated in older people with a faster decline of physical performances.

This thesis has contributed to demonstrate the harmful effects of adverse lifestyle during ageing. It appears therefore important to educate people about the consequences of their lifestyle at any age on their quality of life once older.

Financement

Cette thèse a été financée par une bourse doctorale de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP) et de l'université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines.

Laboratoire d'accueil

Cette thèse a été préparée au sein de l'unité INSERM U1018 - Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP), et plus particulièrement au sein de l'équipe 8 - Epidémiologie du vieillissement et des maladies liées à l'âge.

Hôpital Paul Brousse, Bâtiment 15/16

16 avenue Paul Vaillant Couturier

94807 VILLEJUIF CEDEX

France

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier très chaleureusement Alexis pour toute son expérience et son expertise dont il a su me faire profiter, ainsi que son excellent enseignement qu'il m'a prodigué au long de ces trois années de thèse mais aussi lors de mon premier stage de M1 et de mon premier poste en tant que biostatisticienne. Je tiens à le remercier particulièrement pour sa disponibilité, son soutien, sa confiance et sa gentillesse qui m'ont permis d'aimer simplement mon travail et de mener à bien cette thèse dans d'excellentes conditions.

Je souhaite également remercier le Professeur Joël Ankri pour avoir accepté de présider ce jury de thèse, ainsi que le Professeur Jean-François Dartigues et le Professeur Francis Guillemin pour avoir accepté d'en être les rapporteurs. Merci également au Professeur Jacques Hugon pour sa présence au sein de ce jury.

Cette thèse a été effectuée au sein de l'ED420 de Santé Publique, dont je tiens à remercier son Directeur, Jean Bouyer pour sa gentillesse et sa disponibilité à l'égard de tous. Evidemment, je remercie (encore et toujours) Audrey, notre super secrétaire de l'ED, qui manie et régie d'une main de maitre cette ED avec sa bonne humeur perpétuelle. J'ai été tout particulièrement très heureuse de participer à l'organisation de la première journée de l'ED, et d'ainsi nouer des amitiés avec la super *team* des organisateurs, Audrey, Lucile, Pauline, Astrid, Catherine, Emmanuel, Fabienne, Manik, Jean et Anne. Amitiés renforcées par les « cafés biblios » et « cafés franglish » de plus en plus sympas !

Je tiens également à remercier les membres de l'équipe 8 du CESP ; Archana pour sa disponibilité et ses remarques scientifiques permettant de toujours améliorer les papiers, Séverine sans qui Washington et Londres n'auraient pas eu la même saveur, Aline, fidèle acolyte de course à pied (et accessoirement, meilleure conseillère stat), Fatima, bavarde éternelle sans qui les déjeuners seraient beaucoup plus ennuyeux, Guy-Marino, Marianne, Aurore, Emmanuel, Sofiane, Richard, Elena, Hermann et bien sûr Marine, collègue de bureau émérite, supportant (avec patiente) toutes mes humeurs et partageant (avec humour) toutes ses histoires !

Merci beaucoup à Célia Touraine pour son aide précieuse et sa grande disponibilité pour répondre à toutes mes questions concernant le package SmoothHazard qu'elle a contribué à développer au cours de sa thèse à l'ISPED.

Ces trois ans de thèse n'auraient pas été si plaisants sans le support infaillible des *INSERM girls*. Lucile, merci pour ta bonne humeur perpétuelle, tes manies drôlissimes (j'ai pas dit TOC débiles) et merci d'être toujours un peu moins avancée que moi dans ta thèse, ça me rassure ! Ma Marie adorée, merci pour tous les excellents moments passés ensembles (Oléron, Val Thorens, La Réunion, Tours, …) et nos discussions passionnantes et enrichissantes. Stef, ma super copine, merci pour nos diners plein de potins et d'astrologie. Marine, merci pour tes supers soirées et nos quelques cours de Sh'bam. Merci à vous quatre !

Merci à mes parents, pour leur soutien moral et financier ; merci à mes sœurs adorées, Dine et Chlo, pour avoir eu le courage de relire cette thèse et vos remarques plus ou moins pertinentes (non, il n'y a pas que dans *Astérix et Obélix* qu'il existe des cohortes !).

Merci également à tous mes autres amis pour tous les bons moments passés et leur soutien affectif infaillible, en particulier Denis, pour m'avoir fait réfléchir autrement, et Flavien, pour tous les accras partagés et pour me laisser ma suprématie au bowling. Merci à n'Agnès pour les supers WE dans les caves Rémoises, et à Delphine, pour ensoleiller mes soirées Saintaises. Merci à mes éternelles copines de licence, Karinou pour la découverte des afterwork Parisiens et soirées Londoniennes, Clemimi pour nos commérages, DD pour tu sais quoi, Elo pour me faire monter toutes les marches de Montmartre pour venir chez toi et Marine pour les ensoleillés (ou pas) WE Bordelais. Merci aussi aux Saintais, communément appelés « bouffon(e)s », et en particulier Juju pour sa patiente insoupçonnée, Hélo pour tous les bons moments, Cha pour sa persévérance à toute épreuve, Marionnette pour son rire et les deux superbes semaines à La Réunion et Micka, pour m'avoir permis de penser à tout autre chose que ma thèse durant ces trois années.

Table des matières

Remerciements 5

Table des matières 7

Liste des tableaux 13

Liste des figures 17

Liste des abréviations utilisées 19

Valorisation scientifique 20

Articles publiés en lien avec le travail doctoral 20

Article soumis en lien avec le travail doctoral 20

Autres publications auxquelles j'ai contribué durant la période du doctorat 20

Communications orales 21

Communications affichées 21

Chapitre I – Introduction 25

I.1. Contexte : le vieillissement de la population 25

I.2. Dépendance et déclin physique 26

I.2.a. La dépendance 26

i. Définitions 27

ii. Tendances temporelles 28

I.2.b Les performances physiques 28

i. Définitions 28

ii. Déclin physique 30

I.2.c. Relation entre les performances physiques et la dépendance 31

I.2.d. Facteurs de risque de dépendance et de la diminution des performances physiques 31

I.3. Les comportements de santé 34

I.3.a. Descriptions 35

i. Consommation d'alcool 35

ii. Tabagisme 35
iii. Activité physique 36
iv. Consommation de fruits et légumes 37
v. Indice de masse corporelle 37
I.3.b. Clusters de comportements de santé et relation avec l'état de santé 38
I.3.c. Trajectoires de comportements de santé 39
I.4. Comportements de santé, dépendance et déclin physique 40
I.5. Objectifs 41
Chapitre II – Populations d'étude 43
II.1. 3C-Dijon 43
II.1.a. Les objectifs de l'étude 43
II.1.b. La population d'étude 43
II.1.c. Le recueil des données 44
i. La dépendance 44
ii. La vitesse de marche 45
iii. Les comportements de santé 46
iv. L'indice de masse corporelle 47
v. Les variables d'ajustement 48
II.1.d. Caractéristiques de la population 50
i. Caractéristiques à l'inclusion 50
ii. Suivi de la population 52
II.2. Whitehall II 53
II.2.a. Les objectifs de l'étude 53
II.2.b. La population d'étude 53
II.2.c. Le recueil des données 53
i. La dépendance 54
ii. Les comportements de santé 54

iii. Les variables d'ajustement 56
II.2.d. Caractéristiques de la population 57
i. Caractéristiques à l'inclusion 57
ii. Suivi de la population 58
II.3. Résumé des données disponibles 60
II.4. Logiciels statistiques 60
Chapitre III – Déclin des performances physiques et dépendance – 3C 61
III.1. Introduction 61
III.2. Récapitulatif des données utilisées 61
III.3. Méthodes statistiques 62
III.3.a. Constitution de l'échantillon 62
III.3.b. Modèle linéaire mixte avec échelle de temps rétrograde 64
III.3.c. Modèles conjoints 65
III.3.d. Prise en compte des covariables 66
III.3.e. Analyses de sensibilité 67
III.4. Résultats 68
III.4.a. Description de l'échantillon 68
III.4.b. Déclin de la vitesse de marche et risque de dépendance 70
III.4.c. Analyses de sensibilité 74
III.5. Discussion 75
III.5.a. Principaux résultats 75
III.5.b. Comparaison avec la littérature 76
III.5.c. Mécanismes possibles 77
III.5.d. Forces et limites de l'étude 79
III.5.e. Conclusion 80
Chapitre IV – Comportements de santé, déclin physique et dépendance 81
IV.1. Comportements de santé et dépendance – 3C 81

IV.1.a. Introduction 81
IV.1.b. Récapitulatif des données utilisées 82
IV.1.c. Méthodes statistiques 83
i. Constitution de l'échantillon 83
ii. Analyse de survie pour données censurées par intervalle avec prise en compte du risque concurrent lié au décès 83
iii. Déroulement des analyses 86
iv. Prise en compte des covariables 87
v. Analyses de sensibilité 87
IV.1.d. Résultats 88
i. Description de l'échantillon 88
ii. Comportements de santé et risque de dépendance 93
iii. Analyses de sensibilité 96
IV.1.e. Discussion 101
i. Principaux résultats 101
ii. Comparaison avec la littérature 101
iii. Mécanismes possibles 103
iv. Forces et limites de l'étude 105
v. Conclusion 106
IV.2. Trajectoires de comportement de santé et dépendance – WII 107
IV.2.a. Introduction 107
IV.2.b. Récapitulatif des données utilisées 107
IV.2.c. Méthodes statistiques 108
i. Trajectoires 108
ii. Constitution de l'échantillon 109
iii. Déroulement des analyses 109
iv. Analyses de sensibilité 110

IV.2.d. Résultats 110
i. Trajectoires des comportements de santé 110
ii. Description de l'échantillon 113
iii. Trajectoires de comportements de santé et risque de dépendance 116
iv. Analyses de sensibilité 119
IV.2.e. Discussion 121
i. Principaux résultats 121
ii. Comparaison avec la littérature 121
iii. Mécanismes possibles 123
iv. Forces et limites de l'étude 124
v. Conclusion 125
IV.3. Trajectoires d'indice de masse corporelle, déclin de la vitesse de marche et risque de dépendance – 3C 126
IV.3.a. Introduction 126
IV.3.b. Récapitulatif des données utilisées 126
IV.3.c. Méthodes statistiques 127
i. Constitution de l'échantillon 127
ii. Analyses transversales 128
iii. Analyses longitudinales 128
iv. Analyses de sensibilité 129
IV.3.d. Résultats 130
i. Description de l'échantillon 130
ii. IMC et fonctions physiques – résultats transversaux 134
iii. Trajectoires d'IMC 136
iv. Trajectoires d'IMC et déclin fonctionnel – résultats longitudinaux 137
v. Analyses de sensibilité 142
IV.3.e. Discussion 142

i. Principaux résultats 142
ii. Comparaison avec la littérature 143
iii. Mécanismes possibles 144
iv. Forces et limites de l'étude 146
v. Conclusion 146
Chapitre V – Discussion générale 148
Références 152
Annexes 177
Annexe A. Echelles de dépendance 179
A.1. Echelles de dépendance utilisées dans 3C 179
A.2. Echelles de dépendance utilisées dans Whitehall II 181
Annexe B. Résultats complémentaires pour l'association entre le déclin des performances physiques et le risque de dépendance – 3C 182
Annexe C. Résultats complémentaires pour l'association entre les comportements de santé et le risque de dépendance – 3C 190
Annexe D. Résultats complémentaires pour l'association entre les trajectoires de comportements de santé et le risque de dépendance – Whitehall II 207
Annexe E. Résultats complémentaires pour l'association entre les trajectoires d'IMC et le déclin de la vitesse de marche et le risque de dépendance – 3C 218
Annexe F. « Decline in fast gait speed as a predictor of disability in older adults » - Article publié dans le *Journal of the American Geriatrics Society* 229
Annexe G. « Unhealthy behaviours and disability in older adults: Three-City Dijon cohort study » - Article publié dans le *British Medical Journal* 237
Annexe H. « Midlife trajectories of unhealthy behaviours and disability in early old age » - Article soumis 252
Annexe I. « Body mass index trajectories and functional decline in older adults: Three-City Dijon cohort study » - Article publié dans le *European Journal of Epidemiology* 274

Liste des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques de l'IMC à chaque suivi 48
Tableau 2. Caractéristiques générales de la cohorte 3C-Dijon à l'inclusion 51
Tableau 3. Caractéristiques générales de la cohorte Whitehall II à l'inclusion 58
Tableau 4. Caractéristiques des participants selon leur statut de dépendance à la fin du suivi 69
Tableau 5. Incidence de la dépendance en fonction de la vitesse de marche à l'inclusion et du déclin de la vitesse de marche au cours du temps 73
Tableau 6. Incidence de la dépendance en fonction de la vitesse de marche à l'inclusion et du déclin de la vitesse de marche au cours du temps : exclusion des quatre et sept premières années de suivi 74
Tableau 7. Caractéristiques des participants selon leur statut de dépendance à la fin du suivi 91
Tableau 8. Association entre les comportements de santé et le risque de dépendance 94
Tableau 9. Rôle des médiateurs potentiels expliquant l'association entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance 96
Tableau 10. Association entre les comportements de santé et le risque de dépendance : exclusion des quatre premières années de suivi 100
Tableau 11. Caractéristiques des participants selon leur statut de dépendance 114
Tableau 12. Associations entre les trajectoires de comportements de santé en catégories et le risque de dépendance 117
Tableau 13. Associations entre les trajectoires de comportements de santé en variables binaires et le risque de dépendance 118
Tableau 14. Caractéristiques des participants à l'inclusion et leur relation avec la vitesse de marche à l'inclusion 132
Tableau 15. Association transversale de l'IMC avec la vitesse de marche (n=3 644) 135
Tableau 16. Association transversale de l'IMC avec la dépendance (n=4 143) 135
Tableau 17. Association longitudinale entre l'IMC et le changement d'IMC avec la vitesse de marche (n=3 923) 139
Tableau 18. Association longitudinale entre l'IMC et le changement d'IMC avec la dépendance (n=4 270) 141
Tableau 19. Caractéristiques des participants à l'inclusion et leur association avec la vitesse de marche à l'inclusion 183

Tableau 20. Tableau croisé des quartiles (par sexe) de l'intercept (représentant la vitesse de marche à l'inclusion) et du déclin (représentant le déclin de la vitesse de marche) de la vitesse de marche prédits par un modèle linéaire mixte non ajusté 185
Tableau 21. Modèle linéaire mixte du déclin de vitesse de marche selon le statut de dépendance à la fin du suivi 186
Tableau 22. Modèle conjoint entre la vitesse de marche à l'inclusion et le risque de dépendance 186
Tableau 23. Incidence de la dépendance en relation avec la vitesse de marche à l'inclusion et le déclin de la vitesse de marche au cours du temps : prise en compte du statut marital en dépendant du temps 187
Tableau 24. Caractéristiques des participants dépendants une seule fois au cours du suivi ou au moins deux fois 188
Tableau 25. Incidence de la dépendance en relation avec la vitesse de marche à l'inclusion et le déclin de la vitesse de marche au cours du temps : exclusion des 178 participants devenus non-dépendants après avoir été dépendants et restés non-dépendants jusqu'à la fin du suivi188
Tableau 26. Incidence de la dépendance en relation avec la vitesse de marche à l'inclusion et le déclin de la vitesse de marche au cours du temps : exclusion des participants ayant une comorbidité entrainant des problèmes moteurs 189
Tableau 27. Associations entre les comportements de santé défavorables binaires à l'inclusion 191
Tableau 28. Caractéristiques des participants selon le nombre de comportements de santé défavorables 192
Tableau 29. Résultats du modèle *illness-death* pour le risque de dépendance 194
Tableau 30. Résultats des associations entre les comportements de santé et le risque de dépendance pour la mobilité 195
Tableau 31. Résultats des associations entre les comportements de santé et le risque de dépendance pour les ADL ou IADL 196
Tableau 32. Résultats des associations entre les comportements de santé et le risque de dépendance chez les hommes et les femmes 198
Tableau 33. Définition alternative de l'activité physique 201
Tableau 34. Impact de la définition alternative de l'activité physique sur l'association entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance 201

Tableau 35. Impact de différentes définitions pour définir la limite entre anciens fumeurs depuis peu et depuis longtemps sur l'association entre le statut tabagique et le risque de dépendance 202
Tableau 36. Définition alternative de la consommation d'alcool à risque (exclusion des non-buveurs ou des gros buveurs) 203
Tableau 37. Définition alternative de la consommation d'alcool modérée 204
Tableau 38. Exclusion des participants dépendants qui redeviennent non dépendants au cours du suivi 205
Tableau 39. Rapports de côte (régression logistique multinomiale) pour l'indicateur hiérarchisé de dépendance à chaque visite selon le nombre de comportements de santé défavorables 206
Tableau 40. Caractéristiques des participants selon le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé 208
Tableau 41. Rôle des comorbidités expliquant l'association entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé et le risque de dépendance 210
Tableau 42. Associations entre les trajectoires de comportements de santé et le risque de dépendance pour la mobilité 211
Tableau 43. Associations entre les trajectoires de comportements de santé et le risque de dépendance pour les ADL ou IADL 212
Tableau 44. Associations entre les trajectoires de comportements de santé et le risque de dépendance chez les hommes et les femmes 214
Tableau 45. Impact d'une définition alternative de la consommation d'alcool à risque 217
Tableau 46. Résultats des associations entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé et l'indicateur hiérarchisé de dépendance (régression logistique multinomiale de type GEE) 217
Tableau 47. Caractéristiques des participants selon leur dépendance à la fin du suivi 219
Tableau 48. Caractéristiques des participants selon leur IMC à l'inclusion (n=3 644) 220
Tableau 49. Estimations de l'IMC à l'inclusion et du changement d'IMC au cours du temps (n=4 931) 221
Tableau 50. Caractéristiques des participants à l'inclusion, selon leur groupe de changement d'IMC au cours du suivi (n=3 644) 221
Tableau 51. Estimation du déclin de la vitesse de marche selon l'IMC à l'inclusion et le changement d'IMC (n=3 923) 222

Tableau 52. Rôle des comorbidités expliquant les associations de l'obésité, l'IMC décroissant ou croissant avec le déclin de la vitesse de marche (n=3 923) 223
Tableau 53. Caractéristiques des participants selon s'ils sont maigres ou ont IMC normal à l'inclusion (n=1 726) 224
Tableau 54. Association longitudinale de l'IMC et du changement d'IMC avec la vitesse de marche et la dépendance : exclusion des personnes maigres 225
Tableau 55. Association longitudinale de l'IMC et du changement d'IMC avec la vitesse de marche : analyse basée sur une méthode de modèles conjoints prenant en compte les données manquantes de vitesse de marche (n=3 923) 226
Tableau 56. Association longitudinale de l'IMC et du changement d'IMC avec la vitesse de marche : analyses basées sur les participants qui n'ont pas développé de démence au cours du suivi ou qui ne sont pas décédés (n=2 871) 226
Tableau 57. Association transversale de l'IMC avec la vitesse de marche usuelle (n=3 779) 227
Tableau 58. Association longitudinale de l'IMC et du changement d'IMC avec la vitesse de marche usuelle (n=4 060) 227

Liste des figures

Figure 1. Evolution de l'espérance de vie à la naissance en France depuis 1740 (INED, 2014) 26
Figure 2. Représentation schématique des hypothèses de travail et principaux objectifs..... 42
Figure 3. Evolution du suivi des participants de la cohorte 3C-Dijon 52
Figure 4. Evolution du suivi des participants de la cohorte Whitehall II..... 59
Figure 5. Résumé des données disponibles dans les cohortes 3C-Dijon et Whitehall II 60
Figure 6. Récapitulatif des données utilisées 62
Figure 7. Exemples pour la constitution de l'échantillon..... 64
Figure 8. Représentation graphique d'une variable de confusion 67
Figure 9. Trajectoires prédites de vitesse de marche chez les femmes dépendantes (vert) et non-dépendantes (bleu), âgées de 75 ans à la fin du suivi 71
Figure 10. Récapitulatif des données utilisées 82
Figure 11. Données censurées par intervalle : différentes approches de prise en compte 84
Figure 12. Méthodes d'analyses des risques concurrents 85
Figure 13. Modèle *illness-death*..... 86
Figure 14. Contribution de médiateurs à l'association entre les comportements de santé et la dépendance 87
Figure 15. Modèle *illness-death* appliqué à la dépendance dans l'étude 3C-Dijon 89
Figure 16. Incidence de la dépendance selon l'âge et le sexe dans 3C-Dijon..... 89
Figure 17. Association entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance 95
Figure 18. Association entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance : exclusion des quatre premières années de suivi 99
Figure 19. Récapitulatif des données utilisées 108
Figure 20. Trajectoires des comportements de santé 112
Figure 21. Association entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé et le risque de dépendance, avant (bleu) et après (vert) ajustement sur les covariables dépendantes du temps..... 119
Figure 22. Récapitulatif des données utilisées 127
Figure 23. Changement moyen d'IMC au cours du temps, chez les hommes et les femmes 136
Figure 24. Trajectoires de vitesse de marche prédites selon l'IMC estimé à l'inclusion et le changement estimé d'IMC..... 140

Figure 25. Etapes de la constitution de l'échantillon 182
Figure 26. Etapes de la constitution de l'échantillon 190
Figure 27. Association entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance pour la mobilité (panel A) et les ADL ou IADL (panel B) 197
Figure 28. Association entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance définie par l'indicateur hiérarchisé binaire (panel A), la mobilité (panel B) et les ADL ou IADL (panel C) chez les hommes et les femmes 199
Figure 29. Association entre le nombre de comportements de santé défavorables (en incluant l'alcool) et le risque de dépendance définie par l'indicateur hiérarchisé binaire (panel A), la mobilité (panel B) et les ADL ou IADL (panel C)..... 200
Figure 30. Etapes de la constitution de l'échantillon 207
Figure 31. Association entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé et le risque de dépendance pour la mobilité (A) et les ADL ou IADL (B), avant (bleu) et après (vert) ajustement sur les covariables dépendantes du temps 213
Figure 32. Association entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé et le risque de dépendance définie par l'indicateur hiérarchisé binaire (A), la mobilité (B) et les ADL ou IADL (C) chez les hommes et les femmes..... 215
Figure 33. Association entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé (en incluant la consommation de fruits et légumes) et le risque de dépendance définie par l'indicateur hiérarchisé binaire (A), la mobilité (B) et les ADL ou IADL (C) 216
Figure 34. Etapes de la constitution de l'échantillon 218
Figure 35. Trajectoires de vitesse de marche usuelle prédites selon l'IMC estimé à l'inclusion et le changement estimé d'IMC 228

Liste des abréviations utilisées

3C Etude des 3 Cités

ADL *Activities of daily living*

AINS Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens

AVC Accident Vasculaire Cérébral

BEP Brevet d'Etudes Professionnelles

BEPC Brevet d'Etudes du Premier Cycle (ancien brevet des collèges)

CAP Certificat d'Aptitude Professionnelle

CS Comportements de santé

CES-D *Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale*

Dép Dépendance

Drees Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

ET Ecart-type

GHQ *General Health Questionnaire*

IADL *Instrumental activities of daily living*

IC à 95 % Intervalle de Confiance à 95%

IMC Indice de Masse Corporelle

Ined Institut national d'études démographiques

Insee Institut national de la statistique et des études économiques

INSERM Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IRM Imagerie par Résonnance Magnétique

MMSE *Mini-Mental State Examination*

OMS Organisation Mondiale de la Santé

PAQUID Personne Agée QUID

PV Pourcentage de variation

RC Rapport de Cotes

RR Risque Relatif

VM Vitesse de marche

Valorisation scientifique

Articles publiés en lien avec le travail doctoral

Artaud F, Singh-Manoux A, Dugravot A, Tavernier B, Tzourio C, Elbaz A. Body mass index trajectories and functional decline in older adults: Three-City Dijon cohort study. Eur. J. Epidemiol. DOI: 10,1007/s10654-015-0027-4

Artaud F, Singh-Manoux A, Dugravot A, Tzourio C, Elbaz A. Decline in fast gait speed as a predictor of disability in older adults. J Am Geriatr Soc. 2015; 63: 1129-36

Artaud F, Dugravot A, Sabia S, Singh-Manoux A, Tzourio C, Elbaz A. Unhealthy behaviours and disability in older adults: Three-City Dijon cohort study. BMJ 2013; 347: f4240

Article soumis en lien avec le travail doctoral

Artaud F, Sabia S, Dugravot A, Singh-Manoux A, Elbaz A. Midlife trajectories of unhealthy behaviours and disability in early old age. Soumis.

Autres publications auxquelles j'ai contribué durant la période du doctorat

Dumurgier J, **Artaud F**, Touraine C, Rouaud O, Tavernier B, Dufouil C, Singh-Manoux A, Tzourio C, Elbaz A. Slow walking speed, walking speed decline, and risk of dementia in older adults: population based cohort study. Soumis.

Elbaz A, **Artaud F**, Dugravot A, Tzourio C, Singh-Manoux A. The walking speed advantage of taller stature is lost with age. Soumis.

Ahmed I*, Lee PC*, Lill CM*, Searles Nielsen S*, **Artaud F**, Gallagher LG, Loriot MA, Mulot C, Nacfer M, Liu T, Biernacka JM, Armasu S, Anderson K, Farin FM, Lassen CF, Hansen J, Olsen JH, Bertram L, Maraganore DM, Checkoway H, Ritz B, Elbaz A. Lack of replication of the GRIN2A-by-coffee interaction in Parkinson disease. PLoS Genet. 2014 Nov;10(11): e1004788. * Contribution identique.

Communications orales

Artaud F, Sabia S, Singh-Manoux A, Dugravot A, Elbaz A. Midlife trajectories of unhealthy behaviours and disability in early old age. Invitée à présenter dans l'équipe responsable de l'étude Whitehall II, Department of Epidemiology and Public Health, University College London, avril 2015.

Artaud F, Singh-Manoux A, Dugravot A, Tzourio C, Elbaz A. Motor decline as a predictor of disability in older adults: Three-City Dijon cohort study. 67th GSA Annual Scientific Meeting, Washington, November 5-9 2014.

Artaud F, Elbaz A. Analyse de survie avec censure par intervalle et risques concurrents - Application au vieillissement (3-Cités). Séminaire dans l'équipe « Epidémiologie cardiovasculaire et mort subite » de l'unité INSERM 970 (PARCC), invitée par JP Empana, janvier 2014.

Communications affichées

Artaud F, Singh-Manoux A, Dugravot A, Tavernier B, Tzourio C, Elbaz A. Body mass index trajectories and functional decline in older adults: Three-City Dijon cohort study. Rencontres scientifiques du réseau doctoral en santé publique (EHESP), Paris, France, 8-10 avril 2014.

Artaud F, Singh-Manoux A, Dugravot A, Tavernier B, Tzourio C, Elbaz A. Body Mass Index, Change in Body Mass Index, and Motor Decline in Older Adults. 66th GSA Annual Scientific Meeting, New Orleans, November 20-24, 2013.

Artaud F, Dugravot A, Sabia S, Singh-Manoux A, Tzourio C, Elbaz A. Unhealthy behaviours and disability in older adults: the Three-City Dijon cohort study. Rencontres scientifiques du réseau doctoral en santé publique (EHESP), Paris, France, 15 et 16 avril 2013.

A mes grands-parents,

Chapitre I – Introduction

I.1. Contexte : le vieillissement de la population

Le vieillissement est un processus complexe, lent et progressif, qui touche l'organisme et ses fonctions dans leur ensemble. Il résulte des effets cumulés de facteurs génétiques, environnementaux, comportementaux et sociaux auxquels est soumis l'individu tout au long de sa vie.

La proportion des personnes âgées de plus de 60 ans augmente plus rapidement que celle de n'importe quelle autre tranche d'âge ; la population mondiale âgée de 60 ans et plus a doublé depuis 1980 et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) projette que cette population passera de 605 millions de personnes en 2000 à plus de 2 milliards en 2050 (OMS, 2012a). La population française continue également de vieillir. La proportion des personnes de plus de 65 ans était de 15% en 1994 et de 18% au 1er janvier 2015 (20% chez les femmes et 16% chez les hommes) (DREES, 2015).

Ce vieillissement de la population est dû à la baisse constante des taux de fécondité et à l'allongement de l'espérance de vie, et plus spécifiquement pour la France, à l'avancée en âge des générations du baby-boom. L'espérance de vie à la naissance pour une année donnée définit la durée de vie moyenne d'une population fictive qui vivrait toute son existence dans les conditions de mortalité de l'année considérée. L'espérance de vie à la naissance dans le monde était de 70 ans en 2012 avec les plus fortes espérances de vie localisées dans les pays développés (OMS, 2012b).

En France, l'espérance de vie a triplé en deux siècles et demi, passant de 25 ans en 1740 à 82 ans en 2012 (85 ans chez les femmes et 79 ans chez les hommes) (OMS, 2012b). La Figure 1 montre l'augmentation de l'espérance de vie en France depuis 1740 (INED, 2014). Cette augmentation constante est due à l'espacement puis la disparition des grandes crises, telles que les famines ou les épidémies (par exemple, les épidémies à répétition de choléra au cours du XIXe siècle), et aux grands progrès médicaux, comme l'apparition de vaccins (premier vaccin contre la variole en 1796) ou les progrès en obstétrique. Les différentes guerres ont entrainé des reculs importants de l'espérance de vie qui n'ont duré que le temps des conflits. L'augmentation plus prononcée de l'espérance de vie à la fin du XIXe siècle est due aux progrès de l'hygiène (notamment grâce à Pasteur) et de la médecine.

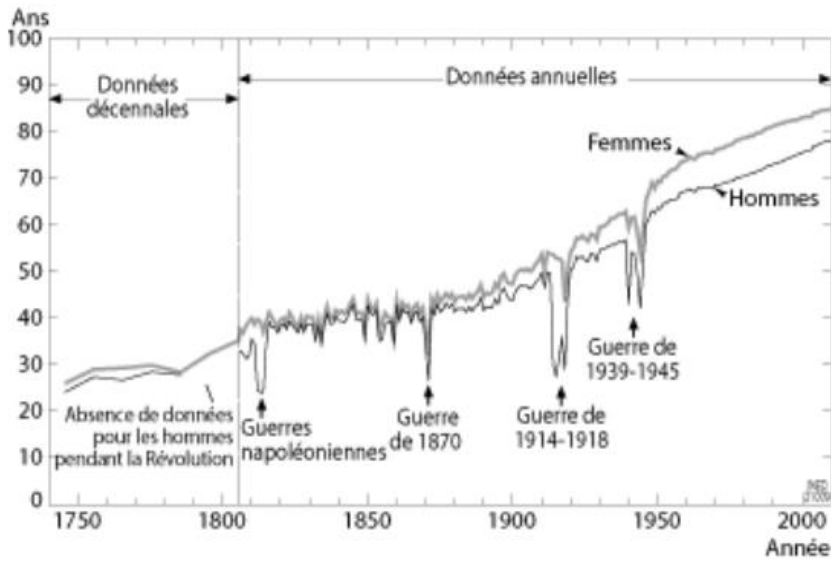


Figure 1. Evolution de l'espérance de vie à la naissance en France depuis 1740 (INED, 2014)

L'augmentation continue de l'espérance de vie représente donc l'un des grands succès de l'humanité. Toutefois, ces années gagnées ne sont pas forcément vécues en bonne santé et l'un des principaux défis sanitaires pour nos sociétés vieillissantes est de comprendre l'origine des différences entre les personnes au cours du vieillissement afin de mettre en place des stratégies de prévention.

I.2. Dépendance et déclin physique

I.2.a. La dépendance

L'espérance de vie en bonne santé traduit le nombre d'années que l'on peut espérer vivre en bonne santé ou sans incapacité au sein de l'espérance de vie ; cet indicateur ajoute une dimension de qualité de vie au nombre d'années vécues. Dans le monde, l'espérance de vie en bonne santé était de 62 ans en 2012. En France, elle était de 72 ans (74 ans pour les femmes et 69 ans pour les hommes) (OMS, 2012b). L'espérance de vie en bonne santé au cours des 20 dernières années a augmenté moins rapidement que l'espérance de vie globale. En effet, l'augmentation d'une année d'espérance de vie correspond à une augmentation de 0,8 années d'espérance de vie en bonne santé (Salomon et al., 2012). Cette différence est liée aux progrès de la médecine permettant la guérison de maladies mortelles, avec des progrès plus modérés pour réduire les effets des maladies sur la qualité de vie et la dépendance.

i. Définitions

Depuis les années 1960, les modèles conceptuels autour des incapacités et de la dépendance ont considérablement évolué (NAGI, 1964 ; WHO, 1980 ; Verbrugge et al., 1994 ; WHO, 2001 ; Jette, 2006). La Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé (CIF) proposée par l'OMS en 2001 est la dernière en date et, même s'il existe des freins à une adoption unanime, elle est reconnue par de très nombreux pays (WHO, 2001 ; Jette, 2006).

Dans le cadre de cette thèse, nous considérerons la dépendance comme résultant de la survenue de limitations d'activité (incapacités). Ce terme de dépendance est utilisé dans les pays francophones ou hispanophones, tandis que les pays anglosaxons semblent faire un lien implicite entre dépendance et incapacités, à travers le terme de *disability*. Nous utiliserons incapacité ou limitation d'activité comme des synonymes pour la suite.

Au cours du vieillissement, le processus menant vers l'incapacité et la dépendance est hautement multifactoriel. La dépendance est un construit complexe, car elle peut résulter d'incapacités dans différents domaines (cognitif, physique, psychologique, émotionnel, socio-économique). Elle peut être définie comme le résultat de l'incapacité partielle ou totale à réaliser sans aide humaine des activités de la vie quotidienne dans un contexte social donné ; il s'agit donc d'une perception subjective. De nombreux facteurs peuvent avoir une influence sur la survenue des limitations, qu'il s'agisse de maladies ou facteurs de risque, de facteurs contextuels, ou d'autres facteurs personnels.

D'autres termes sont également utilisés dans le cadre du vieillissement, en particulier celui de fragilité qui n'est pas à confondre avec la dépendance. Bien qu'il existe de nombreuses définitions de la fragilité, on considère généralement qu'elle est la conséquence de l'accumulation de déclins liés à l'âge dans plusieurs systèmes physiologiques qui conduit à une vulnérabilité accrue à des facteurs de stress (Clegg et al., 2013). Elle est caractérisée cliniquement par la fatigue, la faiblesse, la perte de masse musculaire (sarcopénie) et un ralentissement, et au plan biologique par un syndrome inflammatoire et des anomalies lipidiques. Les personnes fragiles représentent un groupe à risque augmenté d'incapacités et la prévention de la dépendance peut passer par le repérage de la fragilité.

Des questionnaires permettent de mesurer les limitations d'activité et de définir la dépendance. Trois domaines sont habituellement considérés. La dépendance pour la mobilité évalue la capacité à marcher sur une certaine distance, à monter des escaliers ou à effectuer un gros travail domestique. La dépendance pour les activités instrumentales de la vie courante (*instrumental activities of daily living* - IADL) évalue la capacité à effectuer des activités

usuelles de la vie quotidienne, comme utiliser un téléphone, faire les courses, utiliser un moyen de transport, gérer la prise de médicaments et le budget, préparer le repas, entretenir la maison ou faire la lessive. Enfin, la dépendance pour les activités de la vie courante (*activities of daily living* - ADL) évalue la capacité à effectuer des activités de base de la vie quotidienne comme la toilette, l'habillage, aller aux toilettes, entrer et sortir du lit ou s'alimenter.

ii. Tendances temporelles

L'évolution de la prévalence de la dépendance est différente selon le domaine étudié. Une analyse combinée des effets de l'âge, de la période et de la cohorte de naissance sur le risque de dépendance dans une étude européenne (SHARE), anglaise (ELSA) et américaine (HRS) a montré que la prévalence de la dépendance pour les ADL augmente très clairement avec l'âge, qu'elle stagne au cours du temps (ou augmente légèrement aux Etats-Unis) et qu'elle tend à diminuer dans les cohortes de naissance les plus récentes (Chatterji et al., 2015). La prévalence de la dépendance pour les IADL augmente avec l'âge surtout à partir de 70 ans et il ne semble pas y avoir d'effet cohorte ou période. Ainsi, la dépendance pour les ADL tend à devenir moins fréquente pour les générations plus récentes alors que la fréquence de la dépendance pour les IADL reste constante.

L'évolution de la fréquence de la dépendance est également différente selon le statut socio-économique puisque les groupes socio-économiques les plus aisés semblent connaître une plus forte diminution de la prévalence de la dépendance pour les ADL et IADL combinées par rapport aux groupes socio-économiques moins aisés (Schoeni et al., 2005).

En dépit de ces tendances, le nombre absolu de personnes âgées dépendantes augmente sans cesse à cause du vieillissement de la population. En France, le nombre de personnes âgées dépendantes pourrait augmenter de 35% entre 2010 et 2030 (Rahola, 2011).

La dépendance du sujet âgé représente donc une problématique importante de Santé Publique dans nos sociétés vieillissantes, car elle est à l'origine d'un déclin de la qualité de vie (Holmgren et al., 2014), d'hospitalisations (Wang et al., 2013), d'institutionnalisation (Gaugler et al., 2007 ; Luppa et al., 2010) et de décès (Fried et al., 1998 ; Majer et al., 2011) au sein de la population âgée.

I.2.b Les performances physiques

i. Définitions

Les performances physiques représentent un aspect fondamental du vieillissement et du processus menant à la dépendance. Les performances physiques des sujets âgés sont

mesurées grâce à des outils standardisés tels que la vitesse de marche ou les tests évaluant l'équilibre ; ce sont donc des mesures objectives qui peuvent être évaluées de manière reproductible et répétée au cours du temps.

Les performances physiques peuvent être mesurées de nombreuses manières. Dans cette thèse, nous avons utilisé la vitesse de marche comme mesure de performances physiques. En effet, cette mesure simple est tout aussi valable en terme de prédiction d'évènements indésirables (tels que la mortalité) que d'autres échelles de performances physiques plus compliquées à mettre en œuvre (Guralnik et al., 2000 ; Ostir et al., 2007). Parmi ces autres échelles ou épreuves, les plus couramment utilisées sont le *Short Physical Performance Battery* (SPPB), qui est un score composé de trois mesures de performances physiques (équilibre, vitesse de marche et vitesse pour se lever et s'assoir sur une chaise un certain nombre de fois) et la force de préhension, qui est mesurée par un dynamomètre. Plus récemment, des méthodes plus sophistiquées se sont développées, permettant une analyse plus fine de la marche ainsi que la mesure de paramètres comme la régularité ou la taille des pas, la déviation au cours de la marche, etc. (Ko et al., 2012 ; Moreira et al., 2015). Ces méthodes souvent utilisées dans le cadre de laboratoires de physiologie ne sont pas couramment utilisées dans les grandes études populationnelles, mais il est probable que dans les années à venir, des applications permettront d'implémenter ces approches plus simplement.

Il existe de nombreuses façons de mesurer la vitesse de marche. Par exemple, il est demandé aux participants de marcher à un rythme normal ou le plus vite possible sans courir. De plus, il est possible d'utiliser des protocoles dits « statiques » ou « dynamiques ». On dit que le protocole est statique lorsque le sujet commence à marcher au moment où le chronomètre est déclenché. Le protocole est dynamique lorsque le sujet commence à marcher quelques mètres avant le déclenchement du chronomètre, ce qui permet de ne pas tenir compte de la phase d'accélération. Enfin, la distance sur laquelle est mesurée la vitesse de marche est très variable, pouvant aller de 2 à 30 mètres. La vitesse de marche est également mesurée parfois sur de plus longues distances (6 minutes ou 400 mètres par exemple) ; ces protocoles s'intéressent plus particulièrement à la question de l'endurance à l'effort (Lange-Maia et al., 2014). Une revue systématique de la littérature datant de 2008 ainsi qu'une méta-analyse datant de 2012 ont montré que ces différents protocoles de mesure de la vitesse de marche n'influençaient pas la vitesse de marche en tant que telle (excepté entre les protocoles de vitesse de marche rapide et usuelle) (Graham et al., 2008 ; Peel et al., 2013).

Il a été montré qu'une vitesse de marche lente chez les personnes âgées était associée à des événements indésirables pour la santé (Abellan Van et al., 2009 ; Cooper et al., 2011b),

tels que les chutes (Quach et al., 2011), l'institutionnalisation (Guralnik et al., 1994), les hospitalisations (Cesari et al., 2005 ; Bouillon et al., 2013 ; Legrand et al., 2014) et le décès (Guralnik et al., 1994 ; Cooper et al., 2010 ; Studenski et al., 2011 ; Legrand et al., 2014), en particulier d'origine cardiovasculaire (Dumurgier et al., 2009). Ainsi, en plus d'apporter une information globale sur la fonction physique du sujet âgé, la vitesse de marche donne de manière plus générale, des informations sur l'état de santé actuel et futur.

La mesure de la vitesse de marche est de plus en plus souvent reconnue comme une mesure utile, aussi bien en clinique que dans le contexte des études épidémiologiques. Elle est remarquablement simple à mesurer, sa reproductibilité est satisfaisante, la consigne de passation est aisément comprise par les participants et l'exécution est rapide (quelques secondes). La mesure de la vitesse de marche a été proposée comme un élément important dans l'évaluation clinique globale du sujet âgé (Studenski, 2009 ; Cesari, 2011) et est même considérée par certains auteurs comme un « signe vital » (Studenski et al., 2003 ; Fritz et al., 2009 ; Middleton et al., 2015) ; la vitesse de marche, tout comme la pression artérielle ou la fréquence cardiaque, apparait comme un indicateur général capable de mesurer la santé physique globale d'une personne et de prédire les évènements futurs.

ii. Déclin physique

De très nombreuses études ont reposé sur une seule mesure de la vitesse de marche, plutôt que sur des mesures répétées permettant d'obtenir une estimation du déclin de la vitesse de marche. Dans l'étude 3C, nous disposons de cinq mesures obtenues sur une période de onze ans. Seulement quelques études disposent de données comparables, telles que les études *Women Health Initiative* (WHI, quatre mesures sur un suivi de six ans) (Gray et al., 2012), *Precipitating Events Project* (huit mesures sur un suivi de douze ans) (Botoseneanu et al., 2013), *Women's Health and Aging Study II* (WHAS II, sept mesures sur onze ans de suivi) (Xue et al., 2010), ou *Health, Aging and Body Composition Study* (six mesures sur huit ans de suivi) (White et al., 2013). Etudier le déclin physique plutôt qu'une seule mesure des performances physiques présente plusieurs avantages. D'une part, la disponibilité de mesures répétées permet de réaliser des analyses qui prennent en compte la temporalité, un aspect important pour apporter des arguments en faveur de la causalité. D'autre part, une évaluation ponctuelle de la vitesse de marche peut être sujette au risque d'erreur de mesure ; une mesure ponctuelle peut par exemple être influencée par la fatigue ou la mauvaise santé le jour de la mesure, ou, au contraire conduire à une surestimation des capacités ; l'erreur de mesure, qui peut par exemple être à l'origine d'un phénomène de régression vers la moyenne, est moins

susceptible d'influencer les analyses réalisées à partir de données répétées. Enfin, les données répétées et l'analyse du changement permettent de distinguer les effets d'une exposition sur l'intercept de ceux sur la pente et permettra ainsi une meilleure compréhension des relations étudiées. Par exemple, il a été montré qu'un plus haut niveau d'éducation était associé à de meilleurs performances physiques mais pas au déclin physique (Elbaz et al., 2013) et à l'inverse, que l'utilisation de statines n'était pas associée à la valeur des performances physiques à un moment donné mais était associée à un plus faible déclin des performances physiques (Dumurgier et al., 2014).

I.2.c. Relation entre les performances physiques et la dépendance

La dépendance et le déclin physique sont donc deux aspects du vieillissement, qu'il soit mesuré de façon subjective (dépendance) ou objective (vitesse de marche). Il a été montré à de nombreuses reprises qu'une vitesse de marche lente était associée au risque de dépendance (Guralnik et al., 1995 ; Ostir et al., 1998 ; Guralnik et al., 2000 ; Shinkai et al., 2000 ; Cesari et al., 2005 ; Onder et al., 2005 ; Rosano et al., 2008 ; den Ouden et al., 2011 ; Seidel et al., 2011 ; Deshpande et al., 2013 ; Cesari et al., 2015 ; Minneci et al., 2015). Cependant, ces études ne disposaient que d'une seule mesure de vitesse de marche.

A l'inverse, l'association entre le déclin de la vitesse de marche et le risque de dépendance a été encore peu étudiée et les résultats de quelques études sont contradictoires (Gill et al., 1997 ; Mendes de Leon et al., 2002 ; McDermott et al., 2011 ; Hirsch et al., 2012). Or, une compréhension plus fine de la relation entre le déclin de la vitesse de marche et le risque de dépendance permettrait d'identifier de manière plus précoce les personnes à risque augmenté de dépendance, permettant ainsi la mise en place d'actions de prévention en amont des premiers signes de dépendance. Par exemple, quelques études se sont intéressées à la relation entre le déclin de la vitesse de marche et le risque de décès et montré, qu'indépendamment de la valeur initiale de vitesse de marche, un déclin plus important au cours du suivi était associé à un risque élevé de décès (Perera et al., 2005 ; Buchman et al., 2007 ; White et al., 2013 ; Sabia et al., 2014a).

I.2.d. Facteurs de risque de dépendance et de la diminution des performances physiques

Comme pour les principaux phénotypes liés au vieillissement, les causes de la dépendance et de mauvaises performances physiques sont multifactorielles. De manière très générale, nous pouvons regrouper leurs facteurs de risque en plusieurs groupes : les facteurs non modifiables, les comorbidités et les facteurs comportementaux.

De nombreux facteurs non modifiables sont associés à un plus grand risque de dépendance et de moins bonnes performances physiques et seront pris en compte dans nos analyses :

- L'âge ; la dépendance augmente fortement avec l'âge, surtout après 70 ans (Chatterji et al., 2015) et les personnes plus âgées ont de moins bonnes performances physiques que les plus jeunes (Cooper et al., 2011a). Le déclin des performances physiques est un processus normal au cours du vieillissement. Il est multifactoriel et résulte de différents mécanismes comme le déclin de la fonction cardiovasculaire ou la sarcopénie. L'avancée en âge s'accompagne d'une modification de la composition corporelle. On constate une augmentation de masse grasse et une diminution de masse maigre (masse osseuse, organes, tissu musculaire). La sarcopénie est à l'origine d'une détérioration générale de l'état physique, se traduisant par une diminution de la force globale et une augmentation du risque de chutes, une incapacité progressive à effectuer des gestes quotidiens et une perte d'autonomie (Lauretani et al., 2003 ; Visser et al., 2005). Cette perte de force globale oblige les personnes âgées à fournir un effort plus important pour marcher, ce qui entraine une augmentation du coût énergétique de la marche. Les personnes âgées compensent alors cette perte d'énergie potentielle en réduisant leur allure de marche au cours du temps (Schrack et al., 2012).
- Le sexe ; les femmes sont plus à risque de dépendance que les hommes. Cela peut être expliqué en partie par le fait que la dépendance est rapportée et que les femmes ont tendance à rapporter une moins bonne santé en général que les hommes (Arber et al., 1993 ; Verbrugge, 1989). Cette différence de genre peut être due au fait que rapporter des douleurs ou des incapacités est socialement moins accepté chez les hommes que chez les femmes ; il est également possible que cela soit expliqué par un seuil de détection des symptômes plus bas pour les femmes que pour les hommes (van Wijk et al., 1997). Enfin, les femmes ont une espérance de vie plus longue et donc une période à risque de dépendance plus longue que les hommes (Wray et al., 2001). Les femmes ont également de moins bonnes performances physiques que les hommes, en partie en raison de leur plus petite taille et faible force (Cooper et al., 2011a).
- Le niveau socio-économique ; comme pour de nombreuses pathologies et l'état de santé en général, les personnes ayant un meilleur niveau d'éducation sont

moins à risque de dépendance et ont de moins bonnes performances physiques (Elbaz et al., 2013). De même, un faible niveau de revenu ou une position socio-économique basse sont associés à un risque plus élevé de dépendance et à de moins bonnes performances physiques (Seeman et al., 1994 ; Avlund et al., 2004 ; Brunner et al., 2009). Ces différences sont expliquées par de multiples facteurs associés au niveau socio-économique, comme le poids ou les comorbidités, mais aussi par l'hypothèse d'une « réserve physique », selon laquelle, comme pour la réserve cognitive, les lésions associées à de mauvaises performances, comme les lésions vasculaires cérébrales, auraient un retentissement moindre chez les personnes plus éduquées (Elbaz et al., 2013).

- La taille ; une petite taille est associée à de moindres performances physiques (Bohannon, 1997).

Le nombre de comorbidités augmente avec l'âge. De nombreuses études ont montré une association entre différentes pathologies et la dépendance (Fried et al., 1999 ; Stuck et al., 1999 ; Peres et al., 2005 ; Tas et al., 2007b ; Taylor et al., 2011 ; Aarts et al., 2012 ; Kim et al., 2013 ; Rosso et al., 2013 ; Carriere et al., 2014 ; Stenholm et al., 2015), de mauvaises performances physiques (Cesari et al., 2006 ; Brown et al., 2013 ; Elbaz et al., 2014) ou le déclin physique (Seeman et al., 1994 ; Miller et al., 2008a ; Rosso et al., 2015). Les principales comorbidités examinées dans ces études sont :

- Les symptômes dépressifs,
- Les traumatismes incluant les chutes et les fractures,
- Les troubles de la vision et de l'audition,
- L'insuffisance respiratoire,
- Les pathologies rhumatismales,
- Les cancers,
- Les maladies cardiovasculaires (pathologie coronarienne, accidents vasculaires cérébraux) et leurs facteurs de risque (diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, hyperhomocystéinémie) en partie en raison de leurs conséquences cérébrales (Dumurgier et al., 2010 ; Soumare et al., 2009).

Il existe également une association de force modérée entre les performances physiques et cognitives. Cependant, la direction de cette association est difficile à établir, certaines études montrant que de moins bonnes performances cognitives sont associées à un déclin

physique plus marqué, tandis que d'autres montrent l'inverse ou que d'autres encore sont en faveur d'un déclin parallèle expliqué par des facteurs commun (Clouston et al., 2013 ; Gale et al., 2014 ; Krall et al., 2014).

Enfin, les facteurs comportementaux incluent les comportements de santé, qui font plus particulièrement l'objet de cette thèse et sont décrits plus en détail dans le paragraphe suivant. Il est également possible d'inclure dans cette catégorie la façon de vivre en famille et en communauté :

- Le statut marital ; il semble que les personnes mariées ont un risque de dépendance plus élevé que les personnes célibataires, particulièrement pour les femmes (Tas et al., 2007a).
- Les activités sociales ; voir ses amis ou sa famille est associé à un moindre risque de dépendance (Agahi et al., 2013a) et se sentir seul est associé à un déclin plus prononcé des performances physiques (Buchman et al., 2010).

I.3. Les comportements de santé

Les comportements de santé sont définis comme les habitudes et activités de la vie quotidienne ayant un impact sur la santé. Dans cette thèse, nous nous intéressons à la consommation d'alcool, au statut tabagique, à l'activité physique et à la consommation de fruits et légumes. L'indice de masse corporelle (IMC) est considéré dans cette thèse comme un indicateur des comportements de santé puisqu'il représente un indicateur de la balance énergétique entre activité physique et alimentation.

A l'instar de la tension artérielle élevée, la pollution atmosphérique et la glycémie élevée, les comportements de santé non favorables représentent des facteurs de risque majeurs pour l'état de santé et la charge mondiale de morbidité (qui quantifie la perte de vie ou d'activité pour cause de décès précoce, de maladie et d'incapacité). Dans les pays d'Europe de l'ouest, le tabac représente le premier facteur de risque de la charge de morbidité ; l'IMC élevé est en troisième position, suivi par la consommation d'alcool et l'inactivité ; la faible consommation de fruits est située en septième position des facteurs de risques les plus importants pour la charge de morbidité (Lim et al., 2012).

I.3.a. Descriptions

i. Consommation d'alcool

La relation entre la consommation d'alcool et l'état de santé a généré une vaste littérature (Corrao et al., 2004 ; Rehm et al., 2010). Une consommation d'alcool excessive a des répercutions sanitaires et sociales néfastes, en raison de ses conséquences en termes de maladies chroniques, de blessures ou d'accidents de la route (OMS, 2015). Les seuils de consommation d'alcool considérés à risque sont les suivants : plus de quatre verres standards (verres d'alcool contenant dix grammes d'alcool pur) par occasion pour l'usage ponctuel et plus de vingt-et-un verres par semaine pour l'usage régulier chez l'homme et quatorze chez la femme (Société Française d'Alcoologie, 2015).

De nombreuses études retrouvent une association en J entre la consommation d'alcool et différents problèmes de santé tels que la maladie coronarienne, le diabète, l'hypertension, les AVC, la démence ou la mortalité (Kloner et al., 2007 ; O'Keefe et al., 2007). Ainsi, la consommation modérée d'alcool ne semble pas néfaste pour la santé alors qu'une forte consommation d'alcool, mais également l'abstinence, sont considérées comme des comportements à risque.

La consommation d'alcool régresse régulièrement en France depuis les années 1950 en raison d'une désaffection pour le vin de table (Beck et al., 2011). En 2012, la consommation quotidienne moyenne d'alcool est d'environ 2,6 verres standards par habitant de 15 ans et plus (OFDT, 2013). En 2014, dans la population française de 18 à 75 ans, 39% déclarent avoir bu de l'alcool au moins une fois par semaine (mais pas quotidiennement) et 10% déclarent en consommer quotidiennement (Beck et al., 2015). Dans cette tranche d'âge, la proportion de consommateurs quotidiens est trois fois plus importante chez les hommes que chez les femmes et augmente fortement avec l'âge pour les deux sexes. Il existe également des différences de prévalence de la consommation quotidienne suivant les professions et catégories sociales, passant d'environ 15% chez les agriculteurs, artisans, commerçants, chefs d'entreprise et inactifs âgés de 18 à 64 ans à environ 5% parmi les professions intermédiaires et employés (Beck et al., 2011).

ii. Tabagisme

Les produits du tabac sont des produits fabriqués entièrement ou partiellement à partir de feuilles de tabac et destinés à être fumés, sucés, chiqués ou prisés. Ils contiennent tous de la nicotine, un agent psychotrope qui entraîne une forte dépendance. Bien que le tabagisme soit l'un des principaux facteurs de risque de maladies chroniques, comme plusieurs

localisations de cancer, les affections pulmonaires et les maladies cardiovasculaires, il reste très répandu partout dans le monde (OMS, 2014b).

En France, le nombre annuel de décès attribués au tabagisme a été estimé à 73 000 (DREES, 2015). Bien que le tabagisme diminue en France, notamment chez les hommes (ce qui contribue d'ailleurs à l'allongement de l'espérance de vie chez les hommes au cours des dernières décennies (Mathers et al., 2015)), la consommation de tabac constitue la première cause de mortalité évitable, loin devant l'alcool. En 2014, en France, 25% des femmes et 33% des hommes âgés de 18-75 ans déclarent fumer quotidiennement. Cette consommation diminue très nettement avec l'âge, passant d'environ 35% chez les 18-25 ans à 10% chez les 65-75 ans (Beck et al., 2015).

iii. Activité physique

L'activité physique est définie comme tout mouvement corporel produit par les muscles qui requiert une dépense d'énergie.

De manière générale, l'activité physique régulière et un temps faible passé à des activités sédentaires sont associés à un risque significativement réduit de maladies chroniques (Samitz et al., 2011 ; Biswas et al., 2015). Les recommandations actuelles préconisent une pratique d'activité physique au moins modérée régulière et la réduction du temps sédentaire. En France, les niveaux d'activité physique, globale ou liée à la pratique habituelle d'un sport, apparaissent insuffisants par rapport aux recommandations. En effet, trois à cinq adultes sur dix ont un niveau d'activité suffisant (DREES, 2015). Le temps passé devant des écrans est quant à lui élevé : la majorité de la population adulte passe plus de trois heures par jour devant un écran, en dehors des temps de travail.

Pour les personnes âgées de 65 ans et plus, l'activité physique englobe notamment les loisirs, les déplacements (par exemple la marche ou le vélo) ou les tâches ménagères dans le contexte quotidien, familial ou communautaire. Les recommandations actuelles de l'OMS quant à l'activité physique chez les personnes âgées en bonne santé sont les suivantes (OMS, 2014a) :

- Au cours de la semaine, au moins 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité modérée (comme le vélo, la peinture, la tapisserie, tondre la pelouse, etc.) ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue (comme courir, faire du tennis, bêcher, etc.), ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue,
- L'activité d'endurance devrait être pratiquée par périodes d'au moins 10 minutes.

- Les personnes âgées peuvent accumuler les 150 minutes d'activité physique recommandées par semaine de différentes manières, en pratiquant plusieurs activités de plus courte durée par exemple.

Les personnes dont l'état de santé ne leur permet pas de parvenir aux recommandations d'activité physique, devraient être aussi actives que leurs capacités et leur état le leur permettent.

iv. Consommation de fruits et légumes

En raison de ses bénéfices démontrés pour la prévention de certaines maladies chroniques (WHO, 2003 ; Wang et al., 2014), une consommation de fruits et légumes suffisante est un objectif prioritaire de santé publique depuis 2001 en France dans le cadre du Programme National Nutrition Santé. Actuellement, les niveaux de consommation observés dans la population française sont insuffisants par rapport aux recommandations (au moins 400 g par jour, soit l'équivalent de 5 portions) puisque seulement 40% des consommations sont conformes à celles-ci. Cette proportion augmente considérablement avec l'âge : pour les hommes, elle passe de 21% chez les 18-29 ans à 66% chez les 55-74 ans et pour les femmes, de 24% à 61% respectivement (Usen, 2007). D'importantes disparités socio-économiques sont néanmoins observées.

v. Indice de masse corporelle

L'IMC permet de mesurer la corpulence d'une personne à partir de son poids et de sa taille. Dans cette thèse, l'IMC n'a pas été considéré comme un comportement de santé en tant que tel et n'a pas été étudié en même temps que les quatre comportements de santé précédemment décrits. En effet, l'IMC est un indicateur de la balance énergétique entre l'activité physique et l'alimentation et est, par conséquent, très corrélé à ces deux comportements de santé ; l'IMC est donc un indicateur des comportements de santé (ou médiateur) qui apparait très utile pour comprendre le rôle des comportements de santé en général.

Les recommandations de l'OMS pour la classification de l'IMC (kg/m²) sont les suivantes : inférieur strictement à 18,5 (maigreur), de 18,5 à 25,0 (poids normal), de 25,0 à 30,0 (surpoids) et 30,0 ou plus (obésité).

De nombreux pays sont confrontés à une épidémie d'obésité (Finucane et al., 2011). En France, avec des niveaux d'obésité plus faibles qu'aux États-Unis ou au Royaume-Uni, la prévalence de l'obésité chez les adultes de 65 ans et plus a quand même augmenté de 11,2%

en 1997 à 18,7% en 2012 ; cette augmentation est plus marquée dans cette classe d'âge que chez les personnes plus jeunes (INSERM / Kantar Health / Roche, 2012).

L'impact d'un IMC élevé en milieu de vie sur les comorbidités liées au vieillissement est de plus en plus étudié. En particulier, il est maintenant bien connu que l'obésité à l'âge adulte est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires, de diabète ou de démence (Beydoun et al., 2008 ; Abdullah et al., 2010 ; Anstey et al., 2011 ; Fan et al., 2013).

Chez les personnes âgées, la prise et la perte de poids sont à interpréter de manière différente que chez les personnes plus jeunes. En effet, une prise de poids modérée n'apparait pas comme un facteur de risque alors que la perte de poids non-intentionnelle est signe de mauvaise santé puisqu'elle est souvent liée à des maladies (Miller et al., 2008b). La perte de poids involontaire est l'un des critères de la fragilité, tout comme la diminution de l'énergie, la sensation de fatigue voire d'épuisement, la diminution de la force de préhension, ou le ralentissement de la marche. La fragilité représente donc un concept de vieillissement en mauvaise santé englobant différents aspects de cette thèse (perte de poids, déclin de la vitesse de marche, dépendance) mais également des aspects plus généraux comme des aspects cognitifs ou sociaux (Rockwood et al., 2000 ; Fried et al., 2001 ; Mitnitski et al., 2001).

I.3.b. Clusters de comportements de santé et relation avec l'état de santé

Les comportements de santé ne sont pas indépendants les uns des autres et il existe des clusters de comportements de santé défavorables (Pronk et al., 2004 ; Poortinga, 2007). Par exemple, les fumeurs ont tendance à consommer plus d'alcool que les non-fumeurs, mais aussi à manger moins de fruits et légumes (Poortinga, 2007). Ainsi, il apparait souhaitable de les prendre en compte simultanément, plutôt que séparément les uns des autres, afin d'éviter un possible biais de confusion ; or il est à noter que de nombreuses études rapportent encore des relations entre un comportement de santé donné et un évènement d'intérêt sans prendre en compte les autres comportements, ce qui complique l'interprétation de leurs résultats. Il est également possible d'étudier le rôle du cumul des comportements de santé défavorables qui reflète mieux le comportement d'un individu dans sa globalité ; cette approche permet également de délivrer des messages de santé publique relativement simples.

Ainsi, des recherches antérieures ont montré que la combinaison de comportements de santé non sains (inactivité physique, mauvaise alimentation, tabagisme, abstinence à l'alcool ou consommation au-delà des limites recommandées) avait un effet défavorable sur l'état de santé. Le risque d'obésité (Harrington et al., 2010) ou de prise de poids (May et al., 2012), de dépression (Harrington et al., 2010 ; Velten et al., 2014), de fractures (Khatib et al., 2014), de

diabète (Ford et al., 2009), de cancer (Ford et al., 2009 ; Sasazuki et al., 2012), de mauvaises performances cognitives (Sabia et al., 2009 ; Kesse-Guyot et al., 2014), d'accident vasculaire cérébral (Chiuve et al., 2008 ; Ford et al., 2009 ; Larsson et al., 2015), de maladies cardiovasculaires (King et al., 2007 ; Carlsson et al., 2013), de mort subite d'origine cardiaque (Chiuve et al., 2011), et de mortalité (Knoops et al., 2004 ; Khaw et al., 2008 ; van Dam et al., 2008 ; Kvaavik et al., 2010 ; Hamer et al., 2011 ; van den Brandt, 2011 ; Loef et al., 2012 ; Shaw et al., 2012 ; Carlsson et al., 2013) augmente avec le nombre de comportements de santé non sains.

I.3.c. Trajectoires de comportements de santé

Les comportements de santé ne sont pas statiques tout au long de la vie. Les personnes modifient leurs comportements de santé au gré de l'âge, des événements de la vie ou encore de leurs envies. A la suite d'une maladie grave par exemple, les personnes peuvent avoir tendance, si leur état de santé le permet, à améliorer leurs comportements de santé, par exemple en arrêtant de fumer ou en augmentant leur niveau d'activité physique.

Cependant, les modifications des comportements ne sont pas forcément faciles, particulièrement chez les personnes âgées pour qui il est particulièrement difficile de modifier des habitudes (Buck et al., 2012). Un essai d'intervention a comparé le changement des comportements de santé dans deux groupes de personnes âgées de plus de 65 ans chez qui le médecin généraliste donnait des informations habituelles sur les comportements (groupe contrôle) ou encourageait très fortement les patients à les améliorer (groupe d'intervention). Après 18 mois d'intervention, seule l'alimentation saine était meilleure dans le groupe d'intervention par rapport au groupe contrôle, alors qu'aucune différence n'était retrouvée pour la consommation d'alcool et de tabac et l'activité physique (Vrdoljak et al., 2014).

Tandis que de nombreuses études se sont intéressées à la relation entre les comportements de santé mesurés à une occasion et l'état de santé, peu d'études se sont intéressées au rôle des trajectoires des comportements. Or, il est possible que l'amélioration ou la détérioration des comportements de santé au cours de la vie puisse avoir des conséquences sur le risque de certaines pathologies. Il nous semble intéressant d'examiner plus particulièrement le groupe des personnes dont les trajectoires montrent une amélioration des comportements, car cela permettrait peut-être d'évaluer si l'amélioration des comportements pourrait avoir un effet favorable. Ainsi, les trajectoires de comportements de santé donneront plus d'indications sur les associations avec des évènements de santé par rapport à une seule mesure des comportements de santé.

I.4. Comportements de santé, dépendance et déclin physique

La dépendance et le déclin des performances physiques sont deux aspects clés du vieillissement. Compte tenu de leur impact majeur pour les personnes âgées, il apparait important de mieux comprendre le rôle de facteurs de risques modifiables afin d'essayer d'identifier des populations à risque et de mettre en place des mesures préventives. Les comportements de santé défavorables jouent un rôle majeur dans l'état de santé des populations et la charge de morbidité au niveau mondial. Puisqu'ils sont potentiellement modifiables, il apparait intéressant de comprendre leur relation avec le déclin fonctionnel.

De nombreuses études se sont intéressées à la relation entre un comportement de santé et le risque de dépendance. En particulier, un faible niveau d'activité physique (Wang et al., 2002 ; Brach et al., 2003 ; Boyle et al., 2007 ; Landi et al., 2007 ; Liao et al., 2011 ; Palmer et al., 2012 ; Shah et al., 2012 ; Cawthon et al., 2013 ; Tak et al., 2013 ; D'Orsi et al., 2014 ; Dunlop et al., 2014), une alimentation déséquilibrée (Houston et al., 2005 ; Vercambre et al., 2009 ; Feart et al., 2011 ; Inzitari et al., 2011 ; Tomata et al., 2014 ; Reinders et al., 2015), le tabagisme (Ostbye et al., 2002 ; Schmitz et al., 2003 ; Liao et al., 2011 ; Agahi et al., 2013 ; D'Orsi et al., 2014 ; Van Oyen et al., 2014), l'abstinence pour l'alcool (Wang et al., 2002 ; Karlamangla et al., 2009 ; Maraldi et al., 2009 ; Liao et al., 2011 ; Hu et al., 2015) et la consommation excessive d'alcool (Liao et al., 2011) sont associés à une augmentation du risque de dépendance chez les personnes âgées.

D'autres études, moins nombreuses, se sont également intéressées à la relation entre les comportements de santé et les performances physiques et ont montré qu'un niveau faible d'activité physique (Wang et al., 2002 ; Patel et al., 2006 ; Cooper et al., 2011c ; Boyer et al., 2012 ; Chang et al., 2013 ; Semanik et al., 2015), une alimentation déséquilibrée (Shahar et al., 2012 ; Talegawkar et al., 2012), le tabagisme et l'abstinence pour l'alcool (Wang et al., 2002) sont associés à de moins bonnes performances physiques chez les personnes âgées. De plus, l'inactivité physique (Palmer et al., 2012), l'alimentation déséquilibrée (Abbatecola et al., 2009 ; Milaneschi et al., 2011) et le tabagisme (Forrest et al., 2006) sont également associés au déclin des performances physiques.

Toutes ces études s'intéressent à un seul comportement de santé et ne prennent pas en compte leur cumul ; seules quelques études ayant examiné l'association entre la combinaison des comportements de santé défavorables et la dépendance (Vita et al., 1998 ; Koster et al., 2007 ; Liao et al., 2011) ont montré que le risque de dépendance augmente progressivement avec le nombre de comportements de santé défavorables. Deux études se sont intéressées à la relation entre les comportements de santé combinés et les performances physiques (Robinson

et al., 2013 ; Sabia et al., 2014b). Les deux études ont montré qu'un plus grand nombre de comportements de santé défavorables était associé à une vitesse de marche plus lente.

I.5. Objectifs

Le cadre de recherche de cette thèse s'articule autour de la compréhension de facteurs de risque potentiellement modifiables du fonctionnement physique et de la dépendance chez des personnes âgées. Cette thèse comporte deux objectifs principaux, abordés dans l'étude des Trois Cités (3C) et Whitehall II.

Objectif 1 : La mesure d'intérêt principale dans cette thèse est le fonctionnement physique, mesuré de façon objective par la vitesse de marche. Cependant, dans les études de cohortes utilisées, la vitesse de marche n'est pas mesurée à tous les suivis sur toute la population. Il a donc été décidé d'utiliser également la dépendance, pouvant résulter d'incapacités physiques, comme mesure d'intérêt. C'est pourquoi, dans une première étape de la thèse, j'ai souhaité étudier en détail la relation entre la vitesse de marche et la dépendance (3C) ; plus précisément, je me suis intéressée à la relation entre le déclin de la vitesse de marche et le risque de dépendance, afin de répondre à la question : les personnes dont la vitesse de marche décline plus vite ont-elles un risque plus élevé de dépendance, indépendamment de leur vitesse de marche initiale ?

Objectif 2 : La dépendance et le déclin des performances physique peuvent être influencés par de nombreux facteurs. Le second objectif de cette thèse s'attache à étudier plus particulièrement l'influence des comportements de santé modifiables (consommation d'alcool, statut tabagique, consommation de fruits et légumes, activité physique) sur le risque de dépendance et les performances physiques chez les sujets âgés, selon trois sous-objectifs :

- Objectif 2a : relation entre les comportements de santé, chaque comportement examiné séparément et en combinaison avec les autres, mesurés une seule fois, et le risque de dépendance chez des personnes âgées au cours d'un suivi de onze ans (3C).
- Objectif 2b : relation entre les trajectoires de comportements de santé au cours de la vie adulte et le risque de dépendance à un âge plus avancé (Whitehall II).
- Objectif 2c : les résultats issus des analyses précédentes m'ont permis de constater que l'IMC jouait un rôle important dans l'association entre les comportements de santé et le risque de dépendance, ce qui m'a conduit à étudier l'association de l'IMC et du changement d'IMC avec le déclin des performances physiques et la dépendance (3C).

La Figure 2 illustre schématiquement nos hypothèses de travail et les différents objectifs associés.

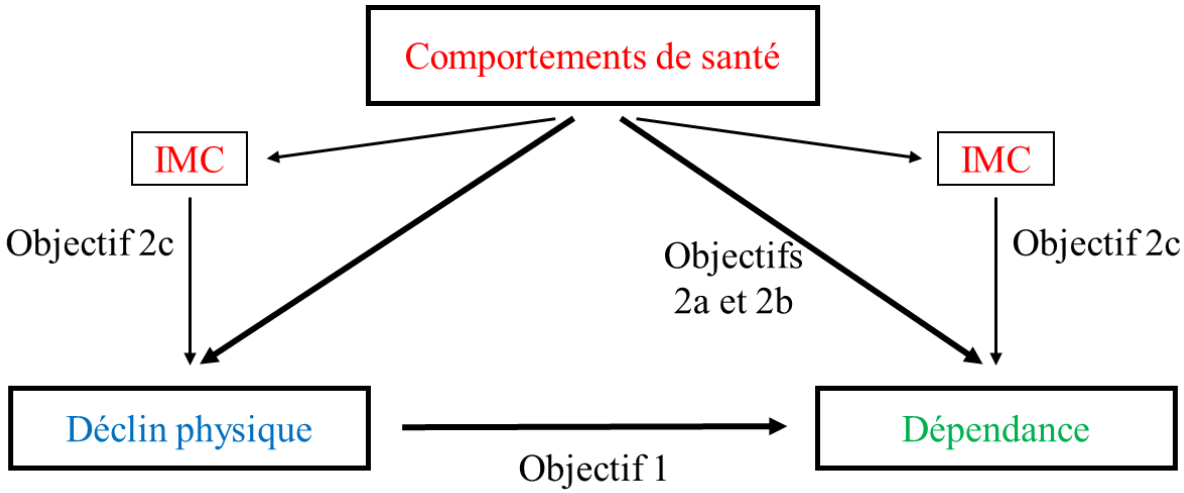


Figure 2. Représentation schématique des hypothèses de travail et principaux objectifs

Ce manuscrit comporte cinq chapitres. A la suite de ce premier chapitre introductif, le second a pour objectif de décrire les études de cohortes sur lesquelles repose ce travail de thèse (3C, Whitehall II). Le chapitre III est consacré à l'étude de la relation entre le déclin des performances physiques et la dépendance. Le chapitre IV s'intéresse à la relation entre les comportements de santé d'une part et la dépendance et le déclin physique d'autre part ; cette partie est divisée en trois sous-parties pour chacune des trois études portant sur ce sujet. Enfin, nous proposons une discussion générale du travail.

Chapitre II – Populations d'étude

II.1. 3C-Dijon

II.1.a. Les objectifs de l'étude

L'étude 3C est une étude de cohorte se déroulant dans trois villes françaises (Bordeaux, Dijon et Montpellier) dont le but est d'estimer le risque de démence et d'altération cognitive attribuable aux facteurs de risque vasculaire (The 3C study Group., 2003). A Dijon, une sous-étude spécifique portant sur les performances physiques a été mise en place.

II.1.b. La population d'étude

La cohorte 3C est constituée de 9 809 personnes âgées de 65 ans et plus au début de l'étude. Le recrutement des participants s'est déroulé entre 1999 et 2001. La taille de la cohorte a été calculée pour que le nombre d'événements cognitifs (démence) ou cérébrovasculaires (accidents vasculaires cérébraux, AVC) attendus en quatre ans confère une puissance suffisante pour détecter des augmentations de risque modérées.

Une lettre était adressée à chaque sujet éligible l'invitant à participer à l'étude. En cas de non réponse, les sujets étaient contactés par téléphone ; 24% des personnes éligibles n'ont pas pu être contactées. Parmi les personnes contactées, le taux de participation a été de 37%.

Une partie des travaux effectués dans le cadre de ce travail de thèse repose sur les données de la cohorte dijonnaise de 3C. Nous présenterons donc les détails du recrutement pour cette ville mais le principe général reste le même pour Bordeaux et Montpellier.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- vivre à Dijon intra-muros (quel que soit le quartier) et être inscrit sur les listes électorales,
- avoir 65 ans ou plus entre mars 1999 et mars 2001 (examen d'inclusion ou T0),
- ne pas être institutionnalisé.

Au total, 4 931 sujets volontaires, âgés de 65 ans ou plus, ont été inclus dans la cohorte Dijonnaise. Les participants de 3C-Dijon ont été suivis pendant onze ans avec des examens environ tous les deux ans, c'est à dire après deux (S1 – 2001-2002), quatre (S2 – 2003-2004), sept (S4 – 2006-2007), neuf (S5 – 2008-2009) et onze ans de suivi (S6 – 2010-2012). Le suivi 3 (S3 – 2005-2006) a uniquement consisté en la passation d'un auto-questionnaire envoyé au domicile. Les personnes institutionnalisées au cours du suivi continuaient à être suivies autant que possible.

A titre indicatif, 2 104 sujets ont été inclus à Bordeaux et 2 259 à Montpellier.

Le protocole de l'étude a été soumis au Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de l'hôpital du Kremlin Bicêtre ; son promoteur était l'INSERM. Chaque participant de l'étude a signé un formulaire de consentement et était libre de refuser une partie spécifique de l'examen d'étude (par exemple, IRM ou prélèvement biologique).

II.1.c. Le recueil des données

A l'inclusion, après un entretien à domicile avec un psychologue pour la passation d'un questionnaire, les sujets âgés de 85 ans et moins se rendaient au centre d'examen. Cette stratégie a été conservée au cours de suivi ; néanmoins, si un participant âgé de moins de 85 ans préférait que l'examen ait lieu au domicile, cette possibilité était proposée. A chaque phase du suivi, un questionnaire standardisé permettait de collecter diverses informations. Des tests cognitifs et physiques ainsi qu'un dosage des paramètres biologiques ont été effectués. Voici la description des variables utilisées pour ce travail de thèse.

i. La dépendance

Trois domaines de dépendance ont été évalués à l'inclusion ainsi qu'aux suivis 1, 2, 4, 5 et 6 : la mobilité, les activités instrumentales de la vie courante (*instrumental activities of daily living* - IADL) et les activités de la vie courante (*activities of daily living* - ADL). La mobilité a été mesurée grâce à l'échelle de Rosow et Breslau qui évalue la capacité des participants à faire un travail domestique important, à marcher entre 500 et 1000 mètres et à monter un escalier (Rosow et al., 1966). L'échelle de Lawton-Brody a été utilisée pour mesurer les IADL (Lawton et al., 1969) ; elle évalue la capacité des participants à utiliser un téléphone, faire les courses, utiliser un moyen de transport, gérer la prise de médicaments et le budget et, pour les femmes, à préparer le repas, entretenir la maison et faire la lessive. Les ADL ont été recueillies à l'aide de l'échelle de Katz qui évalue si les participants ont besoin d'aide pour la toilette, l'habillage, aller aux WC, entrer et sortir du lit et s'alimenter (Katz et al., 1963). Ces échelles sont décrites en détail dans l'Annexe A1. Pour chacun de ces trois domaines, les participants sont considérés dépendants s'ils ne peuvent pas effectuer au moins une activité sans aide.

Un indicateur hiérarchisé de dépendance a été construit à partir des résultats de ces trois mesures de dépendance selon la hiérarchie suivante (Barberger-Gateau et al., 2000) :

- 0 : indépendant pour les trois domaines (autonome),
- 1 : dépendant seulement pour la mobilité (dépendant léger),

- 2 : dépendant pour la mobilité et les IADL mais pas pour les ADL (dépendant modéré),
- 3 : dépendant pour les trois domaines (dépendant sévère).

Ce score de dépendance suit une hiérarchie quasiment parfaite dans la cohorte PAQUID où l'échelle a été validée. A l'inclusion de cette étude, 99,3% des participants suivaient correctement cette hiérarchie (Barberger-Gateau et al., 2000). Dans 3C-Dijon, 67 (1,4%) participants ne suivent pas la hiérarchie à l'inclusion ; parmi eux, 56 (1,2%) étaient dépendants pour les IADL mais pas pour la mobilité et 11 (0,2%) étaient dépendants pour les ADL mais pas pour les IADL. Tous les sujets ne suivant pas la hiérarchie sont exclus des analyses.

ii. La vitesse de marche

La vitesse de marche (en cm par seconde) a été mesurée chez les participants âgés de 65 à 85 ans et calculée à partir de la mesure du temps nécessaire pour parcourir une distance de six mètres grâce à des cellules photoélectriques connectées à un chronomètre. Les participants devaient marcher dans un couloir « à un rythme normal » puis « le plus vite possible mais sans courir ». Avant de réaliser la mesure, deux essais étaient autorisés afin de s'assurer de la bonne compréhension de la consigne. Les cellules photoélectriques étaient installées de part et d'autre du couloir (à six mètres de distance). Le chronomètre se déclenchait au passage du participant devant la première cellule photoélectrique, puis s'arrêtait lorsque le participant passait devant la deuxième cellule photoélectrique. Les participants commençaient à marcher trois mètres avant le début du parcours et s'arrêtaient après la fin du parcours afin que la mesure n'inclue ni le temps nécessaire au démarrage (phase d'accélération), ni le temps de décélération.

Cette variable a été mesurée chez les sujets de 85 ans ou moins qui s'étaient rendus au centre d'examen à l'inclusion (T0), à S2 (uniquement chez les personnes ayant eu une IRM cérébrale à l'inclusion), à S4, à S5 et à S6. A S6, la vitesse de marche a également été mesurée au domicile des sujets de moins de 85 ans grâce à des cellules photoélectriques portatives (*Racetime2 kit light radio, MicroGate®*), en utilisant le même protocole qu'au centre d'examen. La vitesse de marche a été mesurée à la maison sur une distance de six mètres dans la plupart des cas (85%) et sur des plus petites distances (3,5-5,9 mètres) lorsqu'il n'y avait pas assez de place dans le logement.

Ce dispositif permet une bonne reproductibilité de la mesure de vitesse de marche et de limiter l'erreur de mesure (Dumurgier et al., 2010). La reproductibilité à court-terme a été

évaluée en utilisant deux mesures à cinq minutes d'intervalle dans un échantillon aléatoire de 51 participants dont la moyenne d'âge est de 80,1 ans (écart-type (ET) =3,4). Les coefficients de corrélation intraclasses sont de 0,84 (erreur-type =0,02) pour la vitesse de marche usuelle et de 0,92 (erreur-type =0,02) pour la vitesse de marche rapide.

Dans ce travail de thèse, nous avons favorisé la vitesse de marche rapide par rapport à la vitesse de marche usuelle pour différentes raisons. Tout d'abord, la reproductibilité à court-terme est meilleure pour la vitesse de marche rapide que pour la vitesse de marche usuelle, ce qui reflète le fait que lorsque l'on demande à quelqu'un de marcher aussi vite qu'il peut, il a plus de chance d'être plus cohérent que lorsqu'on lui demande de marcher à un rythme « normal ». De plus, le déclin de la vitesse de marche usuelle au cours du temps est moins prononcé que celui de la vitesse de marche rapide (-0,76 cm/s *vs.* -2,04 cm/s par an), ce qui est en accord avec d'autres études (Bohannon, 1997 ; Ko et al., 2012). Enfin, l'hétérogénéité de la pente de vitesse de marche entre les participants est plus faible pour la vitesse de marche usuelle que pour la vitesse de marche rapide (variance de la pente aléatoire, 1,20 (erreur-type =0,14) *vs.* 2,56 (erreur-type =0,24)). Dans la suite de cette thèse, le terme « vitesse de marche » fera donc référence à la vitesse de marche rapide, sauf en cas de précision contraire.

iii. Les comportements de santé

Les comportements de santé suivants ont été recueillis par questionnaire à l'inclusion :

- **La consommation d'alcool** a été mesurée à partir de questions sur le nombre de verres consommés par semaine et par jour. Il est également demandé si le participant a toujours été non-buveur ou pas. Nous avons catégorisé la consommation d'alcool en quatre classes : non-buveurs, ex-buveurs, buveurs modérés (de un à vingt-et-un verres par semaine pour les hommes et de un à quatorze verres par semaine pour les femmes) et gros buveurs (plus de vingt-et-un et quatorze verres pour les hommes et les femmes respectivement) (Andrews et al., 1999).
- **Le statut tabagique** a été défini à partir de questions sur la consommation de tabac au cours de différentes périodes de la vie et sur les âges auxquels les participants ont commencé et arrêté de fumer. Grâce à ces données, nous avons catégorisé le statut tabagique en quatre classes : non-fumeurs, anciens fumeurs de longue date (ayant arrêté depuis plus de quinze ans avant l'inclusion dans l'étude), anciens fumeurs depuis peu (ayant arrêté depuis moins de quinze ans avant l'inclusion) et fumeurs actuels. Le seuil de quinze ans permet de faire une distinction entre les personnes ayant arrêté de fumer au cours de leur vie adulte et ceux ayant arrêté plus tard, donc

plus près de l'inclusion dans l'étude, quand l'arrêt du tabac a plus de risque d'être dû à des problèmes de santé (Knoops et al., 2004 ; Koster et al., 2007).

- **L'activité physique** a été mesurée grâce à deux questions portant sur le temps passé par jour (moins d'une heure, une à deux heures, plus de deux heures) à faire une promenade et la fréquence (jamais ou presque, de temps en temps -une à trois fois par mois-, régulièrement -environ une fois par semaine-, souvent -au moins deux fois par semaine-) des activités sportives (randonnée, gymnastique, natation, etc.). Nous avons catégorisé l'activité physique en trois classes : activité physique élevée (marcher plus d'une heure par jour et faire de l'exercice plus d'une fois par semaine), activité physique basse (marcher moins d'une heure par jour et faire de l'exercice moins d'une fois par semaine) et activité physique intermédiaire (dans tous les autres cas).
- **La fréquence de consommation de fruits et légumes** a été mesurée par des questions sur la fréquence habituelle de consommation de fruits crus, légumes crus et fruits ou légumes cuits, dont l'échelle des réponses allait de « jamais » à « au moins une fois par jour ». Nous avons catégorisé la fréquence de consommation de fruits ou légumes en trois classes : au moins une fois par jour, quatre à six fois par semaine et moins de quatre fois par semaine.

Chaque comportement de santé a été dichotomisé en comportement de santé sain et défavorable sur la base de la littérature existante. Ainsi, les comportements de santé défavorables sont les suivants :

- Non-buveurs, ex-buveurs ou gros buveurs,
- Anciens fumeurs récents ou fumeurs actuels,
- Activité physique intermédiaire ou basse,
- Consommation de fruits et légumes moins d'une fois par jour.

iv. L'indice de masse corporelle

Le poids a été mesuré durant l'examen clinique ou déclaré par les participants par auto-questionnaire à tous les suivis. La taille a été mesurée ou déclarée à l'inclusion et mesurée à nouveau à S4. La taille à S4 n'étant que mesurée et non déclarée, 33% des données sont manquantes. Nous avons donc construit un modèle linéaire mixte pour prédire la taille à S4 chez les personnes chez qui la taille n'a pas été mesurée. L'intercept et le temps sont considérés comme effets aléatoires et le modèle est ajusté sur l'âge à l'inclusion et le sexe ainsi que leurs interactions avec le temps.

Lorsque la taille et le poids sont à la fois mesurés et déclarés, nous avons privilégié la variable mesurée. Nous avons calculé l'IMC selon la formule Poids (kg) / Taille² (m) à chaque suivi (en utilisant la taille à T0 pour l'IMC à T0, S1 et S2, et la taille à S4 pour l'IMC à S4, S5 et S6). L'IMC était manquant pour quelques sujets à certains suivis (0,9% des mesures) ; plutôt que d'exclure ces sujets dans nos analyses, nous avons décidé de prédire ces valeurs à partir d'un modèle linéaire mixte où l'intercept et le temps sont considérés comme effets aléatoires. Le modèle est ajusté sur l'âge à l'inclusion, le sexe, les interactions du temps avec l'âge et le sexe et inclut une variable indicatrice permettant de distinguer les variables de taille et poids mesurées ou déclarées. L'IMC a donc été soit mesuré lors de l'examen clinique (51,3% des mesures totales), soit déclaré dans l'auto-questionnaire (47,8% des mesures totales), soit estimé pour les participants avec des valeurs manquantes (0,9% des mesures totales) (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques de l'IMC à chaque suivi

Suivi	Moyenne d'IMC (ET)	% mesurés	% déclarés	% estimés
T0	25,6 (4,1)	89,2	10,1	0,7
S1	25,6 (4,0)	11,3	87,6	1,2
S2	25,5 (4,0)	0,0	99,1	0,9
S4	26,0 (4,2)	67,1	32,0	0,9
S5	26,2 (4,2)	91,1	8,5	0,4
S6	25,9 (4,1)	81,5	17,6	0,9

L'IMC a été classé selon les recommandations de l'OMS : inférieur strictement à 25 (poids normal), de 25 à 30 (surpoids) et 30 ou plus (obésité). Comme très peu de sujets (117 sujets à l'inclusion, 2,4%) sont maigres (IMC<18,5), nous les avons regroupés avec ceux dont le poids est normal. Des analyses de sensibilité ont été effectuées au cours du travail sur l'IMC pour vérifier que cette décision n'affectait pas les résultats (§ IV.3.d.v).

v. Les variables d'ajustement

Le choix des variables d'ajustement a été fait *a priori* sur la base de revues de la littérature concernant les facteurs de risques et les pathologies associées aux comportements de santé, à la dépendance et aux performances physiques (§ I.2.d).

Certaines variables ont été mesurées (ou utilisées) uniquement à l'inclusion telles que les caractéristiques socio-démographiques, comme l'âge, le sexe, le niveau d'éducation (aucune étude ou niveau certificat d'études primaires, niveau CAP/BEP/BEPC, niveau

baccalauréat ou études supérieures), et le statut marital (marié, divorcé ou séparé ou veuf, célibataire). Les autres variables d'ajustement ont été mesurées à chaque suivi :

- Le fonctionnement cognitif a été évalué grâce à différents tests dont un test de fonctionnement cognitif global, le *Mini Mental State Examination* (MMSE) ; des scores plus élevés correspondent à une meilleure fonction.
- La démence a été dépistée à l'aide du MMSE et du Set Test d'Isaacs en fonction de seuils dépendants du niveau d'études. Ces seuils avaient précédemment été validés dans l'étude PAQUID (Commenges et al., 1992). Les sujets dépistés positifs (ayant un score inférieur au seuil prédéterminé) étaient alors examinés par un médecin, pour confirmer ou non le diagnostic et, le cas échéant, décrire les caractéristiques cliniques. Le diagnostic et la classification de la démence étaient faits selon les critères du DSM-IV (Knopman et al., 2001). Les dossiers de ces sujets étaient ensuite discutés et validés par un comité indépendant d'experts.
- Les symptômes dépressifs ont été mesurés par l'échelle *Centre for Epidemiologic Studies Depression* (CES-D) ; les scores ≥16 correspondent à des symptômes dépressifs élevés (Fuhrer et al., 1989). L'utilisation de médicaments psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques, benzodiazépines, hypnotiques) a également été rapportée.
- Les traumatismes incluent des antécédents de fractures au cours des deux dernières années précédant la visite et de chutes récurrentes (au moins deux chutes) dans les derniers mois.
- Les maladies chroniques incluent le diabète et la maladie de Parkinson, ainsi que les troubles de la vision (difficulté à reconnaître les visages familiers à une distance de quatre mètres ou moins, avec ou sans lunettes), les troubles de l'audition (difficulté à entendre ce qui se dit dans une conversation, même quand il n'y a qu'une seule personne qui parle fort), la dyspnée (être essoufflé pour des efforts mineurs, pour les activités de la vie courante ou au repos, classification *New York Heart Association*), l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) pour des douleurs articulaires, les antécédents de cancer et la mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou pour arthrose.
- Les maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque incluent les antécédents d'AVC, de maladie coronarienne, et d'artérite des membres inférieurs ainsi que l'hypertension (pression artérielle systolique ≥140 mm Hg ou pression artérielle diastolique ≥90 mm Hg ou traitement antihypertenseur) et la prise d'hypolipidémiants

(hypercholestérolémie). Les AVC et les maladies coronariennes ont été validés par un comité d'experts mis en place par l'étude afin de vérifier ces événements grâce aux dossiers médicaux (Blachier et al., 2012).

- Au cours du suivi, des informations sur le statut vital de l'ensemble des sujets de la cohorte ont été collectées et une recherche des causes de décès auprès du médecin traitant et des hôpitaux a été réalisée.

II.1.d. Caractéristiques de la population

i. Caractéristiques à l'inclusion

Le Tableau 2 présente les caractéristiques à l'inclusion des participants de la cohorte 3C-Dijon. Elle est composée de 4 931 sujets dont 62% sont des femmes et dont l'âge moyen est de 74,6 ans (de 65 à 100 ans). Un tiers des sujets ont un niveau d'études au moins égal au baccalauréat ; les hommes sont, à l'inclusion, en grande majorité mariés (80,4%) alors que près de la moitié des femmes sont veuves (38,6%), divorcées ou séparées (7,7%).

La moitié des participants ont une activité physique intermédiaire et un tiers consomment des fruits et légumes au moins une fois par jour. La très grande majorité des femmes (82%) n'ont jamais fumé contre seulement un tiers des hommes (29%). Deux tiers des sujets ont une consommation d'alcool modérée ; 28% des femmes contre 7% des hommes disent n'avoir jamais bu d'alcool alors que 26% des hommes contre 8% des femmes sont des gros buveurs. La moitié des sujets ont un poids normal et 14% sont obèses.

La moitié des participants sont autonomes à l'inclusion et seulement 1% des sujets sont dépendants pour les trois domaines de dépendance (dépendants sévères), ce qui nous a conduit à regrouper cette catégorie avec la catégorie des sujets dépendants modérés. Ainsi, dans la suite de la thèse, nous considérerons un participant dépendant comme étant dépendant modéré ou sévère (n=488, 10,3% à l'inclusion) et nous comparerons cette catégorie aux sujets autonomes ou dépendants légers (n=4 264, 89,7% à l'inclusion). Les femmes ont un niveau plus élevé de dépendance que les hommes.

Enfin, la vitesse de marche est de 153 cm/s et elle est plus rapide chez les hommes que chez les femmes.

Tableau 2. Caractéristiques générales de la cohorte 3C-Dijon à l'inclusion

Caractéristiques	Total	Hommes	Femmes
N (%)	4 931	1 888 (38,3)	3 043 (61,7)
Age	74,6 (5,7)	74,5 (5,8)	74,7 (5,7)
Statut marital			
Marié	2 815 (57,1)	1 516 (80,4)	1 299 (42,7)
Divorcé, séparé ou veuf	1 702 (34,6)	295 (15,6)	1 407 (46,3)
Célibataire	409 (8,3)	75 (4,0)	334 (11,0)
Education			
Aucune étude ou certificat d'études primaires	1 724 (35,0)	589 (31,2)	1 135 (37,3)
CAP/BEP/BEPC	1 591 (32,3)	524 (27,8)	1 067 (35,1)
Baccalauréat / études supérieures	1 612 (32,7)	774 (41,0)	838 (27,6)
Activité physique			
Élevée	1 053 (22,8)	418 (23,4)	635 (22,4)
Intermédiaire	2 349 (50,8)	894 (50,0)	1 455 (51,3)
Faible	1 220 (26,4)	476 (26,6)	744 (26,3)
Consommation de fruits et légumes			
Au moins une fois par jour	1 568 (31,9)	499 (26,5)	1 069 (35,2)
Quatre à six fois par semaine	1 810 (36,8)	751 (39,9)	1 059 (34,8)
Moins de quatre fois par semaine	1 543 (31,4)	632 (33,6)	911 (30,0)
Statut tabagique			
Non-fumeur	3 040 (61,8)	543 (28,8)	2 497 (82,2)
Anciens fumeurs de longue date	1 281 (26,0)	966 (51,3)	315 (10,4)
Anciens fumeurs récents	347 (7,0)	232 (12,3)	115 (3,8)
Fumeur actuel	254 (5,2)	143 (7,6)	111 (3,7)
Consommation d'alcool			
Non-buveur	962 (19,9)	127 (6,8)	835 (28,0)
Ancien buveur	120 (2,5)	43 (2,3)	77 (2,6)
Buveur léger à modéré	3 032 (62,6)	1 210 (65,1)	1 822 (61,0)
Gros buveur	729 (15,1)	478 (25,7)	251 (8,4)
Indice de masse corporelle			
Poids normal	2 332 (47,6)	743 (39,5)	1 589 (52,7)
Surpoids	1 895 (38,7)	887 (47,1)	1 008 (33,5)
Obèse	669 (13,7)	253 (13,4)	416 (13,8)
Indicateur hiérarchisé de dépendance			
Autonome	2 292 (48,2)	1 055 (58,4)	1 237 (42,0)
Dépendant léger	1 972 (41,5)	616 (34,1)	1 356 (46,1)
Dépendant modéré	446 (9,4)	123 (6,8)	323 (11,0)
Dépendant sévère	42 (0,9)	14 (0,8)	28 (1,0)
Vitesse de marche rapide (cm/s)	152,6 (30,9)	167,3 (30,6)	143,4 (27,4)

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (écart-type), les proportions par leurs effectifs (pourcentage).

ii. Suivi de la population

La Figure 3 présente les différentes étapes du suivi de 3C-Dijon depuis le premier recueil de données avec les effectifs, l'âge moyen et les variables utilisées dans ce travail de thèse à chaque phase (les comportements de santé (CS), l'IMC, la dépendance (Dép) et la vitesse de marche (VM)). Le nombre de décès et de non-réponses entre chaque visite sont également rapportés. Parmi les 4 931 participants recrutés à l'inclusion, 1 645 (33,4%) sont encore présents au suivi 6. Les autres participants sont soit décédés (n=1 426, 28,9%), soit perdus de vue au cours des suivis (n=1 860, 37,7%). Le suivi total est de onze ans et le suivi moyen de 6,8 ans (ET=3,9).

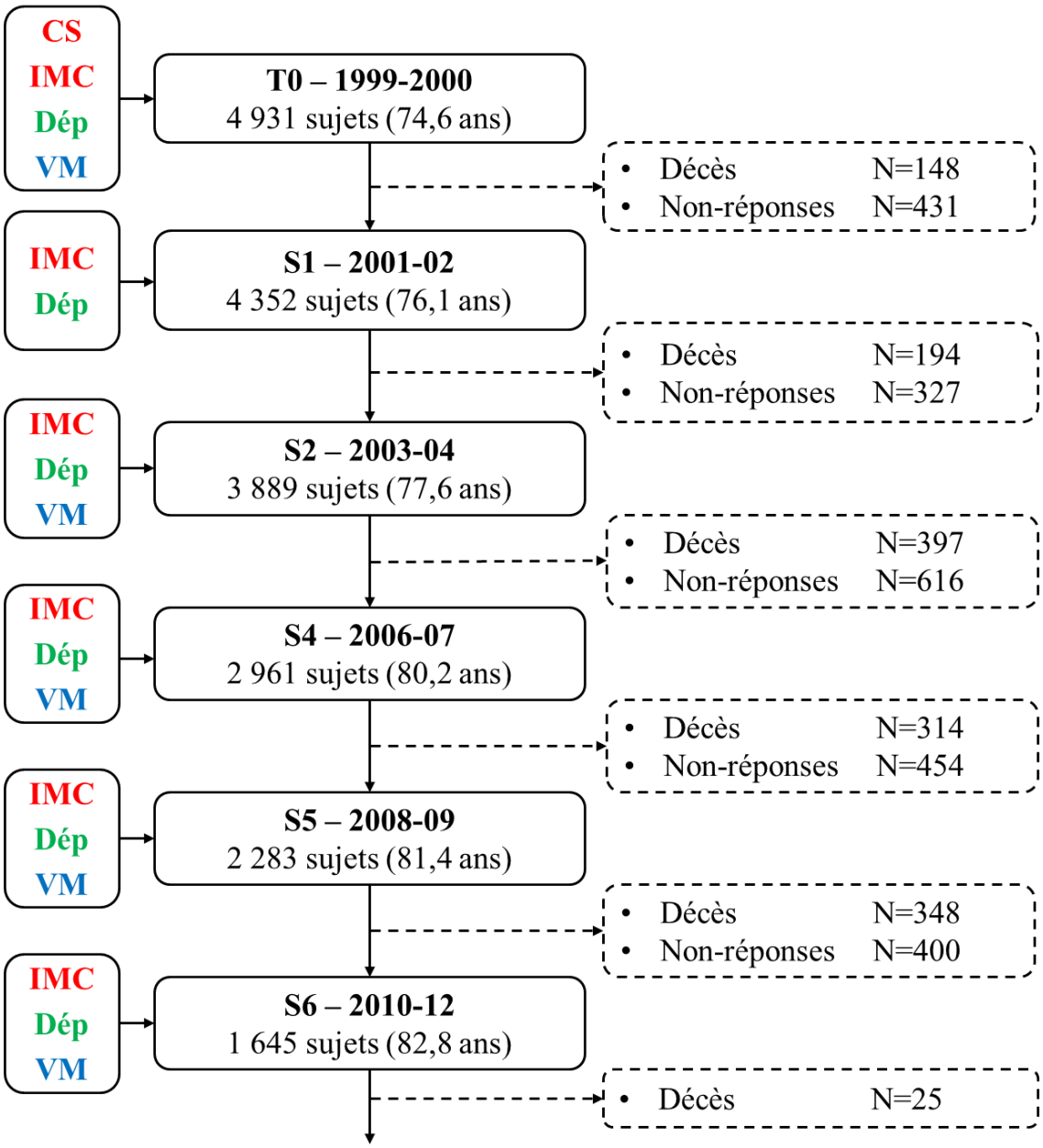


Figure 3. Evolution du suivi des participants de la cohorte 3C-Dijon

II.2. Whitehall II

II.2.a. Les objectifs de l'étude

L'étude Whitehall II est une étude de cohorte professionnelle prospective se déroulant à Londres dont l'objectif initial était d'étudier les causes des inégalités sociales de santé au cours de la vie professionnelle.

II.2.b. La population d'étude

La cohorte Whitehall II a été établie en 1985. La population source était les 14 121 fonctionnaires âgés de 35 à 55 ans employés dans 20 ministères (*Civil Service*) à Londres (Marmot et al., 2005). Parmi eux, 10 308 (73%) ont accepté de participer à l'étude (6 895 hommes et 3 413 femmes). A ce jour, les participants de Whitehall II sont suivis depuis environ vingt-six ans. Le premier recueil de données en 1985-1988, ou phase 1, était composé d'un questionnaire et d'un examen clinique. A la suite de cette première collecte, le recueil de données a alterné entre un questionnaire postal aux phases 2 (1989-1990), 4 (1995-1996), 6 (2001) et 8 (2006) et un questionnaire postal associé à un examen clinique aux phases 3 (1991-1994), 5 (1997-1999), 7 (2002-2004), 9 (2007-2009) et 11 (2012-2013). La phase 10 a porté sur un échantillon de l'étude afin de tester de nouvelles mesures mises en œuvre à la phase 11. A partir de la phase 4, les personnes n'ayant pas répondu au questionnaire postal étaient également contactées par téléphone afin de répondre à une sélection de questions issues du questionnaire. De plus, à partir de la phase 7, des visites à domicile par des infirmières ont été proposés aux participants réticents ou incapables de se pendre sur les lieux de l'examen clinique.

Les participants ont donné un consentement écrit pour l'exploitation des données recueillies. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de *University College of London*.

II.2.c. Le recueil des données

Les questionnaires comportent des sections sur les caractéristiques démographiques, la santé, les facteurs liés au mode de vie, les caractéristiques du travail et le soutien social. Au cours de l'examen clinique, les paramètres suivants sont mesurés : données anthropométriques, pression artérielle systolique et diastolique, ainsi que les marqueurs cliniques de maladies cardiovasculaires. Les variables qui sont utilisées dans nos analyses sont détaillées ci-dessous.

i. La dépendance

Des indicateurs de dépendance ont été recueillis aux phases 8, 9 et 11 grâce à deux questionnaires sur les activités quotidiennes. Pour le premier questionnaire, les participants déclaraient s'ils avaient des difficultés ou non à manger (couper la viande), entrer ou sortir du lit, utiliser les toilettes, préparer un repas chaud, faire les courses, téléphoner, gérer la prise de médicaments, entretenir la maison ou le jardin et gérer un budget. Le deuxième questionnaire est la partie de fonctionnement physique du SF-36 (questionnaire sur la qualité de vie) où les participants devaient déclarer s'ils avaient beaucoup, un peu ou pas du tout de difficultés à marcher la moitié d'un mile (environ 800 mètres), à monter un escalier et à se laver et s'habiller tout seul.

Nous avons défini les activités de la vie courante (ADL) par cinq items : très limités pour se laver et s'habiller tout seul, difficultés à manger, à entrer ou sortir du lit et à utiliser les toilettes. Les activités instrumentales de la vie courante (IADL) sont définies par six autres items : difficultés à préparer un repas chaud, faire les courses, téléphoner, gérer la prise de médicaments, entretenir la maison ou le jardin et gérer un budget. Enfin, la mobilité est définie par deux items : un peu ou très limités pour marcher la moitié d'un mile et à monter un escalier. Ces échelles sont décrites en détails dans l'Annexe A2. Pour chacun de ces trois domaines, les participants sont considérés dépendants s'ils avaient des difficultés à effectuer au moins une activité. L'indicateur hiérarchisé de dépendance a été construit de la même façon que dans l'étude 3C. Cependant, les échelles dans Whitehall II étant un peu moins précises que dans 3C, la hiérarchie entre les niveaux de dépendance est un peu moins bien respectée. En effet, à la phase 8, nous avons exclu 309 (4,5%) sujets qui n'appartiennent à aucune catégorie de l'indicateur hiérarchisé de dépendance ; parmi elles, 178 (2,6%) sont dépendants pour les IADL mais pas pour la mobilité et 131 (1,9%) sont dépendants pour les ADL mais pas pour les IADL.

ii. Les comportements de santé

Les données sur les comportements de santé ont été recueillies par auto-déclaration aux phases 1, 2, 3, 5 et 7.

- **La consommation d'alcool** a été mesurée à partir des questions sur la quantité d'alcool (spiritueux, vin et bière) consommée au cours de la semaine précédant la réponse au questionnaire. A chaque phase, nous avons catégorisé la consommation d'alcool en trois classes : non-buveurs, buveurs occasionnels à modérés (de un à vingt-et-un verres par semaine pour les hommes et de un à quatorze verres par semaine pour

les femmes) et gros buveurs (plus de vingt-et-un verres par semaine pour les hommes et plus de quatorze verres par semaine pour les femmes).

- **Le statut tabagique** a été recueilli à partir de questions sur la consommation de tabac actuelle et passée. A chaque phase, nous avons catégorisé le statut tabagique en trois classes : non-fumeurs, ex-fumeurs et fumeurs actuels.
- **L'activité physique** a été recueillie de deux façons différentes selon les phases. Pour les phases 1 à 3, les questions sur l'activité physique portaient sur la fréquence et durée d'activités de différents niveaux énergétiques (peu énergétiques, comme la marche, la menuiserie, le désherbage, etc. ; modérément énergétiques, comme le nettoyage de voiture, le débroussaillage, la danse, etc. ; vigoureuses, comme courir, la nage sportive, le tennis, etc.). Lors des phases 5 à 11, les informations sur l'activité physique ont été recueillies à partir d'un questionnaire (*Minnesota leisure-time physical activity questionnaire*) portant sur la fréquence et la durée de la pratique de vingt activités physiques de niveaux différents (cuisine, marche, vélo, entretien de la maison, jardinage, etc.). A partir des réponses à ces questions, le nombre d'heures par semaine d'activité physique de niveau faible, modéré et vigoureux a pu être calculé. A chaque phase, nous avons catégorisé l'activité physique en trois classes : activité physique élevée (avoir une activité physique de niveau modéré plus de 2,5 heures par semaine ou une activité physique vigoureuse plus d'une heure par semaine), activité physique basse (avoir une activité physique de niveau modérée moins d'une heure par semaine et une activité physique vigoureuse moins d'une heure par semaine) et activité physique intermédiaire (dans tous les autres cas).
- **La fréquence de consommation de fruits et légumes** a été mesurée à partir d'une question sur la fréquence de consommation de fruits ou légumes frais dont l'échelle de réponses allait de « rarement ou jamais » à « deux fois et plus par jour ». A chaque phase, nous avons catégorisé la fréquence de consommation de fruits ou légumes en trois classes : au moins deux fois par jour, une fois par jour et moins d'une fois par jour.

D'autres études portant sur la cohorte Whitehall II ont utilisé les mêmes définitions pour les catégories des comportements de santé (Sabia et al., 2009 ; Sabia et al., 2012 ; Sabia et al., 2014b).

iii. Les variables d'ajustement

Comme dans 3C, le choix des variables d'ajustement a été fait *a priori* sur la base de revues de la littérature et sont les suivantes :

- Les caractéristiques socio-démographiques : le sexe, l'âge, le statut marital (marié ou en cohabitation ; divorcé, séparé ou veuf ; célibataire) et la position socio-économique. La position socio-économique est déterminée à partir du classement des emplois des fonctionnaires britanniques, le *British Civil Service*, en trois grades : élevé (*Administrative grades*), intermédiaire (*Professional & Executive grades*) et bas (*Clerical & Office Support grades*). Ces grades reflètent à la fois le salaire, le statut social et le niveau de responsabilité dans le *Civil Service* britannique (Marmot et al., 1991). Pour les personnes retraitées, il s'agit de la position sociale atteinte avant le départ à la retraite.
- L'IMC est mesuré grâce au poids et à la taille selon la formule Poids (kg) / Taille(m)².
- Six tests cognitifs, dont le MMSE, sont administrés aux phases 5, 7, 9 et 11.
- Les symptômes dépressifs ont été mesurés par un score comportant quatre items dérivé du *General Health Questionnaire* (GHQ) ; un score ≥4 (sur une échelle de 0 à 12) correspond à des symptômes dépressifs élevés (Stansfeld et al., 1998). L'utilisation de médicaments antidépresseurs a également été rapportée.
- Les traumatismes incluent uniquement les fractures ; les chutes ne sont pas rapportées dans cette étude.
- Les maladies chroniques incluent le diabète (glycémie à jeun ≥7,0 mmol/L ou déclaration d'un diagnostic de diabète fait par un médecin, ou utilisation de médicaments pour traiter le diabète), la maladie de Parkinson, l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires contre des douleurs articulaires, les cancers (identification des cas par le registre des cancers *National Health Service's cancer register*) et l'arthrose.
- Les maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque incluent les AVC et les maladies coronariennes (infarctus du myocarde et angine de poitrine), l'hypertension (pression artérielle systolique ≥140 mm Hg ou pression artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg ou traitement antihypertenseur) et l'hypercholestérolémie (cholestérol total ≥ 7,25 mmol / L ou prise d'hypolipidémiants). La survenue d'évènements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, angine de poitrine, accidents vasculaires cérébraux) est recueillie à chaque suivi et validée par un comité d'experts (Ferrie et al., 2006).

II.2.d. Caractéristiques de la population

i. Caractéristiques à l'inclusion

Le Tableau 3 présente les caractéristiques à l'inclusion des participants de la cohorte Whitehall II. Elle est composée de 10 308 participants dont 67% sont des hommes et dont l'âge moyen est de 44,9 ans (de 34 à 56 ans). Deux tiers des sujets sont mariés et la moitié des femmes ont une position socio-économique basse contre seulement 9,3% des hommes. Deux tiers des participants ont une activité physique élevée ; les hommes sont plus actifs que les femmes. Seulement 16,6% des participants consomment des fruits et légumes au moins deux fois par jour. La moitié des sujets sont des fumeurs actuels et deux tiers des sujets ont une consommation d'alcool modérée. Plus de la moitié des sujets ont un poids normal.

Tableau 3. Caractéristiques générales de la cohorte Whitehall II à l'inclusion

Caractéristiques	Total	Hommes	Femmes
N (%)	10 308	6 895 (66,9)	3 413 (33,1)
Age	44,9 (6,1)	44,5 (6,0)	45,8 (6,1)
Statut marital			
Marié	7 608 (74,1)	5 530 (80,4)	2 078 (61,2)
Divorcé, séparé ou veuf	972 (9,5)	389 (5,7)	583 (17,2)
Célibataire	1 690 (16,5)	956 (13,9)	734 (21,6)
Position socio-économique			
Elevée	3 028 (29,4)	2 647 (38,4)	381 (11,2)
Intermédiaire	4 943 (48,0)	3 607 (52,3)	1 336 (39,1)
Basse	2 337 (22,7)	641 (9,3)	1 696 (49,7)
Activité physique			
Élevée	5 889 (60,7)	4 447 (67,9)	1 442 (45,7)
Intermédiaire	2 308 (23,8)	1 453 (22,2)	855 (27,1)
Faible	1 501 (15,5)	645 (9,9)	856 (27,1)
Consommation de fruits et légumes			
Au moins deux fois par jour	1 701 (16,6)	1 018 (14,8)	683 (20,1)
Une fois par jour	4 277 (41,6)	2 790 (40,6)	1 487 (43,7)
Moins d'une fois par jour	4 297 (41,8)	3 068 (44,6)	1 229 (36,2)
Statut tabagique			
Non-fumeurs	1 886 (18,4)	1 091 (15,9)	795 (23,4)
Ancien fumeurs	3 281 (32,1)	2 486 (36,3)	795 (23,4)
Fumeurs actuels	5 069 (49,5)	3 264 (47,7)	1 805 (53,2)
Consommation d'alcool			
Non-buveurs	1 873 (18,3)	891 (13,0)	982 (29,1)
Buveurs modérés	6 606 (64,7)	4 602 (67,3)	2 004 (59,4)
Gros buveurs	1 735 (17,0)	1 347 (19,7)	388 (11,5)
Indice de masse corporelle			
Poids normal	6 267 (60,8)	4 181 (60,6)	2 086 (61,1)
Surpoids	3 315 (32,2)	2 362 (34,3)	953 (27,9)
Obèses	726 (7,0)	352 (5,1)	374 (11,0)

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (écart-type), les proportions par leurs effectifs (pourcentage).

ii. Suivi de la population

La Figure 4 présente l'évolution du suivi de la population depuis le premier recueil de données (Phase 1) avec les effectifs, l'âge moyen et les variables d'intérêt utilisées à chaque phase (les comportements de santé (CS) et la dépendance (Dép)). Le nombre de décès et de non-réponses entre chaque phase sont également rapportés. La cohorte est composée de 10 308 participants à l'inclusion. A la phase 11, 6 306 sujets sont encore suivis (61,2% de

l'effectif initial) ; avant cette phase, 1 290 (12,5%) participants sont décédés, les autres étant perdus de vus au cours du suivi (n=2 712, 26,3%). Le suivi total est de 27 ans et le suivi moyen de 20,1 ans (ET=8,6).

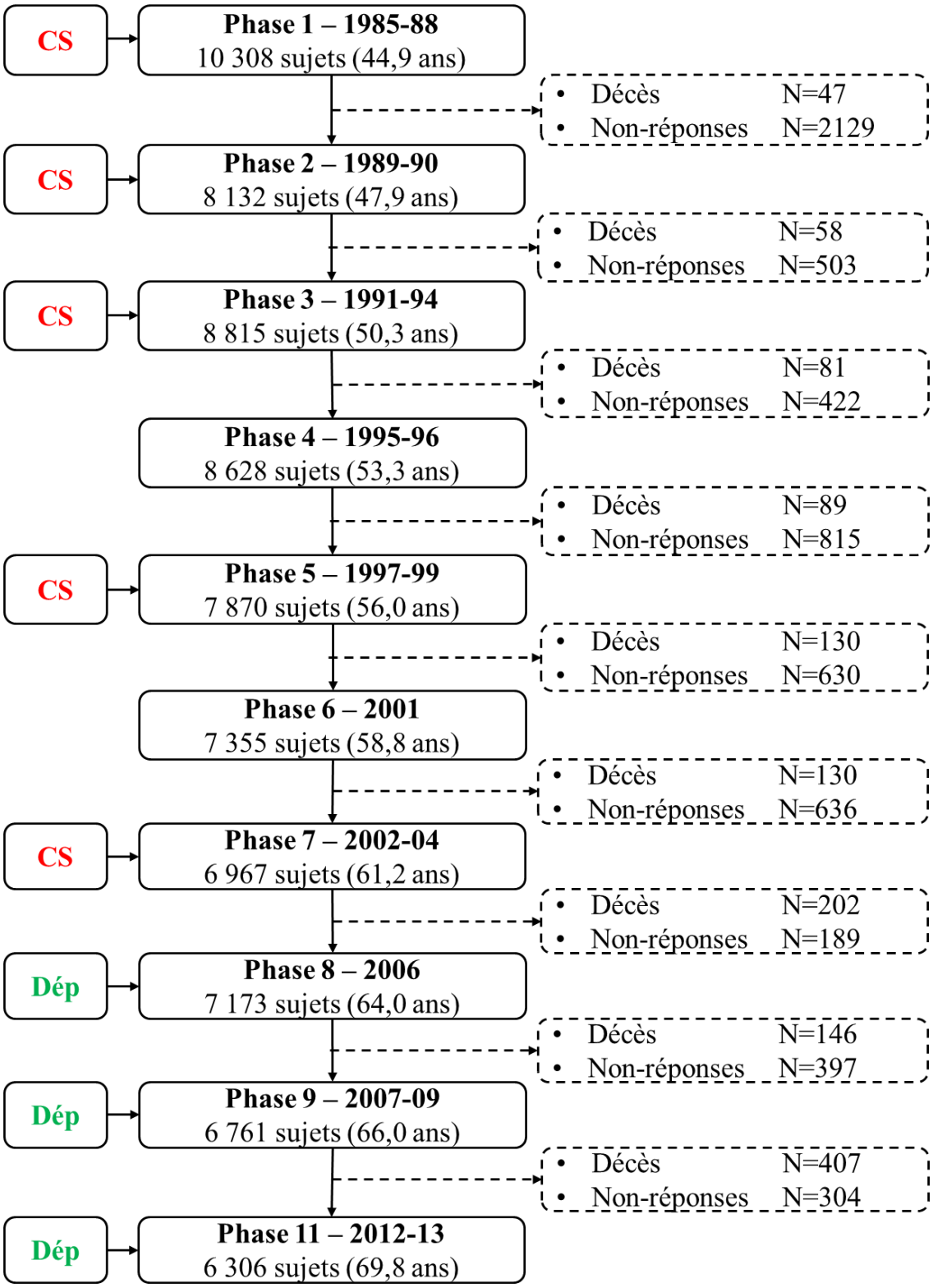


Figure 4. Evolution du suivi des participants de la cohorte Whitehall II

II.3. Résumé des données disponibles

La Figure 5 résume les données disponibles et utilisées pour ce travail de thèse. Dans l'étude de 3C-Dijon, les comportements de santé (CS) ne sont mesurés qu'à l'inclusion alors que dans Whitehall II, ils sont mesurés tout au long du suivi, ce qui nous a permis d'étudier des trajectoires de comportements de santé tout au long de la vie adulte. A l'inverse, dans 3C-Dijon, la dépendance (Dép) est mesurée tout au long du suivi alors qu'elle n'est mesurée que trois fois à la fin du suivi dans Whitehall II. L'IMC, qui est un indicateur de comportements de santé et la vitesse de marche (VM), qui est un indicateur objectif des performances physiques ont également été mesurés tout au long du suivi dans 3C-Dijon.

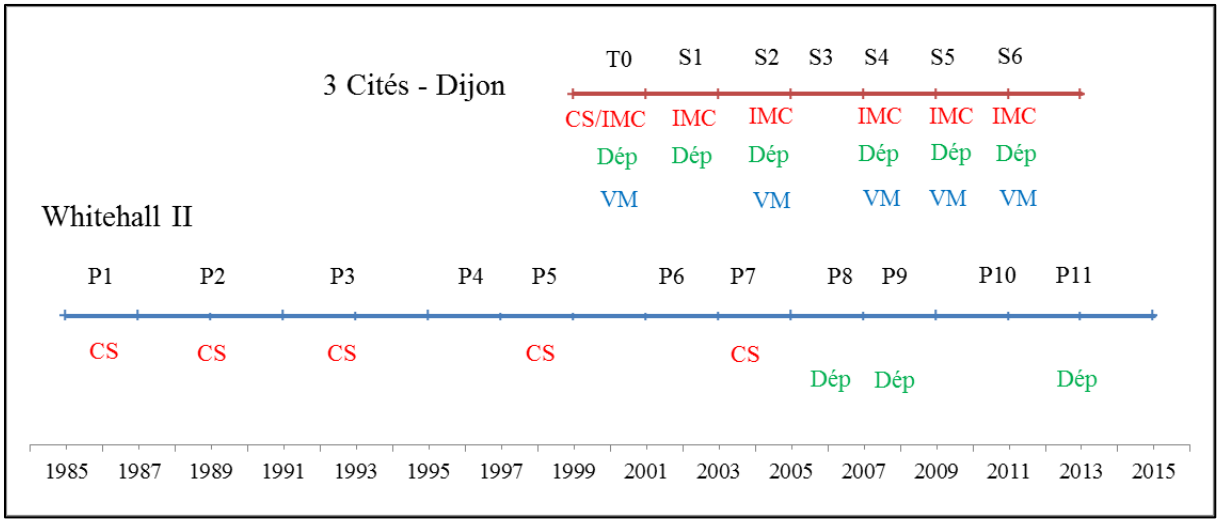


Figure 5. Résumé des données disponibles dans les cohortes 3C-Dijon et Whitehall II

II.4. Logiciels statistiques

Toutes les analyses ont été effectuées grâce aux logiciels SAS 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina), R v3.0.2 (R-Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), et Stata 12.1 (College Station, TX: StataCorp LP).

Chapitre III – Déclin des performances physiques et dépendance – 3C

III.1. Introduction

Comme abordé dans l'introduction (§ I.2.c), des études antérieures ont montré qu'une vitesse de marche lente est un prédicteur robuste de la dépendance (Guralnik et al., 1995 ; Guralnik et al., 2000 ; Rosano et al., 2008 ; den Ouden et al., 2011). Cependant, la majorité de ces études se sont intéressées à la relation entre le risque de dépendance et une seule mesure de vitesse de marche ; peu d'études ont examiné l'association entre le déclin de la vitesse de marche et le risque de dépendance avec des résultats contradictoires (Gill et al., 1997 ; Mendes de Leon et al., 2002 ; McDermott et al., 2011 ; Hirsch et al., 2012).

Dans cette thèse, nous nous sommes intéressés à deux évènements différents : le risque de dépendance et le déclin des performances physiques (défini à partir du déclin de la vitesse de marche). Le premier objectif de cette thèse a donc été d'étudier si ces deux caractéristiques sont associées et, plus spécifiquement, si la vitesse de marche à l'inclusion et le déclin de la vitesse de marche au cours du suivi sont indépendamment associés à l'incidence de la dépendance sur un suivi de onze ans.

III.2. Récapitulatif des données utilisées

Pour répondre à cet objectif, nous utilisons les données de la cohorte dijonnaise des 3-Cités ; les variables utilisées sont résumées dans la Figure 6. La variable d'intérêt est ici la dépendance (Dép, dépendant modéré ou sévère *vs.* autonome ou dépendant léger), mesurée à tous les suivis ; la variable explicative est la vitesse de marche (VM), mesurée à tous les suivis sauf à S1. Certaines des covariables utilisées dans cette étude sont considérées à l'inclusion :

- Caractéristiques socio-démographiques (sexe, âge, statut marital et éducation),
- Nombre de comportements de santé défavorables pouvant aller de 0 à 4 (activité physique faible ou intermédiaire ; consommation de fruits et légumes de moins d'une fois par jour ; fumeurs actuels ou ayant arrêté depuis moins de 15 ans ; non-buveurs, anciens ou gros buveurs),
- Taille.

Tandis que d'autres sont considérées comme des variables dépendantes du temps :

- IMC,
- Score au MMSE,
- Score au CES-D ou utilisation de médicaments psychotropes,

- Traumatismes (fractures, chutes),
- Maladies chroniques (diabète, maladie de Parkinson, problèmes de vision, problèmes d'audition, dyspnée, prise d'AINS pour douleurs articulaires, prothèse de hanche ou de genou pour arthrose),
- Maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque (AVC, maladies coronariennes, artérites des membres inférieurs, hypertension, hypercholestérolémie).

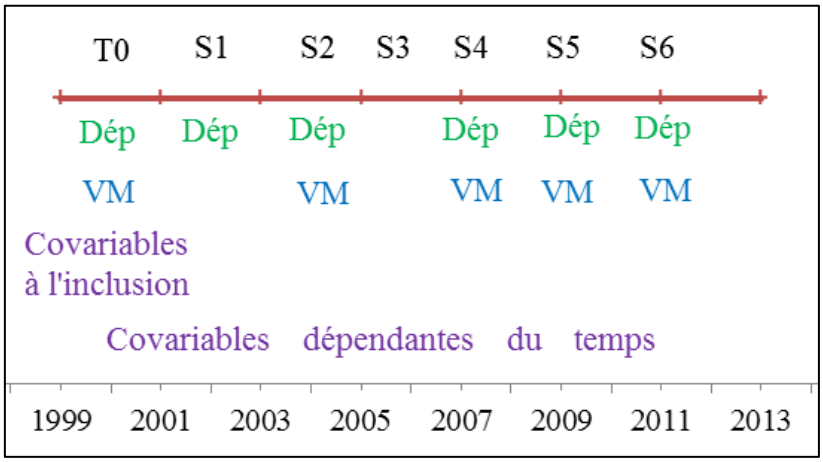


Figure 6. Récapitulatif des données utilisées

III.3. Méthodes statistiques

III.3.a. Constitution de l'échantillon

Pour cette étude, nous avons exclu les participants :

- qui étaient dépendants à l'inclusion,
- qui avaient des données manquantes pour l'une des covariables,
- dont le statut de dépendance était inconnu à toutes les visites,
- dont la vitesse de marche n'a jamais été mesurée pendant le suivi.

Comme la vitesse de marche a été mesurée entre 65 et 85 ans seulement, nous avons limité le suivi pour la dépendance à cette tranche d'âge.

La dépendance a été évaluée à chaque visite mais sa date précise de début reste inconnue, ce qui nous a conduit à utiliser comme date de début de dépendance, le milieu de l'intervalle entre la visite à laquelle le participant a été diagnostiqué comme dépendant et la précédente.

Les sujets de cette étude sont suivis jusqu'à :

- la visite 6 pour les participants qui sont restés non dépendants tout au long du suivi et pour qui la vitesse de marche a été mesurée à cette visite,
- la survenue de la dépendance, pour les participants chez qui la vitesse de marche a été évaluée à la visite précédent le diagnostic ; comme la dépendance survient entre deux visites, nous n'avons pas utilisé la vitesse de marche mesurée à la même visite où le diagnostic de dépendance est porté (Figure 7, exemple 1),
- la date de la dernière visite à laquelle la vitesse de marche a été mesurée pour tous les autres participants, censurés comme non-dépendants à cette date (Figure 7, exemple 2).

Les personnes décédées sont censurées de la même façon ; en particulier, ces personnes ne sont pas censurées à la date de leur décès car elles ont pu devenir dépendantes entre la dernière visite et leur décès.

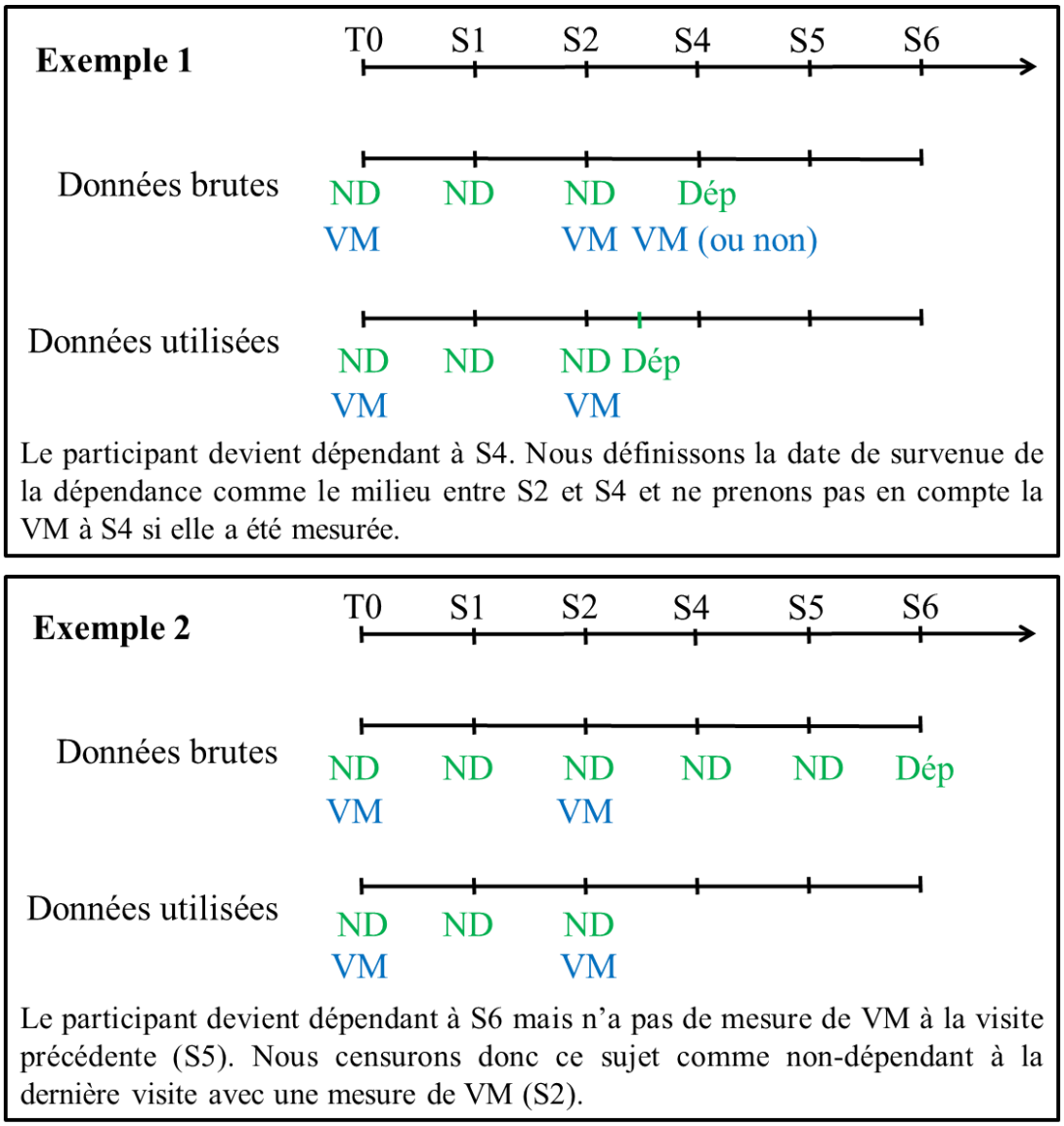


Figure 7. Exemples pour la constitution de l'échantillon

III.3.b. Modèle linéaire mixte avec échelle de temps rétrograde

Nous avons tout d'abord comparé le déclin de la vitesse de marche chez les personnes devenant dépendantes au cours du suivi et les personnes restant non dépendantes. Pour cela, le déclin de la vitesse de marche précédant la survenue de la dépendance ou la fin du suivi a été modélisé par un modèle linéaire mixte incluant l'intercept et la pente (temps) comme effets aléatoires et une échelle de temps rétrograde (en années) (Wilson et al., 2003). Le modèle linéaire mixte permet de prendre en compte la corrélation intra-individuelle entre les différents suivis de chaque participant. L'intérêt d'utiliser une échelle de temps rétrograde

réside dans le fait qu'elle ne permet pas aux trajectoires de vitesse de marche d'être estimées après la survenue de la dépendance ou la fin du suivi, à l'inverse d'un modèle avec une échelle de temps positive, dont l'intercept correspond à la visite d'inclusion. Ainsi, le point de départ de cette régression (T=0) est représenté par la fin du suivi de chaque participant, comme défini ci-dessus (§ III.3.a). L'échelle de temps est définie de façon rétrograde, en partant de ce point et finissant à la première mesure de vitesse de marche. En plus d'un indicateur de l'état de dépendance à la fin du suivi et de son interaction avec le temps, le modèle a été ajusté sur le sexe et l'âge à la fin du suivi ainsi que sur l'interaction entre le temps et le sexe. Le coefficient de régression associé à l'interaction entre le temps et l'état de dépendance correspond à la différence moyenne du déclin annuel de vitesse de marche entre les personnes dépendantes et non dépendantes.

III.3.c. Modèles conjoints

Afin d'examiner l'association à la fois de la vitesse de marche à l'inclusion et du déclin de la vitesse de marche au cours du temps avec l'incidence de la dépendance, nous avons utilisé les modèles conjoints. Ces modèles permettent d'étudier l'évolution d'un marqueur quantitatif (ici, la vitesse de marche), même mesuré par intermittence, conditionnellement à un évènement (ici, la survenue de la dépendance), en prenant en compte l'erreur de mesure du marqueur quantitatif. De plus, cette méthode permet non seulement d'étudier l'association entre la valeur courante du marqueur quantitatif et l'évènement comme le font les modèles de Cox avec des variables dépendantes du temps, mais aussi d'étudier la relation entre le changement du marqueur quantitatif au cours du temps et l'évènement.

D'un point de vue statistique, ces modèles estiment, par maximisation de la vraisemblance conjointe, les paramètres d'un sous-modèle longitudinal et d'un sous-modèle de survie (Henderson et al., 2000 ; Diggle et al., 2008 ; Crowther et al., 2013).

- <u>Sous-modèle longitudinal</u> : l'intercept et la pente (évolution dans le temps) du sous-modèle longitudinal ont été traités comme des effets aléatoires alors que le sexe et l'âge à l'inclusion (centré à 65 ans), et leurs interactions avec le temps, ont été traités comme des effets fixes. L'inclusion du sexe et de l'âge comme effets fixes permet d'estimer des pentes moyennes de vitesse de marche pour chaque sexe et âge. Voici l'équation du sous-modèle longitudinal :

$$VM_{ij} = \beta_0 + \beta_1 t_{ij} + \beta_2 sexe_i + \beta_3 \hat{a}ge_i + \beta_4 sexe_i \times t_{ij} + \beta_5 \hat{a}ge_i \times t_{ij} + \boldsymbol{b_{0i}} + \boldsymbol{b_{1i}} t_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

où $(\beta_1 - \beta_5)$ représentent les coefficients de régression pour les effets fixes, (b_0, b_1) les

coefficients pour les effets aléatoires et ε_{ij} désigne l'erreur de mesure pour l'individu i au temps j.

- Sous-modèle de survie : une fonction de Weibull a été utilisée pour le sous-modèle de survie, qui est ajusté sur le sexe et l'âge à l'inclusion (centré à 65 ans). Puisque nous nous intéressons aux effets indépendants de la vitesse de marche à l'inclusion et de son déclin au cours du temps avec l'incidence de la dépendance, nous avons inclus dans le sous-modèle de survie l'intercept aléatoire (correspondant aux différences individuelles de la vitesse de marche à l'inclusion) et la pente aléatoire (correspondant aux différences individuelles du déclin de la vitesse de marche au cours du suivi) estimés par le sous-modèle longitudinal. Voici l'équation du sous-modèle de survie :

$$h_i(t) = h_0(t)\exp\{\gamma_1 sexe_i + \gamma_2 \hat{a}ge_i + \alpha_0 \boldsymbol{b_{0i}} + \alpha_1 \boldsymbol{b_{1i}}\}$$

où $h_0(t)$ est la fonction de risque de base de type Weibull, (γ_1, γ_2) les logarithmes des risques relatifs de dépendance associés aux covariables, et (α_0, α_1) les paramètres qui nous intéressent ici et qui correspondent aux logarithmes des risques relatifs de dépendance associés respectivement à l'intercept aléatoire et à la pente aléatoire. Nous avons également estimé le risque relatif de dépendance associé à la vitesse de marche à l'inclusion uniquement, grâce à un sous-modèle de survie plus simple, qui ne comprend que l'intercept aléatoire du sous-modèle longitudinal.

Ces analyses ont été effectuées à l'aide de la procédure *stjm* dans le logiciel Stata.

III.3.d. Prise en compte des covariables

Des comorbidités peuvent jouer un rôle dans la relation entre la vitesse de marche et la dépendance. En effet, comme nous l'avons évoqué dans l'introduction, la vitesse de marche et la dépendance ont des étiologies multifactorielles, et de nombreux facteurs de risque sont communs à ces deux mesures de déclin fonctionnel (§ I.2.d). Ainsi, il est possible que des facteurs de confusion interviennent dans l'association observée entre la vitesse de marche et la dépendance. Dans la Figure 8, les facteurs de risque vasculaire sont associés à un déclin de la vitesse de marche et également au risque de dépendance ; les facteurs de risque vasculaire sont alors considérés comme des facteurs de confusion. Il en est de même pour les autres covariables (caractéristiques socio-démographiques, nombre de comportements de santé défavorables, caractéristiques anthropométriques, fonction cognitive, symptômes dépressifs et médicaments psychotropes, traumatismes, maladies chroniques, maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risques).

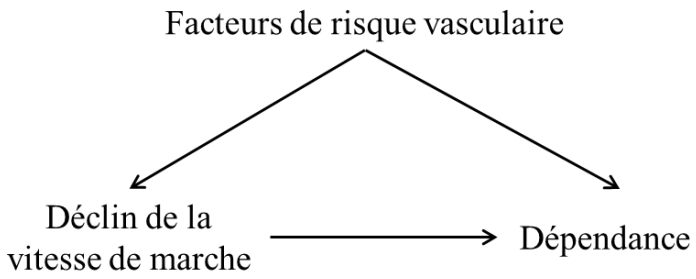


Figure 8. Représentation graphique d'une variable de confusion

Le rôle de ce type de covariables a été évalué en les incluant dans le sous-modèle de survie. Un modèle a été mis en œuvre pour chaque groupe de covariables ; un modèle ajusté sur l'ensemble des covariables a également été construit. Chacun de ces modèles (Modèles *i*) a été comparé au modèle initial sans covariables (Modèle 1) ; la contribution de chaque groupe de covariables a été estimée par un pourcentage de variation (PV) :

$$PV=100\times(logRR_{\text{Modèle1}}-logRR_{\text{Modèle}i})/logRR_{\text{Modèle1}}.$$

III.3.e. Analyses de sensibilité

La dépendance est un évènement qui apparait rarement brutalement mais se développe le plus souvent progressivement au cours du vieillissement ; il est possible que les personnes en voie de devenir dépendantes marchent plus lentement même avant qu'elles soient considérées comme dépendantes par les questionnaires. Nous avons exclu les participants qui ont développé une dépendance dans les quatre (visites 1 et 2), puis sept (visites 1, 2 et 4) premières années de suivi et avons reproduit les analyses sur ces populations pour vérifier si les associations observées dans l'ensemble existent toujours chez les personnes devenues dépendantes à distance de la visite d'inclusion et ainsi vérifier que la vitesse de marche prédit la dépendance même plusieurs années après sa mesure.

Le statut marital est utilisé dans ces analyses en tant que variable non dépendante du temps. Or, le statut marital peut changer au cours du temps, tout particulièrement dans une population âgée, où le veuvage devient plus fréquent avec l'avancée en âge. Ce changement de statut peut avoir un impact sur la dépendance (Tas et al., 2007a) ; il semble donc important de comparer les résultats d'analyses où on tient compte du statut marital dépendant du temps à ceux de nos analyses principales.

Nos analyses principales ne tiennent pas compte de la possibilité que certains participants puissent redevenir autonomes après avoir été dépendants. En effet, certaines personnes sont considérées dépendantes sur une courte durée à cause d'un évènement

intercurrent, comme une fracture, mais ne vont pas forcément le rester après la guérison de la fracture. Ces personnes ne sont donc pas forcément en aussi mauvaise santé que les personnes dépendantes sur le long terme. C'est pourquoi nous avons reproduit l'analyse principale en excluant les participants étant redevenus autonomes après avoir été dépendants et qui le sont restés jusqu'à la fin du suivi.

Enfin, dans les analyses principales, nous n'avons pas exclu les participants qui ont une comorbidité grave et rare entrainant systématiquement des problèmes moteurs (maladie de Parkinson, démence, fracture de la hanche, AVC invalidant). Plutôt que de les exclure et ainsi diminuer l'effectif de la population d'étude et du nombre de personnes dépendantes, nous avons fait le choix d'ajuster sur ces comorbidités. Des analyses de sensibilité ont été réalisées en excluant ces sujets après la survenue de ce type de comorbidité.

III.4. Résultats

III.4.a. Description de l'échantillon

A l'inclusion, 4 692 participants étaient âgés de 65 à 85 ans. Parmi eux, 379 (8,1%) étaient dépendants et ont donc été exclus des analyses. Après exclusion des participants avec des données manquantes pour les covariables (n=66) ou n'ayant aucune mesure de dépendance (n=25) ou de vitesse de marche (394 participants sans mesure sur tout le suivi et 60 sans mesure avant de devenir dépendants), nos analyses reposent sur 3 814 participants (Figure 25, Annexe B). Par rapport aux participants inclus dans les analyses, les participants exclus (n=499) étaient plus âgés (76,2 ans *vs.* 73,2 ans, P<0,001) et moins instruits (aucune étude ou certificat d'études primaires, 38,5% *vs.* 33,8%, P ajusté sur l'âge =0,02) mais étaient similaires quant au sexe et au statut marital.

Au cours d'un suivi total de onze ans (moyenne=5,1 ans, ET=4,2), 3 814 participants ont contribué pour 20 338 personnes-années ; 628 (68,0% de femmes) ont développé une dépendance (incidence : 30,9 / 1 000 personnes-années). Parmi les 3 186 participants considérés comme non dépendants, 7% sont en fait devenus dépendants à distance de leur dernière mesure de vitesse de marche (Figure 7, exemple 2) et sont donc considérés comme non dépendants à leur dernière mesure de vitesse de marche disponible. Ces participants sont plus âgés, plus souvent des femmes, moins éduqués et marchent plus lentement à l'inclusion que les participants réellement non dépendants jusqu'à leur dernière visite (P ajustés sur l'âge et le sexe ≤0,05).

Le Tableau 4 présente les caractéristiques des participants selon leur statut de dépendance à la fin du suivi ; il montre que les participants qui ont développé une dépendance

sont plus souvent des femmes, plus souvent mariés et globalement en moins bonne santé. En particulier, la comorbidité la plus fortement associée au risque de dépendance est la survenue d'une dyspnée (RC=2,23, P ajusté sur le sexe <0,001).

Les personnes dépendantes marchent moins vite à l'inclusion ainsi qu'au cours du suivi. De plus, quel que soit le statut de dépendance, la moyenne de la vitesse de marche au cours du temps (148,0 cm/s, ET=27,5) est plus faible que la valeur à l'inclusion (154,2 cm/s, ET=30,3). Le Tableau 19 en Annexe B présente la relation entre la vitesse de marche moyenne et les covariables ; les participants les plus âgés, les moins éduqués, les femmes et les participants en moins bonne santé en général marchent plus lentement ; parmi les comorbidités, la dyspnée a la relation la plus forte avec la vitesse de marche (bêta=-11,65, P ajusté sur l'âge et le sexe <0,001).

Tableau 4. Caractéristiques des participants selon leur statut de dépendance à la fin du suivi

Caractéristiques	Total	Non dépendant	Dépendant	RC[a]
Covariables à l'inclusion				
N (%)	3 814 (100)	3 186 (83,5)	628 (16,5)	
Age (années)	73,2 (4,6)	73,3 (4,7)	73,0 (4,0)	0,94
Hommes	1 493 (39,1)	1 292 (40,6)	201 (32,0)	0,69***
Statut marital				
Marié	2 287 (60,0)	1 897 (59,5)	390 (62,1)	Réf.
Divorcé, séparé ou veuf	1 211 (31,8)	1 009 (31,7)	202 (32,2)	0,83
Célibataire	316 (8,3)	280 (8,8)	36 (5,7)	0,54***
Education				
Aucune étude ou certificat d'études primaires	1 289 (33,8)	1 072 (33,6)	217 (34,6)	Réf.
CAP, BEP ou BEPC	1 235 (32,4)	1 026 (32,2)	209 (33,3)	1,00
Baccalauréat ou études supérieures	1 290 (33,8)	1 088 (34,1)	202 (32,2)	0,96
Nombre de comportements de santé défavorables[b]				
0	233 (6,1)	203 (6,4)	30 (4,8)	Réf.
1	958 (25,1)	818 (25,7)	140 (22,3)	1,17
2	1 563 (41,0)	1 301 (40,8)	262 (41,7)	1,40
3 ou 4	916 (24,0)	750 (23,5)	166 (26,4)	1,57*
Taille (cm)	161,9 (8,7)	162,1 (8,7)	160,8 (8,7)	0,95
Vitesse de marche (cm/s)	154,2 (30,3)	155,2 (30,3)	148,8 (30,1)	0,84***

Tableau 4. (suite)

Caractéristiques	Total	Non dépendant	Dépendant	RC[b]
Covariables dépendantes du temps				
Vitesse de marche (cm/s)[c]	148,0 (27,5)	149,3 (27,3)	141,9 (27,8)	0,79***
IMC (kg/m^2)[c]	25,8 (3,9)	25,7 (3,9)	26,2 (4,1)	1,17***
Score MMSE[c]	27,4 (1,7)	27,4 (1,7)	27,4 (1,8)	0,96
Symptômes dépressifs[d]	1 227 (32,2)	968 (30,4)	259 (41,2)	1,52***
Médicaments psychotropes[d]	1 457 (38,2)	1 177 (36,9)	280 (44,6)	1,30**
Fractures[d]	530 (13,9)	424 (13,3)	106 (16,9)	1,24
Chutes[d]	1 009 (26,5)	799 (25,1)	210 (33,4)	1,44***
Diabète[d]	462 (12,1)	369 (11,6)	93 (14,8)	1,41**
Maladie de Parkinson[d]	70 (1,8)	50 (1,6)	20 (3,2)	2,15**
Problèmes de vision[d]	583 (15,3)	457 (14,3)	126 (20,1)	1,45***
Problèmes d'audition[d]	631 (16,5)	508 (15,9)	123 (19,6)	1,39**
Dyspnée[d]	743 (19,5)	543 (17,0)	200 (31,8)	2,23***
Prise d'AINS pour douleurs articulaires[d]	826 (21,7)	663 (20,8)	163 (26,0)	1,28*
Prothèse de hanche ou de genou pour arthrose[d]	337 (8,8)	250 (7,8)	87 (13,9)	1,89***
AVC[d]	218 (5,7)	169 (5,3)	49 (7,8)	1,61**
Maladie coronarienne ou artérite des membres inférieurs[d]	672 (17,6)	536 (16,8)	136 (21,7)	1,51***
Hypertension[d]	3 301 (86,5)	2 741 (86,0)	560 (89,2)	1,41*
Hypercholestérolémie[d]	1 716 (45,0)	1 411 (44,3)	305 (48,6)	1,18

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (écart-type), les variables qualitatives par leurs effectifs (pourcentage).

* P<0,05 ; ** P<0,01 ; *** P<0,001

[a] Rapports de cotes estimés par régression logistique ajustée sur le sexe ; pour les variables quantitatives, les rapports de cotes sont exprimés pour l'augmentation d'un écart-type.

[b] Le score de comportements de santé défavorables est manquant pour 144 (4%) sujets. Nous avons inclus une catégorie « données manquantes » plutôt que d'exclure ces sujets.

[c] Moyenne de toutes les mesures prises durant le suivi.

[d] Au moins une fois durant le suivi.

III.4.b. Déclin de la vitesse de marche et risque de dépendance

Le déclin annuel moyen de la vitesse de marche est de -1,72 cm/s dans l'ensemble (modèle linéaire mixte non ajusté). Les participants qui marchent plus rapidement à l'inclusion sont également ceux qui ont un déclin plus prononcé de la vitesse de marche au cours du suivi par rapport à ceux qui marchent plus lentement (covariance de l'intercept et de la pente aléatoires=-8,26, erreur-type=1,93, P<0,001). Cependant, il n'existe pas une concordance parfaite entre les deux variables, comme le montre la répartition des participants

selon le croisement des quartiles des prédictions individuelles de la vitesse de marche à l'inclusion et de son déclin d'après le modèle mixte (Tableau 20, Annexe B).

La Figure 9 présente les trajectoires prédites de la vitesse de marche selon le statut de dépendance pour les femmes âgées de 75 ans à la fin du suivi ; les estimations des paramètres de ce modèle sont présentées dans le Tableau 21 en Annexe B. Les participants qui ont développé une dépendance au cours du suivi ont une vitesse de marche qui diminue 20% (P<0,001) plus vite (-2,42 cm/s par an, IC à 95% : -2,75 à -2,08) que les participants qui sont restés non dépendants (-2,01 cm/s par an, IC à 95% : -2,16 à -1,87). Ainsi, à la fin du suivi, l'écart de vitesse de marche entre les personnes dépendantes et non dépendantes est de 7,02 cm/s (P<0,001), tandis qu'il est de 5,02 cm/s (P<0,001) à T=-5 ans, de 3,41 cm/s (P=0,03) à T=-9 ans et de 3,01 cm/s (P=0,07) à T=-10 ans. Ainsi, la vitesse de marche est différente selon le statut de dépendance à la fin du suivi, même neuf ans avant le diagnostic de dépendance.

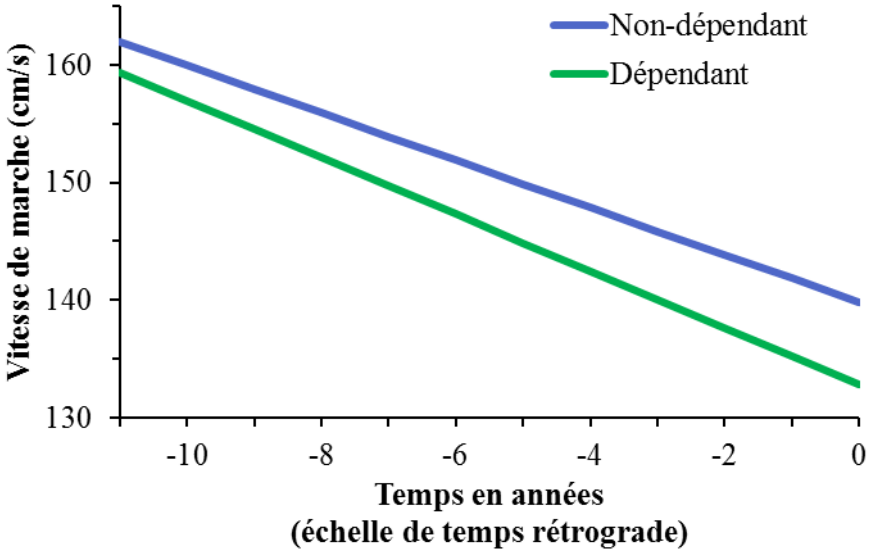


Figure 9. Trajectoires prédites de vitesse de marche chez les femmes dépendantes (vert) et non-dépendantes (bleu), âgées de 75 ans à la fin du suivi

Le Tableau 22 (Annexe B) montre les résultats du modèle conjoint entre la vitesse de marche à l'inclusion et le risque de dépendance, où seul l'intercept aléatoire du sous-modèle longitudinal est inclus dans le sous-modèle de survie. D'après le sous-modèle longitudinal, la vitesse de marche à l'inclusion chez les femmes de 65 ans est de 160,3 cm/s et elle diminue au cours du temps de -1,37 cm/s par an. Les personnes les plus âgées marchent moins vite à l'inclusion et déclinent plus vite au cours du temps que les personnes les plus jeunes ; les

hommes marchent plus vite à l'inclusion mais leur vitesse de marche décline plus vite que celle des femmes. Les résultats du sous-modèle de survie montrent que le risque de dépendance est plus élevé chez les personnes âgées et les femmes ; le risque relatif de dépendance pour la diminution d'un écart-type (-22,3 cm/s) de la vitesse de marche à l'inclusion (intercept aléatoire) est de 1,73 (IC à 95% : 1,57 à 1,90).

Le Tableau 5 montre les associations de la vitesse de marche à l'inclusion et de son déclin avec l'incidence de la dépendance, ajustées sur différentes covariables. Dans le modèle ajusté uniquement sur l'âge et le sexe, le risque relatif de dépendance pour la diminution d'un écart-type de la vitesse de marche à l'inclusion est de 1,77 (IC à 95% : 1,60 à 1,94) et de 1,38 (IC à 95% : 1,10 à 1,73) pour la diminution d'un écart-type (-1,27 cm/s par an) de la pente aléatoire (représentant un plus grand déclin de la vitesse de marche). L'association entre la vitesse de marche à l'inclusion et le risque de dépendance reste significative dans le modèle complètement ajusté (RR=1,54, IC à 95% : 1,39 à 1,72) ; 23,6% de l'association est expliquée par les covariables : le pourcentage de variation le plus élevé concerne les maladies chroniques (10,4%). L'association entre le déclin de la vitesse de marche et le risque de dépendance devient non significative dans le modèle complètement ajusté (RR=1,05, IC à 95% : 0,83 à 1,32) ; 86,3% de l'association est expliquée par les covariables et le pourcentage de variation le plus élevé concerne également les maladies chroniques (58,9%). La dyspnée est la covariable qui joue le rôle le plus fort, à la fois pour l'association de la dépendance avec la vitesse de marche à l'inclusion (6,6%) et avec le déclin de la vitesse de marche (42,1%).

Tableau 5. Incidence de la dépendance en fonction de la vitesse de marche à l'inclusion et du déclin de la vitesse de marche au cours du temps

	Vitesse de marche à l'inclusion[a]			Déclin de la vitesse de marche[b]		
Modèles	**RR (IC à 95%)**	**P**	**PV[c]**	**RR (IC à 95%)**	**P**	**PV[c]**
Modèle 1[d]	1,77 (1,60, 1,94)	<0,001	--	1,38 (1,10, 1,73)	0,005	--
Modèle 1 + caractéristiques socio-démographiques[e]	1,81 (1,64, 2,00)	<0,001	-4,1	1,43 (1,14, 1,79)	0,002	-10,9
Modèle 1 + nombre de comportements de santé défavorables	1,72 (1,56, 1,90)	<0,001	4,6	1,36 (1,08, 1,71)	0,008	4,5
Modèle 1 + caractéristiques anthropométriques[f]	1,76 (1,59, 1,94)	<0,001	0,9	1,37 (1,08, 1,75)	0,010	1,6
Modèle 1 + fonction cognitive[g]	1,81 (1,64, 2,00)	<0,001	-4,2	1,45 (1,14, 1,85)	0,003	-14,9
Modèle 1 + symptômes dépressifs, médicaments psychotropes[h]	1,77 (1,60, 1,95)	<0,001	-0,3	1,35 (1,05, 1,73)	0,017	6,9
Modèle 1 + traumatismes[i]	1,83 (1,66, 2,02)	<0,001	-6,4	1,40 (1,11, 1,77)	0,005	-4,3
Modèle 1 + maladies chroniques[j]	1,66 (1,51, 1,84)	<0,001	10,4	1,14 (0,90, 1,45)	0,28	58,9
Modèle 1 + maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risques[k]	1,78 (1,62, 1,97)	<0,001	-1,7	1,37 (1,08, 1,73)	0,009	3,5
Modèle complètement ajusté[l]	1,54 (1,39, 1,72)	<0,001	23,6	1,05 (0,83, 1,32)	0,71	86,3

[a] Pour la diminution d'un écart-type de l'intercept aléatoire (-22,3 cm/s).
[b] Pour la diminution d'un écart-type de la pente aléatoire (-1,27 cm/s par an).
[c] Pourcentage de variation (PV) = $100\times(logRR_{\text{Modèle 1}} - logRR_{\text{Modèle } i})/logRR_{\text{Modèle 1}}$.
[d] Ajusté sur le sexe (référence, les femmes) et l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans).
[e] Statut marital et éducation à l'inclusion.
[f] Taille à l'inclusion et IMC à chaque suivi.
[g] Score au MMSE (à chaque suivi).
[h] Score au CES-D, utilisation de médicaments psychotropes (à chaque suivi).
[i] Fractures, chutes (à chaque suivi).
[j] Diabète, maladie de Parkinson, problèmes de vision et d'audition, dyspnée, prise d'AINS pour douleurs articulaires, prothèse de hanche ou de genou pour arthrose (à chaque suivi).
[k] AVC, maladie coronarienne, artérite des membres inférieurs, hypertension, hypercholestérolémie (à chaque suivi).
[l] Toutes les covariables sont incluses dans le modèle.

III.4.c. Analyses de sensibilité

1- Une première analyse de sensibilité a consisté à exclure les participants qui ont développé une dépendance pendant les quatre, puis sept premières années du suivi (Tableau 6). La vitesse de marche à l'inclusion est toujours associée au risque de dépendance, avec des risques relatifs similaires à ceux des analyses principales. Les risques relatifs liés au déclin de la vitesse de marche sont similaires à ceux des analyses principales quand on exclut les quatre premières années de suivi, alors qu'ils ont tendance à être plus élevés lorsqu'on exclut les sept premières années.

Tableau 6. Incidence de la dépendance en fonction de la vitesse de marche à l'inclusion et du déclin de la vitesse de marche au cours du temps : exclusion des quatre et sept premières années de suivi

	Vitesse de marche à l'inclusion[a]			Déclin de la vitesse de marche[b]		
Modèle	**RR (IC à 95%)**	**P**	**PV[c]**	**RR (IC à 95%)**	**P**	**PV[c]**
Exclusion des quatre premières années de suivi[d]						
Modèle 1[e]	1,74 (1,51, 2,01)	<0,001	--	1,32 (0,98, 1,78)	0,06	--
Modèle complet[f]	1,61 (1,37, 1,89)	<0,001	14,3	1,04 (0,76, 1,42)	0,79	85,1
Exclusion des sept premières années de suivi[g]						
Modèle 1[e]	1,65 (1,26, 2,17)	<0,001	--	1,61 (1,04, 2,50)	0,03	--
Modèle complet[f]	1,59 (1,17, 2,17)	0,003	7,3	1,30 (0,79, 2,12)	0,30	45,4

[a] Pour la diminution d'un écart-type de l'intercept aléatoire (-22,3 cm/s).
[b] Pour la diminution d'un écart-type de la pente aléatoire (-1,27 cm/s par an).
[c] Pourcentage de variation (PV) = $100\times(logRR_{\text{Modèle 1}} - logRR_{\text{Modèle } i})/logRR_{\text{Modèle 1}}$.
[d] N=1 849 participants (femmes, n=1 112, 60,1%), dont 272 (femmes, n=181, 66,5%) ont développé une dépendance.
[e] Ajusté sur le sexe (référence, femmes) et l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans).
[f] Toutes les covariables sont incluses dans le modèle (voir le Tableau 5 pour la description des covariables).
[g] N=1 211 participants (femmes, n=726, 60,0%), dont 77 (femmes, n=52, 67,5%) ont développé une dépendance.

2- Nous avons examiné l'influence du statut marital à l'inclusion et comme variable dépendante du temps. Parmi 2 287 participants mariés à l'inclusion, 400 (17%) deviennent veufs (16%) ou divorcés/séparés (1%) au cours du suivi. Le Tableau 23 en Annexe B montre les résultats des analyses lorsque l'on utilise le statut marital en dépendant du temps. Les pourcentages de variation pour le premier modèle sont plus élevés que lorsque l'on a utilisé le statut marital à l'inclusion (PV=-11,8% *vs.* -4,1% pour la vitesse de marche à l'inclusion ;

PV=-25,7% *vs.* -10,9% pour le déclin de la vitesse de marche). Cependant, le modèle complètement ajusté avec le statut marital en dépendant du temps reste très similaire au modèle principal complètement ajusté.

3- Nous avons tenu compte de la possibilité que certains participants puissent redevenir non dépendants après l'avoir été. Au cours du suivi, 214 participants (34% de ceux ayant développé une dépendance) sont redevenus autonomes au moins une fois après avoir été considérés dépendants ; parmi eux, 178 (28% de ceux ayant développé une dépendance) sont restés autonomes jusqu'à la fin du suivi. Ces sujets, dépendants une seule fois, ont des caractéristiques très semblables aux personnes dépendantes au moins deux fois au cours du suivi ; toutefois, les personnes dépendantes une seule fois marchent plus vite à l'inclusion par rapport à celles dépendantes au moins deux fois (153,8 cm/s *vs.* 146,9 cm/s, P=0,01) (Tableau 24, Annexe B). Les analyses excluant ces participants ont montré des associations encore plus fortes que celles des analyses principales (Tableau 25, Annexe B).

4- Nous avons exclu les suivis des participants une fois qu'ils ont développé une comorbidité entrainant des difficultés à la marche (maladie de Parkinson, démence, fracture de la hanche, accident vasculaire cérébral invalidant). La population d'étude est alors réduite à 3 732 sujets dont 588 (15,8%) deviennent dépendants au cours du suivi. Les résultats de ces analyses montrent des résultats très similaires aux résultats principaux (Tableau 26, Annexe B).

III.5. Discussion

III.5.a. Principaux résultats

Cette étude montre qu'une vitesse de marche lente à l'inclusion et un déclin accéléré de la vitesse de marche au cours du suivi sont des facteurs indépendamment prédictifs de l'incidence de la dépendance sur un suivi de onze ans. L'association est plus forte pour la vitesse de marche à l'inclusion que pour le déclin de la vitesse de marche, même si la force de ces deux associations est de même ordre de grandeur (RR compris entre 1,4 et 1,8). Parmi les covariables, les maladies chroniques, et en particulier la dyspnée, jouent le rôle le plus important pour expliquer ces associations. Enfin, la vitesse de marche à l'inclusion reste associée au risque de dépendance même quand elle survient sept ans après, et cela indépendamment du déclin de la vitesse de marche au cours du suivi.

III.5.b. Comparaison avec la littérature

Nos résultats sont à comparer à ceux d'études antérieures montrant que de mauvaises performances physiques sont associées à un risque plus important de dépendance (Guralnik et al., 1995 ; Guralnik et al., 2000 ; Rosano et al., 2008 ; den Ouden et al., 2011). Cependant, très peu d'études ont examiné le rôle du déclin des performances physiques. Une étude chez des Américains de 65 ans et plus a montré qu'une force de préhension diminuée et une vitesse de marche lente après onze ans de suivi ainsi que le déclin plus important de la force de préhension et de la longueur des foulées entre cinq et onze ans de suivi étaient indépendamment associés à trois domaines de dépendance (mobilité, capacité à porter des poids, ADL) à dix-huit ans de suivi (Hirsch et al., 2012). Une autre étude, menée parmi des Américains de 72 ans et plus, a examiné l'association des performances physiques (vitesse de marche, temps pour se lever d'une chaise 3 fois de suite, temps pour marcher en rond) et de leur déclin entre l'inclusion et un an de suivi avec le risque de dépendance pour les ADL (Gill et al., 1997) ; le déclin des performances physiques était associé à un risque de dépendance plus élevé à un an de suivi, après ajustement sur les performances physiques à l'inclusion, tandis que ce même déclin n'était pas associé au risque de dépendance à trois ans de suivi, après ajustement sur les performances physiques à un an de suivi. Le déclin a été évalué sur la base de deux mesures uniquement, ce qui peut entrainer un phénomène de régression vers la moyenne. Une autre étude conduite parmi 93 femmes dépendantes de 65 ans et plus, évaluées toutes les semaines pendant 24 semaines, a examiné la relation à court terme entre le changement de la fonction physique (score incluant la vitesse de marche, l'équilibre et le temps pour se lever d'une chaise cinq fois) et les ADL et la mobilité (Mendes de Leon et al., 2002) ; les performances physiques à l'inclusion et leur changement au cours du temps étaient indépendamment associés au risque de dépendance à chaque suivi. Enfin, une étude menée chez des Italiens de 65 ans et plus a montré que la dernière performance physique mesurée était un bon prédicteur de la mobilité et la dépendance pour les ADL, indépendamment de la performance physique mesurée antérieurement (qui, elle, n'est pas associée) (Stenholm et al., 2013). Cette étude a mesuré la performance physique deux fois (à trois ans d'écart) et examiné le risque de dépendance six et neuf ans plus tard, tandis que nous avons mesuré la vitesse de marche cinq fois et la dépendance six fois au cours des onze années de suivi. Le court intervalle entre les deux évaluations de la performance physique et l'intervalle relativement long entre la dernière mesure de performance physique et l'évaluation de la dépendance pourraient expliquer la différence des résultats.

III.5.c. Mécanismes possibles

A partir d'une estimation du déclin de la vitesse de marche reposant sur cinq mesures obtenues sur onze ans, nous avons montré que le déclin de la vitesse de marche prédisait le risque de dépendance, indépendamment de la vitesse de marche à l'inclusion. La mesure du déclin de la vitesse de marche permet donc d'identifier comme étant à risque de dépendance des personnes dont la vitesse de marche est initialement bonne, mais qui ont un déclin plus prononcé au cours du suivi, ce que ne permet pas une évaluation unique de la vitesse de marche à l'inclusion ; cette étude apporte donc une information supplémentaire qui permet d'améliorer la prédiction du risque de dépendance. Bien que les participants qui marchent vite à l'inclusion aient tendance à avoir une diminution de la vitesse de marche plus marquée, la corrélation entre la vitesse de marche à l'inclusion et le déclin de la vitesse de marche n'est pas très forte. Ainsi, on ne peut pas savoir à l'avance, à partir d'une seule mesure de vitesse de marche, si la personne aura un plus ou moins grand déclin de la vitesse de marche. En outre, des études ont montré que la dernière mesure de vitesse de marche (la plus proche, appelée aussi valeur courante) était très associée au risque de dépendance « immédiat », indépendamment d'une mesure antérieure de la vitesse de marche (Stenholm et al., 2013) ; dans notre étude, nous avons montré que les personnes dépendantes marchaient moins vite à la fin du suivi (à leur dernière mesure de vitesse de marche) mais qu'elles avaient également un plus grand déclin de la vitesse de marche durant le suivi que les personnes non dépendantes. Ainsi, la dernière mesure de vitesse de marche ne suffit pas à expliquer à elle seule la dépendance et la pente de vitesse de marche est aussi un prédicteur utile.

Inclure dans le modèle la valeur courante de la vitesse de marche ou bien la valeur initiale et la pente de vitesse de marche peuvent apparaitre comme deux approches identiques. Il est possible d'aborder cette question de façon mathématique si on considère uniquement deux mesures. Dans ce cas, le changement de la vitesse de marche ($\Delta = X_2 - X_1$) est une combinaison linéaire de la première (X_1) et de la deuxième (X_2) mesure de vitesse de marche. Le sous-modèle de survie incluant la vitesse de marche à l'inclusion et le changement de vitesse de marche peut alors s'écrire de deux façons strictement équivalentes :

$$h_i(t) = h_0(t)\exp\{\alpha_1 X_1 + \alpha_\Delta \Delta\} \qquad \text{(modèle 1)}$$

$$h_i(t) = h_0(t)\exp\{(\alpha_1 - \alpha_\Delta)X_1 + \alpha_\Delta X_2\} \qquad \text{(modèle 2)}$$

Le modèle 1 est similaire à celui présenté dans les méthodes statistiques (§ III.3.c) et que nous avons utilisé. Le modèle 2 se simplifie en un modèle contenant uniquement X_2, c'est-à-dire la valeur courante, lorsque les coefficients pour la vitesse de marche à l'inclusion et pour la pente sont égaux. Dans ce cas ($\alpha_1 = \alpha_\Delta$), la première valeur (X_1) n'ajoute pas

d'information à la valeur courante (X_2) (comme dans l'analyse de Stenholm et al. 2013). Si α_1 est différent de α_Δ comme dans notre étude, inclure X_1 dans le modèle 2 améliore la valeur prédictive du modèle. En d'autres termes, il est intéressant d'inclure la mesure à l'inclusion, en plus de la valeur courante, si elle joue un rôle différent de celui de la pente. La même démonstration peut être facilement reproduite pour un plus grand nombre de mesures.

La survenue de la dépendance résulte le plus souvent d'un long processus. Ainsi, il est possible qu'une personne devenue dépendante rapidement après le début du suivi puisse déjà marcher lentement à l'inclusion, au cours de la phase d'installation de la dépendance et avant que celle-ci n'ait été diagnostiquée. Nous avons testé cette hypothèse en excluant les cas de dépendance diagnostiqués rapidement après le début de l'étude et montré que la vitesse de marche à l'inclusion continue à prédire la dépendance au moins sept ans après l'inclusion ; ainsi, ce ne sont pas les cas de dépendance diagnostiqués au début du suivi qui expliquent nos résultats. De plus, une vitesse de marche lente représente donc un marqueur précoce de dépendance présent plusieurs années avant son apparition. Cette conclusion est renforcée par le fait que la vitesse de marche est différente selon le statut de dépendance même neuf ans avant le diagnostic de dépendance (Figure 9).

Les comorbidités jouent un rôle plus important dans l'association entre le déclin de la vitesse de marche et le risque de dépendance qu'entre la vitesse de marche à l'inclusion et le risque de dépendance. Il est possible que les covariables à l'inclusion ne capturent pas toute l'histoire de l'exposition des participants à ces covariables avant le suivi d'inclusion, tandis que les covariables dépendantes du temps sont susceptibles de mieux capturer les changements d'exposition au cours du suivi. Par conséquent, il est probable que la confusion résiduelle soit plus importante pour les associations à l'inclusion que pour l'association avec le déclin.

Plusieurs covariables sont susceptibles d'être impliquées dans l'association entre la vitesse de marche et la dépendance. Dans nos analyses, la dyspnée a la plus forte association avec la vitesse de marche et la dépendance, et a joué le rôle le plus fort dans l'explication de leur association. La dyspnée peut résulter de nombreuses pathologies, telles que l'insuffisance cardiaque, la broncho-pneumopathie chronique obstructive ou l'obésité, qui représentent trois facteurs de risque de vitesse de marche lente et de dépendance (Peres et al., 2005 ; Lang et al., 2008). Ces résultats confirment donc que l'amélioration de la prévention ou de la gestion des maladies chroniques peut réduire le risque de dépendance.

III.5.d. Forces et limites de l'étude

Ces résultats présentent des limites. Tout d'abord, les modèles conjoints que nous avons utilisés ne peuvent pas tenir compte de la censure par intervalle, ce qui nous oblige à utiliser le point médian entre le suivi auquel la dépendance a été diagnostiquée et le suivi précédent comme date d'apparition de la dépendance. Cette approche est néanmoins raisonnable lorsque les intervalles entre les suivis ne sont pas trop larges (Law et al., 1992), comme dans 3C-Dijon (deux ou trois ans). Deuxièmement, nous n'avons pas pris en compte la possibilité que certaines personnes puissent redevenir non-dépendantes après avoir été dépendantes. Cependant, excepté une vitesse de marche plus rapide, ces personnes ont des caractéristiques similaires aux personnes étant diagnostiquées dépendantes au moins deux fois au cours du suivi et les analyses excluant ces personnes donnent des résultats similaires aux résultats principaux. Troisièmement, les analyses principales ne tiennent pas compte du changement de statut marital au cours de la vie, alors que de tels changements (le veuvage en particulier) peuvent engendrer des changements sur le mode de vie, la qualité de vie et la dépendance. Cependant, la prise en compte du statut marital en dépendant du temps donne des résultats comparables à ceux obtenus lorsque l'on utilise le statut marital à l'inclusion. Quatrièmement, certaines variables de confusion potentielles ne sont peut-être pas bien définies à cause d'un recueil de données insuffisamment précis. En particulier, l'arthrose, qui est une cause importante de déclin physique et de dépendance (Ling et al., 2006 ; March et al., 2014), n'est définie que à l'aide d'une question sur la mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou et d'une question sur les motifs d'hospitalisations. Il est donc possible que nous ne tenions pas compte correctement de certaines pathologies liées à la dépendance. Cinquièmement, les participants exclus des analyses étaient plus âgés à l'inclusion et moins instruits, mais similaires aux autres participants pour le sexe et le statut marital. Bien que nous ayons probablement sous-estimé le risque absolu de la dépendance, l'estimation des associations a moins de risque d'être biaisée. Sixièmement, étant donné que la vitesse de marche a été mesurée seulement entre 65 et 85 ans, nos résultats ne peuvent être généralisés au-delà de cette tranche d'âge. De plus, la vitesse de marche n'est pas mesurée à tous les suivis pour tous les participants. Comme nous suivons les participants jusqu'à leur dernière mesure de vitesse de marche disponible, ceux qui développent une dépendance à distance de leur dernière mesure de vitesse de marche ou après 85 ans sont considérés comme étant non dépendants à la date de la dernière mesure de vitesse de marche. Ces participants ont un moins bon profil général de santé que les participants qui restent non dépendants jusqu'à la fin de l'étude. Ainsi, le nombre de personnes dépendantes est là-encore sous-estimé. De plus, le

fait que des sujets soient considérés non dépendants représente une approche conservative. Enfin, une limite liée à 3C et plus généralement à de nombreuses études de cohorte repose sur le fait que, à l'inclusion, les participants vivaient chez eux, étaient capable de venir au centre, et donc étaient en meilleure santé que les personnes n'ayant pas participé à l'étude. Même si cela peut conduire à une sous-estimation de l'incidence de la dépendance, il a été démontré que si le suivi est adéquat, l'association entre l'exposition et l'incidence d'un évènement est peu susceptible d'être biaisée (Criqui, 1979).

Les principales forces de cette étude reposent sur les caractéristiques de la cohorte 3C-Dijon et en particulier sa grande taille et sa longue période de suivi avec un maximum de six mesures de dépendance et de cinq mesures de vitesse de marche, qui nous permettent d'obtenir une estimation précise du déclin de la vitesse de marche. De plus, les performances physiques ont été évaluées à l'aide d'une mesure objective et très reproductible (la vitesse de marche). Cette vitesse de marche a été mesurée selon un protocole simple et reproductible (Graham et al., 2008). En outre, l'évènement étudié est un indicateur hiérarchisé de dépendance qui combine les informations des trois échelles de dépendance qui décrit l'évolution de la dépendance (Barberger-Gateau et al., 2000). Les modèles conjoints ont également de nombreux avantages par rapport aux modèles de Cox à risques proportionnels pour variables dépendantes du temps. En effet, en modélisant la variable longitudinale comme un processus aléatoire (ici la vitesse de marche), ces modèles permettent un examen plus précis de l'association entre le processus longitudinal et l'évènement (ici la dépendance) en prenant en compte l'erreur de mesure de la variable longitudinale (Rizopoulos et al., 2014). De plus, ces modèles sont remarquablement flexibles, alors que les modèles de Cox à risques proportionnels pour variables dépendantes du temps permettent seulement d'étudier l'association entre la valeur courante du processus longitudinal et l'incidence de l'évènement à examiner, ne permettant pas l'analyse du changement de l'exposition avec l'évènement.

III.5.e. Conclusion

En conclusion, chez les personnes âgées françaises, une vitesse de marche lente à un temps donné est un prédicteur robuste du risque de dépendance, et cela même quand elle est évaluée sept ans avant le diagnostic de dépendance. En outre, le déclin de la vitesse de marche sur onze ans de suivi est également associé à un risque de dépendance, indépendamment de la vitesse de marche initiale. Ces résultats soulignent l'intérêt d'évaluations répétées des performances physiques chez les personnes âgées afin de mieux identifier les personnes à risque de devenir dépendantes.

Chapitre IV – Comportements de santé, déclin physique et dépendance

Cette partie porte sur le second objectif de la thèse, qui est d'examiner la relation des comportements de santé avec le déclin physique et le risque de dépendance. Afin de répondre à cet objectif, nous avons effectué des analyses selon trois axes différents. Le premier consiste à étudier la relation entre les comportements de santé mesurés une seule fois et le risque de dépendance dans 3C-Dijon. Le second a pour objectif d'étudier la relation entre les trajectoires de comportements de santé au cours de la vie adulte et le risque de dépendance à un âge plus avancé dans la cohorte Whitehall II. Enfin, le troisième et dernier axe consiste à étudier la relation de l'IMC (qui est un indicateur de la balance énergétique entre l'activité physique et l'alimentation) et du changement d'IMC au cours du temps avec le changement des mesures objectives (vitesse de marche) et subjectives (dépendance) du déclin fonctionnel.

IV.1. Comportements de santé et dépendance – 3C

IV.1.a. Introduction

Nous avons vu dans l'introduction que les comportements de santé défavorables tels que le manque d'activité physique (Wang et al., 2002 ; Landi et al., 2007 ; Liao et al., 2011), l'alimentation déséquilibrée (Houston et al., 2005 ; Vercambre et al., 2009 ; Feart et al., 2011), le tabagisme (Liao et al., 2011 ; Agahi et al., 2013 ; Van Oyen et al., 2014), l'abstinence pour l'alcool (LaCroix et al., 1993 ; Wang et al., 2002 ; Maraldi et al., 2009 ; Liao et al., 2011) et la consommation élevée d'alcool (Liao et al., 2011) sont associés à une augmentation du risque de dépendance chez les personnes âgées. Cependant, peu d'études ont examiné l'association entre la combinaison des comportements de santé défavorables et la dépendance (Vita et al., 1998 ; Koster et al., 2007 ; Liao et al., 2011). En outre, les mécanismes impliqués dans l'association entre les comportements de santé défavorables et la dépendance sont mal compris.

Notre objectif a donc été d'étudier la relation entre les comportements de santé défavorables, chaque comportement examiné séparément et en combinaison avec les autres, et le risque de dépendance au cours d'un suivi de onze ans. Un autre objectif est d'examiner le rôle de médiateurs potentiels (IMC, fonction cognitive, symptômes dépressifs, traumatismes, maladies chroniques, maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque) dans l'association entre les comportements de santé défavorables et la dépendance.

IV.1.b. Récapitulatif des données utilisées

Pour répondre à cet objectif, nous utilisons les données de la cohorte dijonnaise des 3-Cités ; les variables utilisées sont résumées dans la Figure 10. La variable d'intérêt est ici la dépendance (Dép, dépendant modéré ou sévère *vs.* autonome ou dépendant léger), mesurée à tous les suivis ; les variables explicatives sont les comportements de santé (CS, consommation d'alcool, statut tabagique, activité physique et fréquence de consommation de fruits et légumes), mesurés à l'inclusion et considérés en plusieurs classes ou comme variables binaires (défavorables/sains). Comme dans le chapitre précédent, les covariables utilisées pour cette analyse sont considérées à l'inclusion :

- Mesures socio-démographiques (sexe, âge, statut marital et éducation),

ou comme variables dépendantes du temps :

- IMC,
- Score au MMSE,
- Score à l'échelle CES-D ou utilisation de médicaments psychotropes,
- Traumatismes (fractures, chutes),
- Maladies chroniques (diabète, maladie de Parkinson, problèmes de vision, problèmes d'audition, dyspnée, prise d'AINS pour douleurs articulaires, prothèse de hanche ou de genou pour arthrose),
- Maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque (AVC, maladie coronarienne, artérite des membres inférieurs, hypertension, hypercholestérolémie).

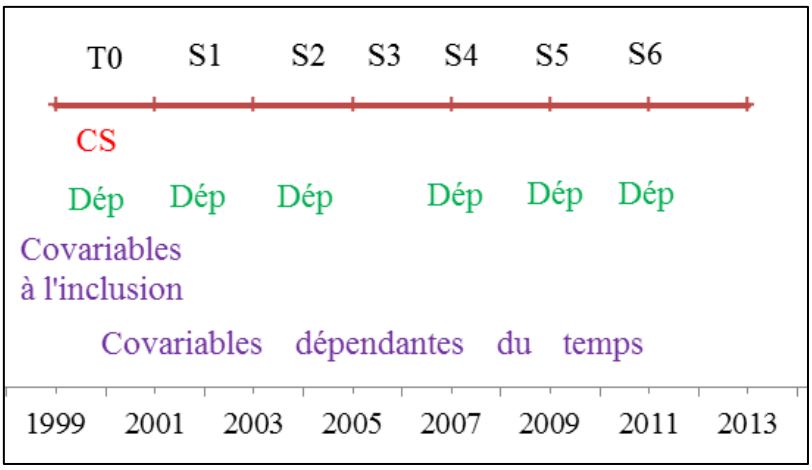


Figure 10. Récapitulatif des données utilisées

IV.1.c. Méthodes statistiques

i. Constitution de l'échantillon

Nous avons exclu les participants :

- dépendants à l'inclusion,
- qui ont abandonné l'étude avant le suivi 1 et étaient vivants à la fin du suivi (qui ne contribuent donc ni au risque de dépendance, ni au risque de décès),
- dont au moins un comportement de santé était manquant à l'inclusion,
- dont le statut de dépendance était inconnu à toutes les visites.

ii. Analyse de survie pour données censurées par intervalle avec prise en compte du risque concurrent lié au décès

- *Censure par intervalle*

La date de survenue d'un évènement est dite censurée par intervalle quand, au lieu d'observer avec exactitude le temps de l'évènement, la seule information disponible est qu'il a eu lieu entre deux dates connues. La censure par intervalle est due au fait qu'une personne est suivie de manière discontinue, ce qui est le cas dans les études de cohorte comme 3C, et si on ne connait pas la date de survenue de l'évènement d'intérêt, ce qui est le cas pour la dépendance dont l'installation est progressive. La méthode habituelle d'analyse de survie consiste à définir la date de l'évènement à la date du diagnostic (Figure 11, A). Une alternative est de définir la date d'évènement comme le milieu de l'intervalle entre la date de diagnostic et la date de la visite précédente (Figure 11, B). Ces approches tendent à biaiser les estimations des coefficients des modèles de survie, surtout quand les intervalles sont longs et de longueur différente (Law et al., 1992). Des techniques spécifiques pour la prise en compte des données censurées par intervalle sont alors préférées, comme des modèles de Weibull pour données censurées par intervalle par exemple ; dans ce cas, le modèle va prendre en compte le fait que la maladie peut commencer n'importe quand entre la visite du diagnostic et la précédente (Figure 11, C). Dans cette étude, la dépendance est censurée par intervalle puisque nous ne connaissons pas la date exacte du début de la dépendance mais savons seulement qu'elle a débuté entre la visite où le diagnostic a été effectué et la visite précédente.

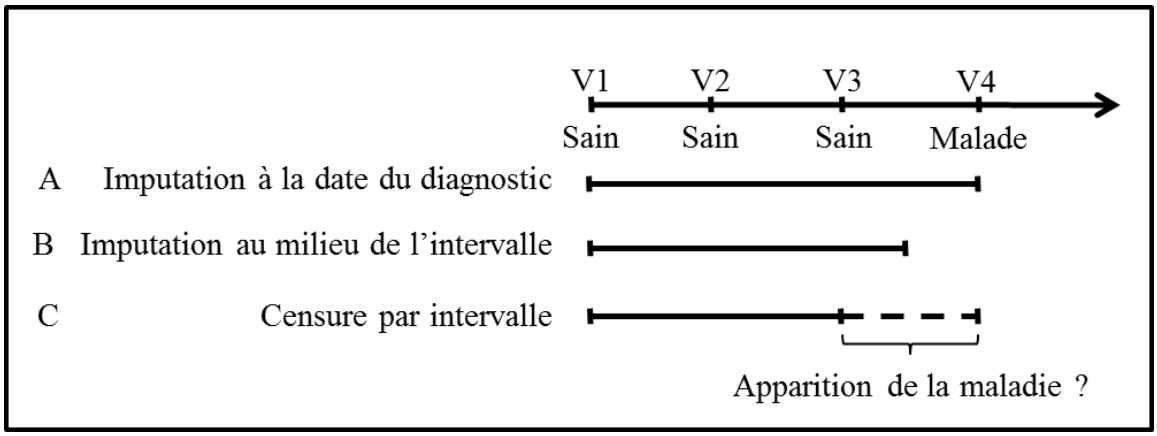


Figure 11. Données censurées par intervalle : différentes approches de prise en compte

○ *Risque concurrent avec le décès*

Le décès est un évènement concurrent majeur dont il faut tenir compte, surtout dans le cadre d'études sur le vieillissement. Dans cette étude, une personne dépendante a plus de risque de décéder qu'une personne non dépendante, d'où l'importance de tenir compte du décès dans nos analyses.

Pour tenir compte du risque concurrent lié au décès dans un modèle de survie habituel, on peut censurer les sujets qui décèdent avant l'apparition de l'évènement à la date de leur décès (Figure 12, A). Lorsque l'évènement est censuré par intervalle, la prise en compte des risques concurrents devient plus compliquée. En effet, un sujet peut développer la maladie après sa dernière visite et décéder avant la visite suivante ; cette personne ne serai pas identifiée comme étant malade ce qui conduit à sous-estimer l'incidence de l'évènement si on censure ce sujet à la visite 3 (Figure 12, B). Cette sous-estimation est d'autant plus importante que l'évènement d'intérêt augmente le risque de décès (Leffondre et al., 2013). Le modèle *illness-death* pour données censurées par intervalle va tenir compte du fait que les sujets peuvent développer la maladie entre la dernière visite et le décès ou la date de dernières nouvelles (Figure 12, C).

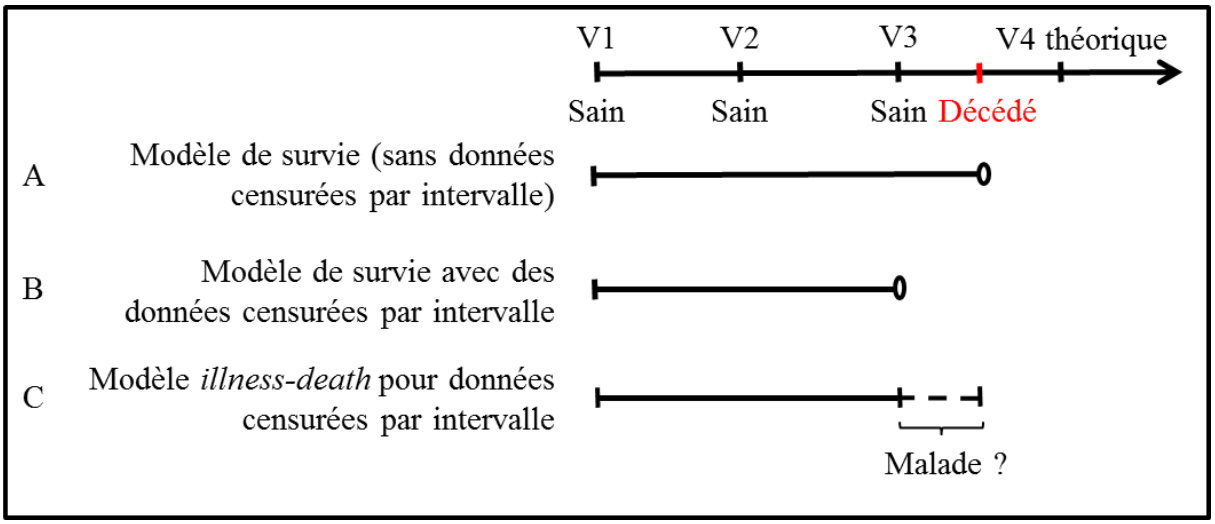


Figure 12. Méthodes d'analyses des risques concurrents

- *Modèle illness-death pour données censurées par intervalle*

Ce modèle (Figure 13) repose sur trois états (sain, malade et décédé) et permet d'estimer simultanément l'effet de l'exposition sur la maladie et sur le risque de décès chez les personnes saines et malades (Joly et al., 2002 ; Leffondre et al., 2013). Les intensités de transition entre ces états s'écrivent et s'interprètent de la façon suivante :

- $\alpha_{01}(t|Z) = \alpha_{01,0}(t)exp(\beta_{01}^T Z)$: incidence de la maladie à l'âge *t* pour les sujets ayant une certaine valeur des covariables Z,
- $\alpha_{02}(t|Z) = \alpha_{02,0}(t)exp(\beta_{02}^T Z)$: taux de mortalité à l'âge *t* pour les sujets non malades ayant une certaine valeur des covariables Z,
- $\alpha_{12}(t|Z) = \alpha_{12,0}(t)exp(\beta_{12}^T Z)$: taux de mortalité à l'âge *t* pour les sujets malades ayant une certaine valeur des covariables Z,

où *t* représente le temps (ici l'âge), $\alpha_{kl,0}$ représente l'intensité de transition de base non spécifiée entre les états *k* (*k*=0, 1) et *l* (*l*=1, 2), et β_{kl}^T représente le vecteur des coefficients de régression qui mesurent l'effet des covariables Z sur l'intensité de transition entre les états *k* et *l*.

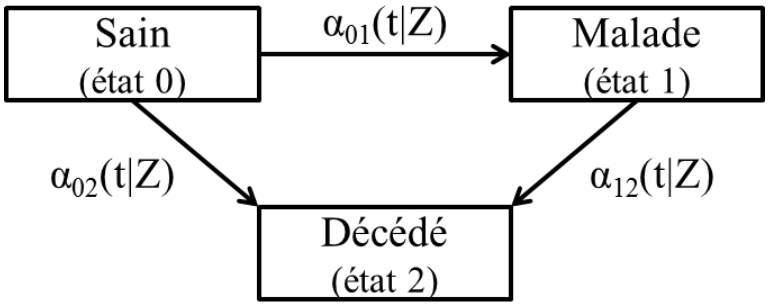


Figure 13. Modèle *illness-death*

Tous les participants qui ont développé une dépendance au cours du suivi ont été censurés par intervalle entre la visite où la dépendance a été constatée et la visite précédente. Les participants qui sont restés en vie sans dépendance au cours du suivi ont été censurés à droite à la dernière visite. L'âge a été utilisé comme échelle de temps, avec le temps d'entrée défini comme l'âge du sujet à l'inclusion. La méthode d'estimation du risque de base utilisée est une distribution paramétrique (Weibull). Les modèles ont été ajustés pour tenir compte des facteurs de confusion (sexe, éducation, statut marital) ; l'interaction entre le sexe et le statut marital a été ajoutée puisque des analyses préliminaires ont montré que l'association entre le statut marital et la dépendance est modifiée par le sexe.

Ces analyses ont été effectuées avec le *package* R *SmoothHazard*.

iii. Déroulement des analyses

Tout d'abord, nous avons construit des modèles distincts pour chaque comportement de santé (modèle 1). Pour évaluer leurs effets indépendants, nous avons ensuite inclus tous les comportements de santé dans un seul modèle multivarié, d'abord pour les variables en classes (modèle 2) puis pour les variables binaires (défavorables/sains) (modèle 3). Enfin, nous avons construit un score de comportements de santé défavorables, défini comme le nombre de comportements de santé défavorables (Knoops et al., 2004 ; Khaw et al., 2008 ; Sabia et al., 2009 ; Kvaavik et al., 2010 ; Hamer et al., 2011) et indépendamment associés au risque de dépendance dans le modèle 3 (activité physique faible ou intermédiaire ; consommation de fruits et légumes moins d'une fois par jour ; fumeurs actuels ou ayant arrêté récemment) ; ce score va de zéro à trois. Enfin, nous avons examiné la relation entre ce score et le risque de dépendance (risque relatif pour l'augmentation d'une unité du score de comportements de santé défavorables).

iv. Prise en compte des covariables

Les comportements de santé défavorables sont associés à d'autres comorbidités qui, à leur tour, représentent des facteurs de risque de dépendance. Par exemple, les comportements de santé défavorables sont associés à un IMC plus élevé (Botoseneanu et al., 2012) qui est, lui-même, associé à la dépendance (Artaud et al., 2015a) (Figure 14).

Comportements de santé défavorables → IMC haut → Dépendance

Figure 14. Contribution de médiateurs à l'association entre les comportements de santé et la dépendance

Nous avons donc examiné dans quelle mesure l'association entre les comportements de santé défavorables et la dépendance était expliquée par des médiateurs potentiels en estimant le pourcentage de variation : $PV=100\times(logRR_{\text{Modèle1}}-logRR_{\text{Modèle}i})/logRR_{\text{Modèle1}}$. Pour ces analyses, nous avons exclus les sujets qui avaient des données manquantes pour l'une des covariables. Les médiateurs considérés sont les suivants : performances cognitives, IMC, symptômes dépressifs et médicaments psychotropes, traumatismes, maladies chroniques, maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque.

v. Analyses de sensibilité

Nous avons conduit différentes analyses de sensibilité. La première a consisté à répéter les analyses principales pour d'autres définitions de la dépendance : la dépendance pour la mobilité uniquement et la dépendance pour les ADL ou IADL (regroupés dû au très faible nombre de participants dépendants pour les ADL uniquement) (Feart et al., 2011).

Les interactions entre les comportements de santé défavorables et le sexe ne sont pas statistiquement significative ; nos analyses principales sont donc présentées pour les hommes et femmes ensemble, tout en ajustant sur le sexe. Comme le risque de dépendance est plus élevé chez les femmes et que les comportements de santé varient en fonction du sexe, nous avons également stratifié les analyses sur le sexe.

La définition des comportements de santé défavorables a été effectuée *a priori*, en se basant sur les résultats de la littérature. Nous avons voulu examiner d'autres définitions des comportements de santé défavorables afin d'évaluer la pertinence des définitions utilisées.

La dépendance est le plus souvent un processus progressif et le déclin fonctionnel qui peut précéder le diagnostic de la dépendance pourrait influencer les comportements de santé à

l'inclusion, en particulier en cas de dépendance survenant peu de temps après l'inclusion (causalité inverse) ; afin d'évaluer ce biais potentiel, nous avons exclu les participants ayant un diagnostic de dépendance aux visites 1 ou 2 (c'est à dire, ceux qui ont développé une dépendance au cours des quatre premières années du suivi).

Les analyses principales ne tiennent pas compte de la possibilité que certains participants puissent redevenir autonomes ; nous avons donc exclu ces cas et répété les analyses.

Enfin, les analyses de survie requièrent un évènement binaire ; afin de tenir compte de la nature ordinale de l'indicateur hiérarchisé de dépendance, nous avons utilisé une régression logistique multinomiale à chaque visite, avec l'indicateur hiérarchisé de dépendance en quatre classes comme variable dépendante.

IV.1.d. Résultats

i. Description de l'échantillon

A l'inclusion, 488 (9,9%) parmi 4 931 participants sont dépendants et exclus des analyses ; de plus, les 195 participants qui ont abandonné l'étude avant la visite 1 et ne sont pas décédés pendant le suivi sont également exclus des analyses (Figure 26, Annexe C). Ces participants sont moins actifs physiquement (17,7% contre 24,7% dans la catégorie élevée, P=0,05) et consomment moins d'alcool de façon modérée (49,5% *vs.* 63,7%, P<0,001) que ceux que nous avons retenu pour les analyses ; il n'y a pas de différences d'âge, de sexe, d'habitudes alimentaires, de statut tabagique et du score de comportements de santé défavorables (P>0,05) entre ces deux groupes. En outre, 266 participants ont des données manquantes pour au moins un comportement de santé (n=254) ou pour la dépendance à chaque suivi (n=12). Nos analyses reposent donc sur 3 982 participants (dont 60,5% de femmes). Par rapport aux participants inclus dans les analyses, les personnes exclues (n=461) sont plus âgées (75,1 ans *vs.* 73,9 ans, P<0,001), consomment plus souvent des fruits et légumes moins d'une fois par jour (72,1% *vs.* 66,9%, P ajusté sur l'âge =0,02), et consomment moins souvent de l'alcool de façon modérée (56,3% *vs.* 63,7%, P ajusté sur l'âge =0,01). Il n'y a pas de différences pour le sexe, l'activité physique, le statut tabagique et le score de comportements de santé défavorables (P ajusté sur l'âge >0,05).

La Figure 15 représente le modèle *illness-death* appliqué à nos données ; sur les 3 982 sujets inclus dans l'étude, 1 236 (31%) sont devenus dépendants et 992 (25%) sont décédés au cours du suivi, dont 702 n'ont pas été diagnostiqués comme dépendants lors de leur dernier

examen avant le décès. La flèche en pointillés représente les sujets qui décèdent et ont pu devenir dépendants avant le décès sans qu'on ne l'ait su.

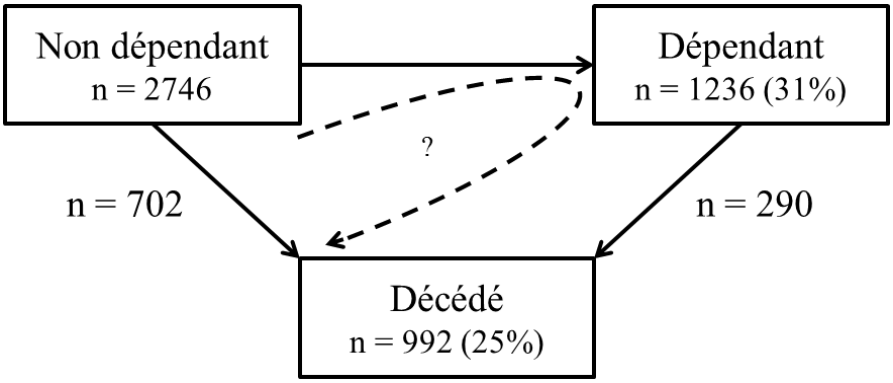


Figure 15. Modèle *illness-death* appliqué à la dépendance dans l'étude 3C-Dijon

Pendant un suivi total de onze ans (moyenne=6,8 ans, ET=3,4), les 3 982 participants de l'étude ont contribué pour 27 141 personnes-années ; 1 236 (69,7% de femmes) ont développé une dépendance (incidence = 45,5 / 1 000 personnes-années). Comme le montre la Figure 16, l'incidence de la dépendance passe de 3,4 / 1 000 personnes-années chez les sujets âgés de 65-70 ans à 288,0 / 1 000 personnes-années chez les 90 ans et plus ; l'incidence de la dépendance est toujours plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

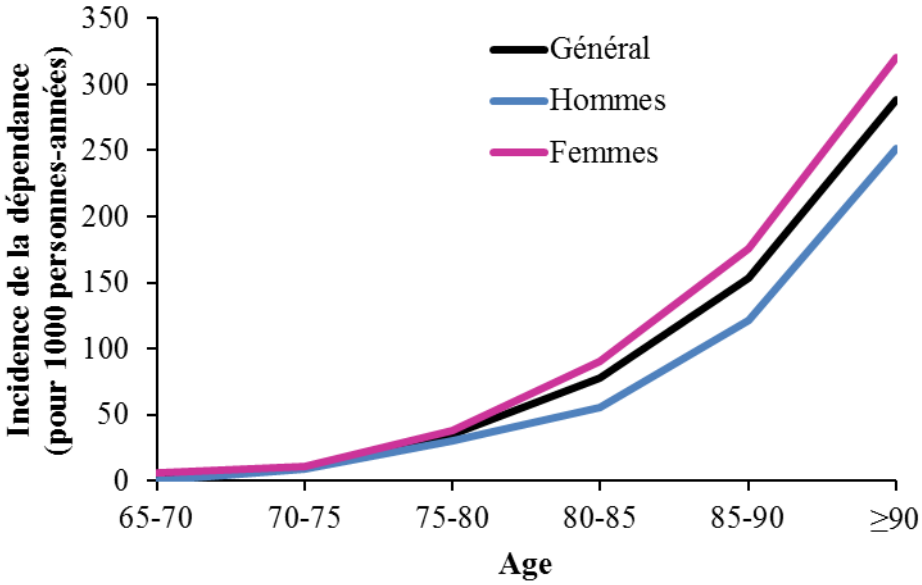


Figure 16. Incidence de la dépendance selon l'âge et le sexe dans 3C-Dijon

Parmi les participants qui sont restés non dépendants et vivants, 937 ont été vus pour la dernière fois à la visite 6, 296 à la visite 5, 293 à la visite 4, 361 à la visite 2, et 155 à la visite 1 ; les participants censurés avant la visite 6 ont tendance à être plus âgés (73,1 ans *vs.* 70,9 ans, P<0,001) et moins actifs physiquement (24,5% *vs.* 37,4% dans la catégorie élevée, P ajusté sur l'âge <0,001) ; il n'y avait aucune différence pour l'alimentation, le statut tabagique et la consommation d'alcool entre les participants vus à la visite 6 et ceux censurés avant (P ajusté sur l'âge >0,05).

Le Tableau 7 montre les caractéristiques de l'ensemble des participants selon leur statut de dépendance. Les participants qui ont développé une dépendance sont plus âgés, plus souvent des femmes et moins souvent célibataires que les participants sans dépendance. Ils sont également moins actifs physiquement, consomment moins de fruits et légumes, ont un plus grand nombre de comportements de santé défavorables et ont un profil de santé moins bon. Dans ces analyses simples, sans prise en compte du temps, il ne semble pas y avoir d'association entre le statut tabagique ou la consommation d'alcool et la dépendance.

Les comportements de santé défavorables tendent à s'agréger ; les personnes ayant un comportement de santé défavorable sont plus susceptibles d'en avoir également d'autres ; le Tableau 27 en Annexe C montre que les rapports de cotes entre les différents comportements de santé défavorables sont compris entre 1,2 et 1,5. Le Tableau 28 en Annexe C montre les caractéristiques de la population selon le score de comportements de santé défavorables. L'alcool ne fait pas partie de ce score car il n'est pas associé au risque de dépendance d'après les résultats du modèle *illness-death* (§ IV.1.d.ii). Environ 9% des participants n'ont aucun comportement de santé défavorable, 35% en ont un, 49% en ont deux et 7% trois. Les comportements de santé défavorables sont plus fréquents chez les participants plus âgés, chez les hommes, chez les participants divorcés, séparés ou veufs, chez les personnes ayant un bas niveau d'éducation et chez les personnes qui vont développer des pathologies au cours du suivi.

Tableau 7. Caractéristiques des participants selon leur statut de dépendance à la fin du suivi

Caractéristiques	Total	Non dépendant	Dépendant	RC[a]
Covariables à l'inclusion				
N (%)	3 982	2 746 (69,0)	1 236 (31,0)	
Age (années)	73,9 (5,2)	73,0 (4,8)	75,7 (5,5)	1,70***
Hommes	1 572 (39,5)	1 197 (43,6)	375 (30,3)	0,55***
Statut marital				
Marié	2 358 (59,2)	1 664 (60,6)	694 (56,1)	Réf.
Divorcé, séparé ou veuf	1 294 (32,5)	840 (30,6)	454 (36,7)	0,89
Célibataire	330 (8,3)	242 (8,8)	88 (7,1)	0,63***
Education				
Aucune étude ou certificat d'études primaires	1 368 (34,4)	899 (32,7)	469 (37,9)	Réf.
CAP, BEP ou BEPC	1 277 (32,1)	900 (32,8)	377 (30,5)	0,83*
Baccalauréat ou études supérieures	1 337 (33,6)	947 (34,5)	390 (31,6)	0,87
Activité physique				
Élevée	981 (24,6)	773 (28,2)	208 (16,8)	Réf.
Intermédiaire	2 036 (51,1)	1 406 (51,2)	630 (51,0)	1,51***
Faible	965 (24,2)	567 (20,6)	398 (32,2)	2,38***
Consommation de fruits et légumes				
Au moins une fois par jour	1 317 (33,1)	947 (34,5)	370 (29,9)	Réf.
Quatre à six fois par semaine	1 496 (37,6)	988 (36,0)	508 (41,1)	1,38***
Moins de quatre fois par semaine	1 169 (29,4)	811 (29,5)	358 (29,0)	1,16
Statut tabagique				
Non-fumeurs	2 428 (61,0)	1 601 (58,3)	827 (66,9)	Réf.
Anciens fumeurs de longue date	1 056 (26,5)	790 (28,8)	266 (21,5)	0,88
Anciens fumeurs récents	284 (7,1)	194 (7,1)	90 (7,3)	1,30
Fumeurs actuels	214 (5,4)	161 (5,9)	53 (4,3)	0,87
Consommation d'alcool				
Non-buveurs	726 (18,2)	488 (17,8)	238 (19,3)	0,98
Anciens buveurs	87 (2,2)	54 (2,0)	33 (2,7)	1,38
Buveurs modérés	2 538 (63,7)	1 745 (63,5)	793 (64,2)	Réf.
Gros buveurs	631 (15,8)	459 (16,7)	172 (13,9)	0,95
Nombre de comportements de santé défavorables				
0	355 (8,9)	279 (10,2)	76 (6,1)	Réf.
1	1 378 (34,6)	1 000 (36,4)	378 (30,6)	1,42*
2	1 961 (49,2)	1 274 (46,4)	687 (55,6)	1,95***
3	288 (7,2)	193 (7,0)	95 (7,7)	2,40***

Tableau 7. (suite)

Caractéristiques	Total	Non dépendant	Dépendant	RC[a]
Covariables dépendantes du temps				
N (%)	3 844	2 613 (68,0)	1 231 (32,0)	
IMC (kg/m²)[b]	25,8 (4,0)	25,6 (3,7)	26,1 (4,3)	1,21***
Score MMSE[b]	27,1 (2,0)	27,3 (1,8)	26,8 (2,4)	0,76***
Symptômes dépressifs[c]	1 337 (34,8)	831 (31,8)	506 (41,1)	1,32***
Médicaments psychotropes[c]	1 574 (40,9)	985 (37,7)	589 (47,8)	1,36***
Fractures[c]	581 (15,1)	364 (13,9)	217 (17,6)	1,11
Chutes[c]	1 175 (30,6)	725 (27,7)	450 (36,6)	1,30***
Diabète[c]	506 (13,2)	335 (12,8)	171 (13,9)	1,22
Maladie de Parkinson[c]	77 (2,0)	34 (1,3)	43 (3,5)	3,20***
Problèmes de vision[c]	668 (17,4)	392 (15,0)	276 (22,4)	1,45***
Problèmes d'audition[c]	803 (20,9)	481 (18,4)	322 (26,2)	1,55***
Dyspnée[c]	876 (22,8)	469 (17,9)	407 (33,1)	2,10***
Prise d'AINS pour douleurs articulaires[c]	907 (23,6)	598 (22,9)	309 (25,1)	1,04
Cancers[c]	585 (15,2)	411 (15,7)	174 (14,1)	0,93
Prothèse de hanche ou de genou pour arthrose[c]	381 (9,9)	198 (7,6)	183 (14,9)	1,99***
AVC[c]	226 (5,9)	129 (4,9)	97 (7,9)	1,81***
Maladies coronariennes ou artérites des membres inférieurs[c]	697 (18,1)	445 (17,0)	252 (20,5)	1,38***
Hypertension[c]	3 369 (87,6)	2 275 (87,1)	1 094 (88,9)	1,13
Hypercholestérolémie[c]	1 739 (45,2)	1 213 (46,4)	526 (42,7)	0,85*

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (écart-type), les proportions par leurs effectifs (pourcentage).

* P<0,05 ; ** P<0,01 ; *** P<0,001

[a] Rapports de cotes provenant d'une régression logistique sur le statut de dépendance, ajusté sur le sexe ; pour les variables quantitatives, les rapports de cotes sont exprimés pour l'augmentation d'un écart-type.

[b] Moyenne de toutes les mesures prises durant le suivi.

[c] Au moins une fois durant le suivi.

ii. Comportements de santé et risque de dépendance

Le Tableau 29 (Annexe C) donne les résultats complets (en particulier des covariables) du modèle *illness-death* pour la relation entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance. Les femmes ont 1,80 fois plus de risque de devenir dépendantes que les hommes et les personnes plus éduquées ont moins de risque de devenir dépendantes que celles moins éduquées. L'effet du statut marital sur le risque de dépendance est très différent selon le sexe (P de l'interaction =0,003) ; en effet, chez les hommes, les célibataires ont plus de risque de devenir dépendants que les hommes mariés (RR=3,00) alors que les divorcés, séparés ou veufs n'ont pas plus de risque (RR=1,15). A l'inverse, chez les femmes, les célibataires et les divorcées, séparées ou veuves ont moins de risque de devenir dépendantes que les femmes mariées (RR=0,46 et RR=0,71 respectivement).

Le Tableau 8 montre l'association entre les comportements de santé et le risque de dépendance. Dans le modèle 1, tous les comportements de santé sont considérés individuellement, tandis que dans les modèles 2 et 3, les comportements de santé sont ajustés les uns sur les autres ; le modèle 2 inclus les comportements de santé en catégories tandis que le modèle 3 inclus les comportements de santé binaires.

Le risque de dépendance augmente lorsque le niveau d'activité physique diminue (modèle 1, P de tendance <0,001) ; les participants ayant une activité physique faible ou intermédiaire ont 1,76 fois (IC à 95% : 1,51 à 2,05) plus de risque de devenir dépendants au cours du suivi que les personnes ayant une activité physique élevée. De même, le risque de dépendance augmente lorsque la consommation de fruits et légumes diminue (P de tendance <0,001) ; les participants qui consomment des fruits et légumes moins d'une fois par jour ont 1,29 fois (IC à 95% : 1,14 à 1,45) plus de risque de devenir dépendants par rapport à ceux en consommant plus d'une fois par jour. Seuls les fumeurs ayant arrêté récemment ont un risque de dépendance significativement plus élevé que les non-fumeurs ; lorsque l'on dichotomise le statut tabagique, les fumeurs actuels ou ceux ayant arrêté récemment ont 1,29 fois (IC à 95% : 1,09 à 1,54) plus de risque de devenir dépendants par rapport aux non-fumeurs et à ceux ayant arrêté depuis longtemps. Seuls les anciens buveurs ont un risque plus élevé de dépendance par rapport aux buveurs modérés ; il n'existe pas d'association entre la consommation d'alcool défavorable (non-buveurs, anciens ou gros buveurs) et le risque de dépendance.

Les modèles 2 et 3 fournissent des estimations très proches de celles du modèle 1 ; une activité physique faible ou intermédiaire, une faible consommation de fruits et légumes et fumer ou avoir arrêté depuis peu sont associés à un risque augmenté de dépendance.

Tableau 8. Association entre les comportements de santé et le risque de dépendance

Caractéristiques	Modèle 1[a]			Modèle 2[b]			Modèle 3[b]	
	RR (IC à 95%)	P	P	RR (IC à 95%)	P	P	RR (IC à 95%)	P
Activité physique								
Élevée	1,00 (Réf.)	--		1,00 (Réf.)	--			
Intermédiaire	1,58 (1,35, 1,86)	<0,001		1,53 (1,31, 1,78)	<0,001			
Faible	2,16 (1,82, 2,56)	<0,001	<0,001[c]	2,10 (1,77, 2,48)	<0,001	<0,001[c]		
Faible ou intermédiaire *vs*. élevée	1,76 (1,51, 2,05)	<0,001					1,72 (1,48, 2,00)	<0,001
Consommation de fruits et légumes								
Au moins une fois par jour	1,00 (Réf.)	--		1,00 (Réf.)	--			
Quatre à six fois par semaine	1,27 (1,11, 1,45)	<0,001		1,27 (1,11, 1,45)	0,001			
Moins de quatre fois par semaine	1,31 (1,13, 1,52)	<0,001	<0,001[c]	1,25 (1,08, 1,44)	0,003	0,003[c]		
Moins d'une fois par jour *vs*. au moins une fois par jour	1,29 (1,14, 1,45)	<0,001					1,24 (1,10, 1,41)	0,001
Statut tabagique								
Non-fumeurs	1,00 (Réf.)	--		1,00 (Réf.)	--			
Anciens fumeurs de longue date	1,02 (0,88, 1,19)	0,78		1,05 (0,90, 1,24)	0,51			
Anciens fumeurs récents	1,42 (1,14, 1,76)	0,002		1,44 (1,15, 1,80)	0,001			
Fumeurs actuels	1,13 (0,85, 1,51)	0,39	0,02	1,14 (0,85, 1,53)	0,37	0,02		
Fumeurs actuels ou ayant arrêté depuis peu *vs*. non-fumeurs ou ayant arrêté depuis longtemps	1,29 (1,09, 1,54)	0,004					1,26 (1,05, 1,50)	0,01
Consommation d'alcool								
Non-buveurs	1,05 (0,90, 1,22)	0,53		1,04 (0,89, 1,20)	0,64			
Anciens buveurs	1,49 (1,05, 2,12)	0,03		1,38 (0,96, 1,97)	0,08			
Buveurs modérés	1,00 (Réf.)	--		1,00 (Réf.)	--			
Gros buveurs	0,98 (0,83, 1,16)	0,80	0,18	0,93 (0,79, 1,10)	0,40	0,26		
Non-buveurs, anciens ou gros buveurs *vs*. buveurs modérés	1,04 (0,93, 1,17)	0,49					1,01 (0,90, 1,13)	0,84

[a] Ajusté sur le sexe, le statut marital, leur interaction et l'éducation.

[b] Ajusté sur le sexe, le statut marital, leur interaction, l'éducation et les autres comportements de santé.

[c] P de tendance.

La Figure 17 montre la relation entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance. Le risque de dépendance augmente progressivement avec le nombre de comportements de santé défavorables. Les participants ayant trois comportements de santé défavorables ont 2,53 fois plus de risque de devenir dépendants (IC à 95% : 1,86 à 3,43) par rapport à ceux n'en ayant aucun. Le RR pour l'augmentation d'un comportement de santé défavorable est de 1,39 (IC à 95% : 1,29 à 1,51).

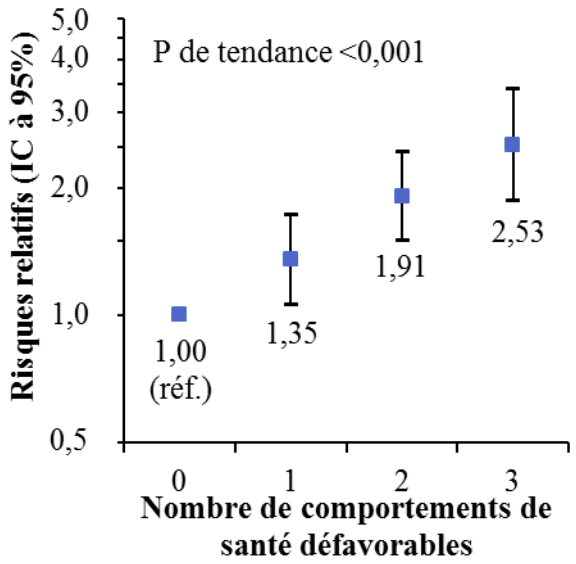


Figure 17. Association entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance

Le Tableau 9 montre le rôle joué par les médiateurs potentiels dans l'association entre l'augmentation d'un comportement de santé défavorable et le risque de dépendance. Dans le modèle complètement ajusté, 28,5% de l'association est expliquée par les médiateurs inclus dans le modèle. Ce sont les symptômes dépressifs et les médicaments psychotropes (PV=11,2%) ainsi que les maladies chroniques (PV=9,6%) qui ont le rôle le plus important dans cette association, suivis par les traumatismes (PV=7,1%) et l'IMC (PV=5,6%). Parmi les maladies chroniques, c'est la dyspnée qui joue le plus grand rôle (PV=11,2%).

Tableau 9. Rôle des médiateurs potentiels expliquant l'association entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance

Modèle	**RR (IC à 95%)[a]**	**P**	**PV[b]**
Modèle 1[c]	1,40 (1,29, 1,51)	<0,001	--
Modèle 1 + IMC	1,37 (1,26, 1,49)	<0,001	5,6
Modèle 1 + fonction cognitive[d]	1,39 (1,28, 1,50)	<0,001	2,1
Modèle 1 + symptômes dépressifs, médicaments psychotropes[e]	1,35 (1,24, 1,46)	<0,001	11,2
Modèle 1 + traumatismes[f]	1,36 (1,26, 1,48)	<0,001	7,1
Modèle 1 + maladies chroniques[g]	1,35 (1,25, 1,47)	<0,001	9,6
Modèle 1 + maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risques[h]	1,38 (1,27, 1,49)	<0,001	3,9
Modèle complètement ajusté[i]	1,27 (1,17, 1,38)	<0,001	28,5

Ces analyses incluent 3 844 sujets n'ayant aucune donnée manquante pour les covariables.

[a] Pour l'augmentation d'un comportement de santé défavorable.

[b] Pourcentage de variation (PV) = $100\times(logRR_{\text{Modèle 1}} - logRR_{\text{Modèle } i})/logRR_{\text{Modèle 1}}$.

[c] Ajusté sur le sexe, le statut marital, leur interaction et l'éducation.

[d] Score au MMSE.

[e] Score au CES-D, utilisation de médicaments psychotropes.

[f] Fractures, chutes.

[g] Diabète, maladie de Parkinson, problèmes de vision, problèmes d'audition, dyspnée, prise d'AINS pour douleurs articulaires, cancers, prothèse de hanche ou de genou pour arthrose.

[h] AVC, maladies coronariennes, artérites des membres inférieurs, hypertension, hypercholestérolémie.

[i] Toutes les covariables sont incluses dans le modèle.

iii. Analyses de sensibilité

1- Une première analyse de sensibilité a consisté à examiner si la relation entre les comportements de santé et la dépendance était similaire pour d'autres définitions de la dépendance. A l'inclusion, 2 495 (51%) participants étaient dépendants pour la mobilité et exclus des analyses portant sur cette définition. Sur les 2 235 sujets restants, 1 614 (65%) sont devenus dépendants pour la mobilité au cours du suivi (Tableau 30, Annexe C). La dépendance pour la mobilité est donc une composante de la dépendance qui est très fréquente chez les personnes âgées. L'activité physique faible et intermédiaire et une faible consommation de fruits et légumes sont associées à une mobilité réduite. Comme pour la définition principale de la dépendance, seuls les anciens fumeurs ayant arrêté récemment ont plus de risque de devenir dépendants. La consommation d'alcool n'apparait pas comme associée au risque de dépendance pour la mobilité ; les non-buveurs ont en fait moins de risque de devenir dépendants pour la mobilité que les buveurs modérés.

Quant à la dépendance pour les ADL ou IADL (Tableau 31, Annexe C), à l'inclusion, 558 (11%) sujets étaient dépendants pour les ADL ou IADL et ont été exclus des analyses. Parmi les 3 929 participants restants, 1 416 (36%) sont devenus dépendants au cours du suivi. Les résultats de ces analyses sont très similaires aux résultats principaux puisque les deux définitions de la dépendance sont assez proches ; une activité physique faible et intermédiaire, une faible consommation de fruits et légumes, et fumer ou avoir arrêté depuis peu sont associés à un plus grand risque de devenir dépendant alors que la consommation d'alcool ne l'est pas.

Les personnes ayant trois comportements de santé défavorables ont 1,91 (IC à 95% : 1,50 à 2,44) fois plus de risque de devenir dépendants pour la mobilité et 2,11 (IC à 95% : 1,60 à 2,78) fois plus de risque de devenir dépendants pour les ADL ou IADL par rapport aux personnes n'ayant aucun comportement de santé défavorable (Figure 27, Annexe C). Les RR pour l'augmentation d'une unité du score de comportements de santé défavorables sont de 1,24 (IC à 95% : 1,16 à 1,33) pour la mobilité et de 1,31 (IC à 95% : 1,22 à 1,40) pour la dépendance aux ADL ou IADL.

2- Bien que les interactions entre le sexe et les comportements de santé défavorables ne sont pas statistiquement significatives (P>0,30), des analyses stratifiées révèlent des différences par sexe (Tableau 32, Annexe C). L'association entre l'activité physique et la dépendance est similaire dans les deux sexes. L'association est plus forte chez les hommes que chez les femmes pour la consommation de fruits et légumes. Aucune association n'a été trouvée avec le statut tabagique chez les femmes ; chez les hommes, les fumeurs ayant arrêté depuis moins de quinze ans ont un risque accru de dépendance par rapport aux non-fumeurs. Pour la consommation d'alcool, aucune association n'a été observée chez les hommes ; chez les femmes, celles ayant arrêté de boire ont un risque accru de dépendance par rapport aux femmes buvant modérément.

La Figure 28 en Annexe C montre la relation entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance chez les hommes et les femmes, et par domaine de dépendance. Quelle que soit la définition utilisée, la relation est toujours plus forte chez les hommes que chez les femmes. Pour l'indicateur hiérarchisé, les hommes ayant trois comportements de santé défavorables ont 3,23 fois plus de risque de devenir dépendants alors que les femmes ont 1,94 fois plus de risque (P d'interaction avec le sexe=0,60).

3- Bien que l'alcool ne soit pas associé à la dépendance, nous avons examiné l'impact d'inclure cette variable dans le score de comportements de santé défavorables. Environ 6% des participants n'ont aucun comportement de santé défavorable, 26% en ont un, 42% deux,

23% trois et 3% en ont quatre ; comme peu de participants ont quatre comportements de santé défavorables, nous les avons regroupés avec ceux en ayant trois. La Figure 29 (Annexe C) montre que le risque de dépendance augmente avec le nombre de comportements de santé défavorables mais que, comme attendu, les associations sont plus faibles que celles avec le score de comportements de santé défavorable n'incluant pas l'alcool.

4- Nous avons examiné d'autres définitions des comportements de santé défavorables.

- Activité physique

L'activité physique est mesurée grâce à deux questions concernant les promenades et les activités sportives. Une activité physique défavorable est définie comme marcher moins d'une heure par jour ou faire de l'exercice moins d'une fois par semaine. Nous avons identifié un petit nombre de personnes (n = 212) qui ne marchent pas beaucoup mais font de l'exercice régulièrement ; le Tableau 33 en Annexe C montre que ces personnes n'ont pas plus de risque de devenir dépendantes par rapport à celles marchant et faisant de l'exercice régulièrement. Cependant, les inclure dans la catégorie d'activité physique saine plutôt que dans la catégorie défavorable ne change pas les résultats (RR=1,85, IC à 95% : 1,61 à 2,12 *vs.* RR=1,76, IC à 95% : 1,51 à 2,05). Inclure cette définition d'activité physique dans le score de comportements de santé défavorables a également peu d'impact (Tableau 34, Annexe C).

- Statut tabagique

La définition des fumeurs en fonction de la date d'arrêt a été définie *a priori* et une autre définition pourrait donner des résultats différents ; c'est pourquoi nous avons comparé différentes définitions. Utiliser quinze, dix ou cinq ans pour distinguer les personnes ayant arrêté de fumer depuis peu de temps ou longtemps a peu d'influence sur l'absence d'association chez les fumeurs ayant arrêté depuis longtemps (RR compris entre 1,02 et 1,06) (Tableau 35, Annexe C). Les différentes définitions ont un effet plus fort sur l'association chez les fumeurs ayant arrêté depuis peu (RR compris entre 1,42 et 1,96). Il est à noter que pour le seuil de cinq ans, le nombre de sujets ayant arrêté depuis moins de cinq ans est faible (n=75). Lorsque l'on combine les anciens fumeurs depuis peu et les fumeurs actuels, les RR sont similaires quelle que soit la définition utilisée (RR entre 1,29 et 1,32).

- Consommation d'alcool

L'association entre la consommation d'alcool défavorable et le risque de dépendance est peu modifiée quand nous excluons les non-buveurs (RR=1,03 *vs.* RR=1,04 dans les analyses principales), alors que l'association augmente après exclusion des gros buveurs (RR=1,09) (Tableau 36, Annexe C). Dans les deux cas, la relation entre le nombre de

comportements de santé défavorables et le risque de dépendance est très similaire par rapport aux résultats principaux.

L'utilisation d'autres seuils pour définir les buveurs modérés (de un à onze verres par semaine pour les deux sexes ou de un à onze verres par semaine chez les hommes et de un à sept chez les femmes) donne des conclusions similaires, bien que le nombre de personnes dans le groupe des gros buveurs augmente considérablement (Tableau 37, Annexe C).

- Consommation de fruits et légumes

Nous n'avons pas effectué d'analyse de sensibilité pour ce comportement de santé car nous ne sommes pas en mesure de catégoriser plus finement le comportement défavorable à partir des données disponibles.

5- Afin de vérifier que la causalité inverse n'explique pas nos résultats, nous avons exclu 346 participants (28% des sujets dépendants) qui ont développé une dépendance au cours des quatre premières années de suivi ; ces analyses reposent donc sur 2 584 participants, dont 890 ont développé une dépendance (Tableau 10). Les associations sont similaires pour l'activité physique, et plus fortes pour la consommation de fruits et légumes et le statut tabagique par rapport aux analyses originales. Les conclusions concernant la consommation d'alcool restent inchangées. La Figure 18 montre que le risque de dépendance, lorsque l'on supprime les quatre premières années de suivi, augmente toujours progressivement avec le nombre de comportements de santé défavorables.

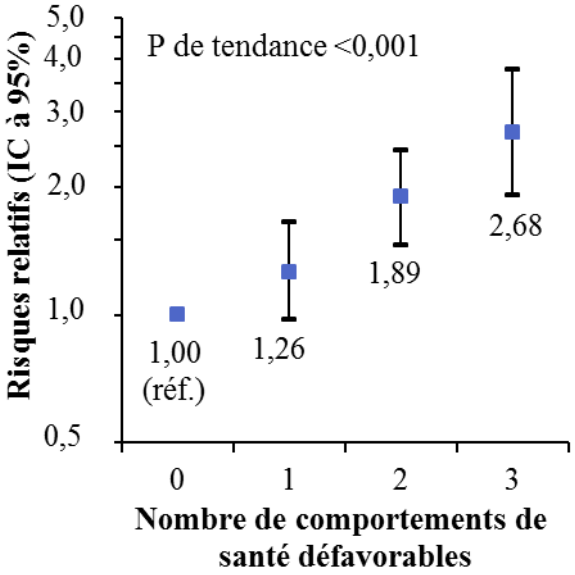


Figure 18. Association entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance : exclusion des quatre premières années de suivi

Tableau 10. Association entre les comportements de santé et le risque de dépendance : exclusion des quatre premières années de suivi

Caractéristiques	N	Dép, n	Modèle 2[a] RR (IC à 95%)	Modèle 2[a] P	Modèle 2[a] P	Modèle 3[a] RR (IC à 95%)	Modèle 3[a] P
Activité physique							
Élevée	731	180	1,00 (Réf.)	--			
Intermédiaire	1 295	454	1,54 (1,29 - 1,84)	<0,001			
Faible	558	256	2,09 (1,71 - 2,54)	<0,001	<0,001[b]		
Faible ou intermédiaire *vs*. élevée						1,71 (1,45 - 2,03)	<0,001
Consommation de fruits et légumes							
Au moins une fois par jour	883	274	1,00 (Réf.)	--			
Quatre à six fois par semaine	999	374	1,31 (1,12 - 1,54)	0,001			
Moins de quatre fois par semaine	702	242	1,25 (1,05 - 1,50)	0,01	0,01[b]		
Moins d'une fois par jour *vs*. au moins une fois par jour						1,27 (1,10 - 1,47)	0,001
Statut tabagique							
Non-fumeurs	1 609	585	1,00 (Réf.)	--			
Anciens fumeurs de longue date	657	195	1,03 (0,86 - 1,25)	0,72			
Anciens fumeurs récents	184	68	1,39 (1,07 - 1,80)	0,01			
Fumeurs actuels	134	42	1,25 (0,90 - 1,74)	0,18	0,08		
Fumeurs actuels ou ayant arrêté depuis peu *vs*. non-fumeurs ou ayant arrêté depuis longtemps						1,31 (1,07 - 1,60)	0,01
Consommation d'alcool							
Non-buveurs	486	172	1,04 (0,87 - 1,23)	0,70			
Ancien buveurs	51	22	1,48 (0,96 - 2,29)	0,08			
Buveurs modérés	1 647	573	1,00 (Réf.)	--			
Gros buveurs	400	123	0,90 (0,74 - 1,11)	0,32	0,23		
Non-buveurs, anciens ou gros buveurs *vs*. buveurs modérés						1,00 (0,92 - 1,09)	0,97

Ces analyses incluent 2 584 participants (62,0% de femmes) dont 890 (68,9% de femmes) développent une dépendance après quatre ans de suivi.

[a] Ajusté sur le sexe, le statut marital, leur interaction, l'éducation et les autres comportements de santé.

[b] P de tendance.

6- Au cours du suivi, 297 participants (24% des sujets dépendants) sont redevenus autonomes et 243 d'entre eux le sont restés jusqu'à la fin du suivi. Les analyses excluant ces participants ont donné des résultats similaires à ceux de l'analyse principale (Tableau 38, Annexe C).

7- Les résultats des analyses à chaque visite par régression logistique multinomiale entre le nombre de comportements de santé défavorables et la dépendance définie par l'indicateur hiérarchisé en quatre classes sont présentés dans le Tableau 39 en Annexe C. Les RC augmentent à la fois en lignes et en colonnes, ce qui nous permet de conclure que :

- pour un nombre donné de comportements de santé défavorables, le risque augmente avec l'aggravation du niveau de dépendance,

- pour chaque niveau de dépendance, le risque augmente avec le nombre de comportements de santé défavorables.

IV.1.e. Discussion

i. Principaux résultats

A partir de ces analyses basées sur une large cohorte française de personnes âgées, trois comportements de santé défavorables modifiables (l'inactivité physique, une mauvaise alimentation et le statut tabagique) sont indépendamment associés à un risque accru de dépendance sur un suivi de onze ans. De plus, le risque de dépendance augmente progressivement avec le nombre de comportements de santé défavorables. Par rapport aux personnes n'ayant aucun comportement de santé défavorable, les personnes en ayant trois ont 2,5 fois plus de risque de devenir dépendantes. Parmi les médiateurs potentiels, les symptômes dépressifs, les maladies chroniques, et, dans une moindre mesure, les traumatismes et l'IMC expliquent en partie cette association.

ii. Comparaison avec la littérature

Des études antérieures ont montré un risque accru de dépendance chez les personnes physiquement inactives (Wang et al., 2002 ; Landi et al., 2007 ; Liao et al., 2011), celles ayant un mauvais régime alimentaire (Houston et al., 2005 ; Vercambre et al., 2009 ; Feart et al., 2011), les fumeurs (Liao et al., 2011 ; Agahi et al., 2013 ; Van Oyen et al., 2014), les non-buveurs (Wang et al., 2002 ; Maraldi et al., 2009 ; Liao et al., 2011) et les gros buveurs (Liao et al., 2011). Cependant, toutes ces études n'ont pas toujours pris en compte plusieurs comportements de santé simultanément. Ainsi, il est possible qu'un biais de confusion résiduel persiste puisqu'il existe une corrélation entre les comportements de santé (Pronk et

al., 2004 ; Poortinga, 2007). Par exemple, une étude a montré que l'association inverse entre la consommation modérée d'alcool et la dépendance pour la mobilité était considérablement atténuée après ajustement sur l'éducation, le revenu, l'IMC, et d'autres comportements de santé tels que le statut tabagique et l'activité physique (Maraldi et al., 2009). Dans notre étude, l'inactivité physique, une faible consommation de fruits et légumes et le statut tabagique sont associés à la dépendance, et restent associés dans les modèles où tous les comportements de santé défavorables sont inclus simultanément. Ainsi, nos résultats suggèrent des associations indépendantes pour trois des quatre comportements de santé considérés.

Quelques études se sont tout de même intéressées à l'effet indépendant et/ou combiné des comportements de santé sur le risque de dépendance. Une étude a examiné l'effet combiné du statut tabagique, de la consommation d'alcool, de l'activité physique et du sommeil sur les difficultés à marcher et se laver chez des personnes âgées de 60 ans et plus à Taiwan (Liao et al., 2011). Ne pas fumer, consommer modérément de l'alcool, faire de l'exercice physique régulièrement, et dormir six à huit heures par jour sont inversement et indépendamment associés au risque de dépendance. Une autre étude a examiné l'association du statut tabagique, de la consommation d'alcool, de l'activité physique et du régime alimentaire avec le risque de dépendance pour la mobilité chez des personnes obèses et non obèses âgées de 70 à 79 ans aux Etats-Unis (Koster et al., 2007). Les fumeurs actuels et anciens, les anciens buveurs et les personnes ayant peu d'activité physique et une mauvaise alimentation sont plus à risque de dépendance pour la mobilité chez les personnes âgées non-obèses, tandis que chez les personnes obèses l'association n'est présente que pour l'activité physique faible. En accord avec nos résultats, les deux études ont montré que les comportements de santé défavorables ont des effets cumulatifs et que le risque de dépendance augmente progressivement avec le nombre de comportements de santé défavorables. Une troisième étude portant sur des américains âgés de 63 à 72 ans a également montré, aussi bien chez les hommes que chez les femmes, l'effet combiné du statut tabagique, de l'IMC, et de l'activité physique sur le risque de dépendance pour les ADL (Vita et al., 1998).

Nos résultats sont également cohérents avec des études sur la mortalité (Knoops et al., 2004 ; Khaw et al., 2008 ; van Dam et al., 2008 ; Kvaavik et al., 2010 ; Hamer et al., 2011 ; van den Brandt, 2011), les maladies chroniques (Ford et al., 2009) ou la cognition (Sabia et al., 2009), qui montrent que le risque de ces évènements augmente avec le nombre de comportements de santé défavorables. Ces résultats ont des implications importantes en termes de santé publique puisque ces comportements sont potentiellement modifiables. Les

interventions visant à promouvoir un mode de vie sain pourraient ainsi aider à prévenir l'apparition de la dépendance. En outre, nos résultats suggèrent que des interventions ciblant plusieurs comportements peuvent apporter plus de bénéfices que les interventions simples.

La dépendance est un processus progressif ; le déclin physique et cognitif qui précède l'installation de la dépendance est susceptible d'influencer les comportements de santé et de contribuer ainsi à quelques-unes des associations observées entre les comportements de santé défavorables et la dépendance (causalité inverse), en particulier pour l'activité physique et l'alimentation. En effet, une personne en voie de devenir dépendante va peut-être diminuer son activité physique et s'alimenter moins bien. Un résultat original de cette étude est l'étude de l'association entre les comportements de santé défavorables à l'inclusion et le risque de dépendance après l'exclusion des participants qui ont développé une dépendance dans les quatre premières années de suivi (environ 30% de tous les cas incidents) qui a été possible grâce à la grande taille de l'échantillon et la longue période de suivi. Les résultats de ces analyses, décrites ci-après pour chacun des comportements, ont donné des résultats largement conformes à nos analyses principales, ce qui exclut la causalité inverse comme une explication de nos résultats. Seule une étude précédente, basée sur un suivi total de 6,5 ans, a considéré l'hypothèse de causalité inverse en excluant les participants qui ont développé une dépendance dans les deux premières années de suivi (Koster et al., 2007).

iii. Mécanismes possibles

Dans notre étude, l'activité physique faible ou intermédiaire est fortement associée à un risque élevé de dépendance. Cette association peut en partie s'expliquer par le fait que le déclin physique et cognitif qui précède la dépendance pourrait avoir un impact sur l'activité physique à l'inclusion (causalité inverse) ; l'exclusion des personnes dépendantes à l'inclusion peut ne pas être suffisante pour éliminer cet effet. Or, dans les analyses avec exclusion des premières années de suivi, l'association entre l'activité physique et la dépendance demeure présente, ce qui suggère que la causalité inverse n'explique pas cette association. Nous avons montré que l'inactivité physique était le comportement de santé défavorable le plus associé au risque de dépendance chez les personnes âgées.

Quant à l'alimentation, des analyses précédentes basées sur l'étude de 3C-Bordeaux ont montré que l'adhésion à un régime alimentaire de type méditerranéen est associée à un risque de dépendance pour les ADL ou IADL chez les femmes mais pas chez les hommes, bien que les raisons de cette différence ne soient pas claires (Feart et al., 2011). Dans notre étude, la consommation de fruits et légumes est associée à un risque de dépendance dans les

deux sexes, même dans les analyses où nous excluons les premières années de suivi, ce qui signifie que ce ne sont pas les personnes qui deviennent dépendantes au début du suivi qui modifient leur alimentation. Une faible consommation de fruits et légumes est donc associée au risque de dépendance chez les personnes âgées.

Pour le statut tabagique, les participants qui ont cessé de fumer depuis plus de quinze ans avant le début de l'étude n'ont pas un risque accru de dépendance par rapport à ceux qui n'ont jamais fumé, alors que les fumeurs ayant arrêté depuis peu de temps combinés aux fumeurs actuels ont un risque accru de dépendance qui persiste dans les analyses où nous excluons les premières années de suivi. Cette différence entre les fumeurs ayant arrêté depuis longtemps ou depuis peu peut être due au fait que les personnes ayant arrêté depuis peu de temps pourraient avoir arrêté à cause d'une comorbidité liée au vieillissement, qui serait également associée à un risque augmenté de dépendance. Une autre explication pourrait être que les personnes ayant arrêté de fumer depuis peu ont été exposées plus longtemps aux méfaits du tabac que les personnes ayant arrêtés depuis plus longtemps. Ainsi, cette étude montre que fumer est associé au risque de dépendance et qu'arrêter de fumer réduit le risque de dépendance jusqu'à le rendre identique (après quelques années d'arrêt) au risque de dépendance chez les personnes n'ayant jamais fumé.

Nos résultats pour la consommation d'alcool sont moins clairs et faciles à interpréter. Les anciens buveurs représentent une petite proportion de l'échantillon (2,2%) et ont 50% plus de risque de devenir dépendants ; cette association n'est plus significative après ajustement sur les autres comportements de santé. Chez les personnes âgées, un mauvais état de santé augmente la probabilité de ne pas boire de l'alcool. Cependant, dans notre analyse où nous excluons les premières années de suivi, cette association reste présente et est même renforcée, suggérant ainsi qu'elle n'est pas expliquée par des anciens buveurs développant une dépendance peu après l'inclusion. Les non-buveurs et les gros buveurs n'ont pas un risque accru de dépendance. Il est probable que les participants ayant déclaré une forte consommation à l'inclusion représentent un groupe sélectionné qui a survécu jusqu'à au moins 65 ans, en dépit de l'abus d'alcool.

Les médiateurs les plus importants pour l'association entre les comportements de santé défavorables et la dépendance sont les symptômes dépressifs, les maladies chroniques (en particulier la dyspnée), les traumatismes, et un IMC plus élevé. La dyspnée peut être liée à l'insuffisance cardiaque, la broncho-pneumopathie chronique obstructive ou l'obésité qui sont toutes des causes potentielles de dépendance chez les personnes âgées. L'IMC est un facteur de risque important de la dépendance (LaCroix et al., 1993 ; Larrieu et al., 2004 ; Koster et

al., 2007 ; Koster et al., 2008) et la prévalence de l'obésité augmente avec le nombre de comportements de santé défavorables (Harrington et al., 2010). Une étude précédente a également montré que l'IMC explique partiellement l'association entre la consommation d'alcool et la dépendance pour la mobilité (Maraldi et al., 2009). La fonction cognitive ainsi que les maladies cardio-vasculaires et leurs facteurs de risques apportent une contribution modeste à nos associations. Pour certaines de ces variables (comme l'hypertension par exemple), ces résultats peuvent être expliqués par les faibles associations avec les comportements de santé.

iv. Forces et limites de l'étude

Nos analyses présentent des limites. Tout d'abord, les analyses principales ne tiennent pas compte de la possibilité que certaines personnes puissent redevenir non-dépendantes. Toutefois, l'exclusion de ces personnes ne change pas nos résultats. Deuxièmement, les analyses de survie ne permettent pas de prendre en compte un évènement à plusieurs modalités, c'est pourquoi nous avons dichotomisé l'indicateur hiérarchisé de dépendance. Cependant, les analyses basées sur une régression logistique multinomiale, bien qu'elles ne tiennent pas compte de la durée de suivi, ont montré que le risque augmente avec l'augmentation du degré de dépendance et le nombre de comportements de santé défavorables. Troisièmement, les comportements de santé ont été évalués uniquement à l'inclusion et nous n'avons pas été en mesure de tenir compte des changements avant l'inclusion, sauf pour le tabac. Quatrièmement, les comportements de santé ont été évalués en utilisant des questions relativement simples ; il existe donc un risque d'erreur de classement sur l'exposition, qui s'il n'est pas différentiel en fonction de la dépendance, pourrait diminuer les associations observées. Il est probable que ces erreurs de classement soient plus importantes pour certains des comportements, comme la consommation d'alcool ou le régime. Cinquièmement, nous avons défini les comportements de santé *a priori*, en nous basant sur des études existantes ; des analyses de sensibilité utilisant d'autres définitions des comportements de santé ont donné des résultats largement conformes à nos conclusions principales. Sixièmement, il est probable que nous ayons sous-estimé le rôle de certains médiateurs, en particulier les AVC ; en effet, les participants ayant présenté un AVC grave pendant le suivi pourraient avoir abandonné l'étude et ne pas être vus lorsqu'ils sont devenus dépendants.

Outre les forces liées à l'étude de cohorte 3C-Dijon (grande taille, long suivi) et celles déjà évoquées dans l'étude précédente (utilisation d'un indicateur hiérarchisé de dépendance), cette étude comporte plusieurs points forts. Nous avons utilisé une méthode statistique qui

tient compte de la censure par intervalle et des risques concurrents liés au décès. De plus, les associations entre les comportements de santé défavorables et la dépendance persistent après l'exclusion des premières années de suivi.

v. Conclusion

Chez les personnes âgées françaises, un mode de vie défavorable caractérisé par l'inactivité physique, une alimentation pauvre en fruits et légumes et la consommation de tabac sont associées à un risque plus élevé de dépendance ; ce risque augmente progressivement avec le nombre de comportements de santé défavorables.

IV.2. Trajectoires de comportement de santé et dépendance – WII

IV.2.a. Introduction

Nous venons de voir que les comportements de santé défavorables, mesurés une seule fois chez des personnes de plus de 65 ans, étaient indépendamment associés au risque de dépendance. Cependant, le vieillissement et la dépendance se développent progressivement sur de nombreuses années. Il apparait donc intéressant d'étudier les comportements de santé au cours de la vie adulte, c'est-à-dire avant le début de la cascade d'évènements menant à la dépendance, afin d'exclure un éventuel biais de causalité inverse. De plus, mettre en place des politiques de santé pour changer les habitudes de vie à un âge avancé apparait plus difficile puisque les personnes âgées ont plus de mal à modifier leurs comportements de santé (Buck et al., 2012). Pour ces raisons, l'identification des comportements de santé défavorables au cours de la vie adulte qui sont indépendamment associés au risque ultérieur de dépendance peut être une approche utile pour identifier des populations cibles qui pourraient changer leurs comportements de santé plus facilement. De plus, cette approche pourrait permettre d'identifier des groupes de personnes caractérisées par l'amélioration ou la détérioration des comportements de santé au cours du temps. De grandes études avec de longs suivis sont nécessaires pour étudier le rôle des trajectoires de comportements de santé, or peu d'études ont utilisé cette approche (Vita et al., 1998 ; Ebrahim et al., 2000 ; Britton et al., 2008).

Nos objectifs sont de décrire les trajectoires de comportements de santé au cours de la vie adulte, grâce à cinq évaluations répétées pendant 17 ans (de 1985-1988 à 2002-04), et d'étudier leur relation avec le risque de dépendance chez des personnes âgées (évaluée entre 2006 et 2012-13) dans l'étude de cohorte Whitehall II.

IV.2.b. Récapitulatif des données utilisées

Pour répondre à cet objectif, nous utilisons les données de la cohorte Whitehall II ; les variables utilisées sont résumées dans la Figure 10. La variable d'intérêt est ici la dépendance (Dép, dépendant modéré ou sévère *vs.* autonome ou dépendant léger), mesurée aux phases 8, 9 et 11 ; les variables explicatives sont les trajectoires de comportements de santé (CS) identifiées grâce aux cinq mesures répétées (phases 1, 2, 3, 5 et 7) des comportements de santé (consommation d'alcool, statut tabagique, activité physique et fréquence de consommation de fruits et légumes). Comme la dépendance est étudiée à partir de la phase 8, nous avons considéré les variables socio-démographiques (sexe, âge, statut marital, position socio-économique) à cette phase. Dans nos analyses, les antécédents de maladies entre l'inclusion dans l'étude et les phases 8, 9 ou 11 sont pris en compte comme des covariables

dépendantes du temps. Par exemple, une personne qui déclare une fracture à la phase 3 sera considérée comme ayant eu un antécédent de fracture aux phases 8, 9 et 11. Si une personne déclare à la phase 9 avoir eu un AVC, elle sera considérée comme n'ayant pas d'antécédent d'AVC à la phase 8 mais comme ayant un antécédent d'AVC aux phases 9 et 11. Pour les variables continues, on utilise la moyenne de toutes les mesures entre l'inclusion dans l'étude et la visite de la mesure de la dépendance. Les covariables dépendantes du temps sont les suivantes :

- IMC,
- Score au MMSE,
- Score au GHQ ou utilisation d'antidépresseurs,
- Fractures,
- Maladies chroniques (diabète, maladie de Parkinson, prise d'anti-inflammatoires pour douleurs articulaires, arthrose, cancer),
- Maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque (AVC, maladies coronariennes, hypertension, hypercholestérolémie).

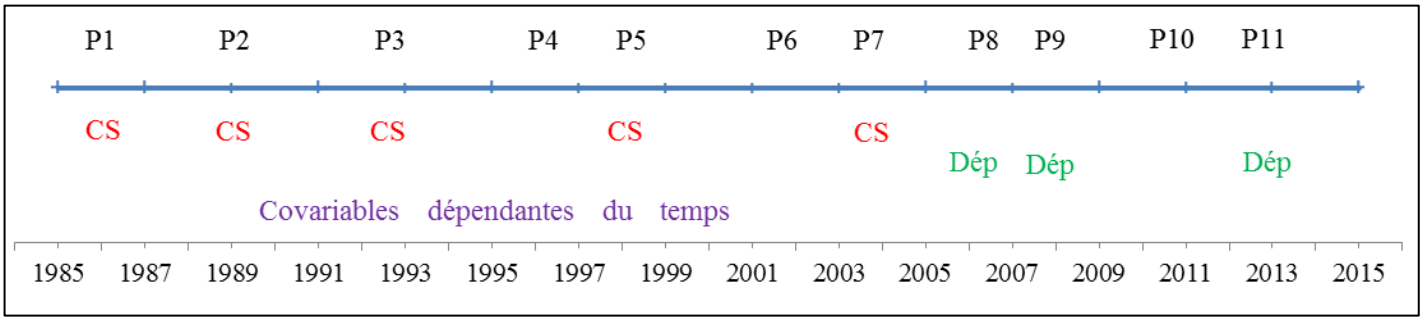


Figure 19. Récapitulatif des données utilisées

IV.2.c. Méthodes statistiques

i. Trajectoires

Les trajectoires de chacun des quatre comportements de santé ont été définies sur la base de tous les participants ayant au moins une évaluation du comportement de santé en question au cours des cinq visites réparties sur les 17 premières années du suivi (10 205 à 10 301 participants en fonction du comportement de santé). Nous avons utilisé une méthode statistique, dite *group-based trajectory modelling* (Nagin, 2005), ici appliquée dans le context de variables catégorielles, permettant de distinguer, au sein d'une population, des groupes de sujets homogènes dont l'évolution d'un comportement de santé au cours du temps est

similaire. Il s'agit d'un modèle de mélange semi-paramétrique pour données longitudinales. Chaque groupe est défini par une équation différente avec une ordonnée à l'origine et une pente propre, qui peut être linéaire ou polynomiale (quadratique ou cubique). Pour chaque individu, la probabilité d'appartenir à l'un ou l'autre des groupes est estimée (probabilité postérieure). Les individus sont assignés au groupe auquel ils ont une plus grande probabilité d'appartenir, c'est-à-dire à la trajectoire qui correspond le mieux à leur évolution.

Pour chaque comportement de santé considéré en variable catégorielle, des modèles avec deux, trois, quatre ou cinq trajectoires ont été testés, toutes de formes initialement quadratiques. Plusieurs critères ont été utilisés pour déterminer le nombre optimal de trajectoires. Un indice de parsimonie (*Bayesian Information Criterion*, BIC) a été utilisé pour comparer les modèles avec *n* et *n*-1 trajectoires comme une mesure de qualité de l'ajustement (plus la valeur absolue du BIC est petite, meilleur est le modèle). La moyenne de la probabilité postérieure d'appartenir à une trajectoire doit être supérieure à 0,70 dans toutes les trajectoires et toutes les trajectoires doivent contenir au moins 5% des participants. Cette méthode a été mise en œuvre avec la Proc TRAJ dans SAS 9.3 (Jones et al., 2001).

ii. Constitution de l'échantillon

Les participants vus au moins une fois entre les phases 8 et 11 sont éligibles pour les analyses ; nous excluons les participants avec des données manquantes pour au moins une des trajectoires de comportements de santé ou ceux n'ayant aucune valeur des covariables avant 2006 (c'est le cas uniquement pour le MMSE), ou dont le statut de dépendance est inconnu aux trois phases.

iii. Déroulement des analyses

Nous avons décrit les caractéristiques des participants en fonction de l'état dépendance (dépendant au moins une fois entre les phases 8 et 11), et du nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé.

Afin d'étudier l'association entre les trajectoires de comportements de santé et le risque de dépendance, nous avons utilisé des modèles logistiques d'équations d'estimation généralisée (*GEE*) pour données répétées. Les modèles sont ajustés sur les covariables socio-démographiques (sexe, âge, statut marital et statut socio-économique), le temps et l'interaction significative entre le temps et l'âge. Les interactions entre le temps et les trajectoires de comportements de santé étaient toutes non significatives (tous les P>0,13), ce qui signifie que les associations entre les trajectoires de comportements de santé et la dépendance ne varient pas au cours du temps. Nous avons tout d'abord mis en œuvre des

modèles distincts pour chaque comportement de santé (Modèle 1a) ; à partir des résultats de ce modèle, nous avons ensuite dichotomisé les trajectoires de chaque comportement de santé en trajectoires défavorables et favorables et nous avons examiné les associations entre ces variables binaires et le risque de dépendance (Modèle 1b). Afin d'évaluer si les associations entre les comportements de santé et la dépendance étaient indépendantes, nous avons ensuite inclus les quatre comportements de santé dans un seul et même modèle multivarié, d'abord en utilisant les trajectoires de comportements de santé en plusieurs catégories (Modèle 2a) puis comme variables binaires (Modèle 2b). Un troisième modèle a également été ajusté sur les covariables dépendantes du temps (indice de masse corporelle, fonction cognitive, symptômes dépressifs et médicaments psychotropes, fractures osseuses, maladies chroniques, maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque ; Modèle 3b).

Enfin, nous avons examiné la relation entre la dépendance et un score de trajectoires défavorables des comportements de santé, construit comme le nombre de trajectoires défavorables indépendamment associées au risque de dépendance d'après le Modèle 3b (activité physique faible en permanence ou intermédiaire puis faible ; anciens fumeurs récents ou fumeurs permanents ; non-buveurs permanents, buveurs modérés qui arrêtent de boire ou gros buveurs permanents). Ce score est compris entre zéro et trois ; puisque peu de participants ont trois trajectoires défavorables (3%), nous avons combiné les participants ayant deux ou trois trajectoires défavorables.

iv. Analyses de sensibilité

Comme pour l'analyse précédente, nous avons répété les analyses principales pour d'autres définitions de la dépendance : la dépendance pour la mobilité et la dépendance pour les ADL ou IADL, ainsi que chez les femmes et les hommes séparément. De plus, nous avons utilisé un modèle logistique GEE multinomial afin de tenir compte de la nature ordinale de l'indicateur hiérarchisé de dépendance. Cette analyse a été effectuée avec le *package* R *multgee*. Enfin, nous avons examiné une définition alternative des trajectoires défavorables de la consommation d'alcool.

IV.2.d. Résultats

i. Trajectoires des comportements de santé

La Figure 20 présente les trajectoires des comportements de santé. Pour l'activité physique, quatre trajectoires ont été identifiées à partir des 10 205 participants ayant au moins une évaluation de l'activité physique au cours des cinq phases de recueil utilisées pour

modéliser les trajectoires. Elles sont définies de la façon suivante : activité physique faible en permanence (**1** : 15,4%), intermédiaire puis faible (**2** : 35,7%), intermédiaire puis élevée (**3** : 22,5%), élevée en permanence (**4** : 26,5%).

Cinq trajectoires de consommation de fruits et légumes ont été identifiées chez 10 301 participants : consommation faible en permanence (**1** : 13,7%), faible puis intermédiaire (**2** : 12,3%), intermédiaire en permanence (**3** : 48,0%), intermédiaire puis élevée (**4** : 15,7%), élevée en permanence (**5** : 10,3%).

Quatre trajectoires ont été identifiées pour le statut tabagique chez 10 295 participants : non-fumeurs permanents (**1** : 47,5%), anciens fumeurs de longue date (**2** : ayant arrêté de fumer avant l'inclusion dans l'étude en 1985-1988, 34,2%), anciens fumeurs récents (**3** : ayant arrêté de fumer pendant le suivi, 6,5%), fumeurs en permanence (**4** : 11,8%).

Cinq trajectoires de consommation d'alcool ont été identifiées chez 10 291 participants : non-buveurs permanents (**1** : 10,5%), buveurs modérés qui arrêtent de boire (**2** : 7,8%), buveurs modérés permanents (**3** : 63,0%), buveurs modérés puis gros buveurs (**4** : 9,4%), gros buveurs permanents (**5** : 9,3%).

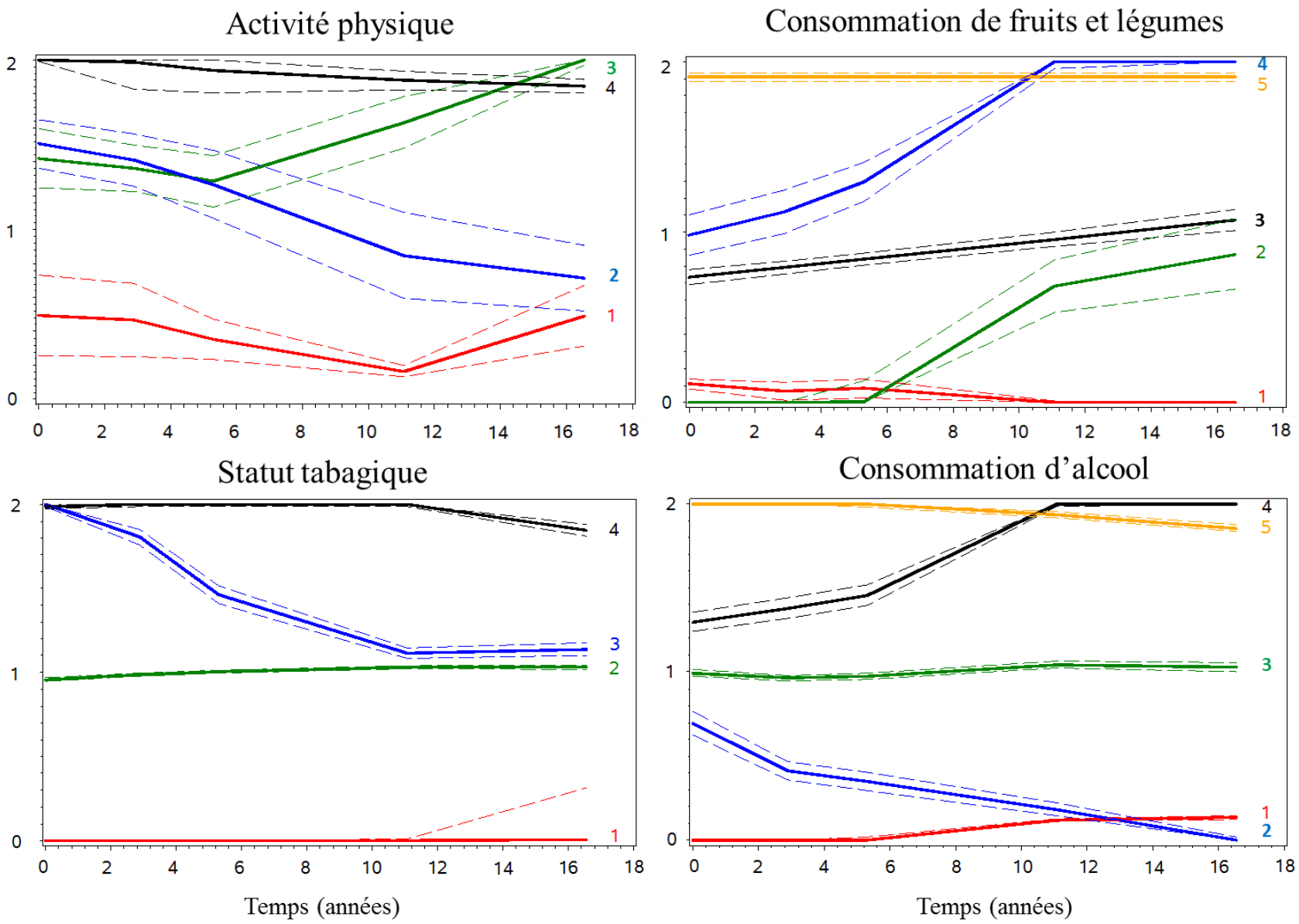


Figure 20. Trajectoires des comportements de santé

ii. Description de l'échantillon

Les participants vus au moins une fois au cours des phases 8, 9 et 11 (entre 2006 et 2012-13) sont éligibles pour les analyses concernant l'association entre les trajectoires de comportements de santé et le risque ultérieur de dépendance. Parmi les 7 431 participants éligibles, ceux ayant une valeur manquante pour au moins une trajectoire des comportements de santé (n=7), ou pour une covariable dépendante du temps (n=485), ou n'ayant aucune mesure de dépendance (n=188) sont exclus ; 6 825 participants sont donc inclus dans les analyses (Figure 30, Annexe D). Par rapport aux participants inclus dans les analyses, ceux qui sont exclus (n=606, 8,2%) sont plus âgés (64,9 ans *vs.* 63,9 ans, P ajusté sur le sexe <0,001), plus souvent des femmes (42,2% *vs.* 29,1%, P ajusté sur l'âge <0,001), ont un statut socio-économique plus faible (27,4% *vs.* 10,9%, P ajusté sur l'âge et le sexe <0,001), mais n'ont pas plus de risque de dépendance (22,7% *vs.* 19,2%, P ajusté sur l'âge et le sexe=0,33).

Le Tableau 11 présente les caractéristiques de l'ensemble des participants selon leur statut de dépendance. Parmi les 6 825 participants inclus dans l'analyse, 1 310 (19,2%) ont été considérés comme dépendants au moins une fois entre les phases 8 et 11. Dans l'ensemble, l'âge moyen en 2006 est de 63,9 ans et 71% des participants sont des hommes. Les participants qui ont développé une dépendance sont plus âgés, moins souvent des hommes, mariés ou vivant en concubinage, et ont un statut socio-économique plus faible que les participants non dépendants. Les participants dépendants sont également moins actifs, consomment moins de fruits et légumes, sont plus souvent fumeurs ou anciens fumeurs ayant arrêté au cours du suivi, sont également plus souvent non-buveurs, buveurs modérés ayant arrêté de boire au cours du suivi ou gros buveurs et ont un profil général de santé moins bon que les personnes non dépendantes.

Tableau 11. Caractéristiques des participants selon leur statut de dépendance

Caractéristiques	Total	Non dépendant	Dépendant au moins une fois	RC[a]
N (%)	6 825	5 515 (80,8)	1 310 (19,2)	
Age à P8 (années)	63,9 (6,0)	63,4 (5,8)	66,1 (6,1)	1,57***
Hommes	4 837 (70,9)	4 068 (73,8)	769 (58,7)	0,52***
Statut marital				
Marié ou en cohabitation	5 114 (74,9)	4 261 (77,3)	853 (65,1)	Réf.
Divorcé, séparé ou veuf	884 (13,0)	625 (11,3)	259 (19,8)	1,55***
Célibataire	827 (12,1)	629 (11,4)	198 (15,1)	1,40***
Position socio-économique				
Elevée	3 117 (45,7)	2 645 (48,0)	472 (36,0)	0,61***
Intermédiaire	2 965 (43,4)	2 359 (42,8)	606 (46,3)	0,80*
Basse	743 (10,9)	511 (9,3)	232 (17,7)	Réf.
Trajectoires d'activité physique				
Faible en permanence	804 (11,8)	551 (10,0)	253 (19,3)	2,36***
Intermédiaire puis faible	2 370 (34,7)	1 857 (33,7)	513 (39,2)	1,76***
Intermédiaire puis élevée	1 519 (22,3)	1 256 (22,8)	263 (20,1)	1,19
Elevée en permanence	2 132 (31,2)	1 851 (33,6)	281 (21,5)	Réf.
Trajectoires de consommation de fruits et légumes				
Faible en permanence	905 (13,3)	708 (12,8)	197 (15,0)	1,52***
Faible puis intermédiaire	759 (11,1)	609 (11,0)	150 (11,5)	1,25
Intermédiaire en permanence	3 157 (46,3)	2 540 (46,1)	617 (47,1)	1,13
Intermédiaire puis élevée	1 217 (17,8)	1 017 (18,4)	200 (15,3)	0,91
Elevée en permanence	787 (11,5)	641 (11,6)	146 (11,1)	Réf.
Trajectoires du statut tabagique				
Non-fumeurs permanents	3 367 (49,3)	2 761 (50,1)	606 (46,3)	Réf.
Anciens fumeurs de longue date	2 498 (36,6)	2 055 (37,3)	443 (33,8)	1,01
Anciens fumeurs récents	390 (5,7)	296 (5,4)	94 (7,2)	1,45**
Fumeurs permanents	570 (8,4)	403 (7,3)	167 (12,7)	1,97***
Trajectoires de consommation d'alcool				
Non-buveurs permanents	531 (7,8)	392 (7,1)	139 (10,6)	1,40**
Buveurs modérés qui arrêtent de boire	464 (6,8)	316 (5,7)	148 (11,3)	1,83***
Buveurs modérés permanents	4 517 (66,2)	3 739 (67,8)	778 (59,4)	Réf.
Buveurs modérés puis gros buveur	678 (9,9)	563 (10,2)	115 (8,8)	1,05
Gros buveurs permanents	635 (9,3)	505 (9,2)	130 (9,9)	1,45***
Nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé				
0	2 597 (38,1)	2 243 (40,7)	354 (27,0)	Réf.
1	2 873 (42,1)	2 335 (42,3)	538 (41,1)	1,44***
2 ou 3	1 355 (19,9)	937 (17,0)	418 (31,9)	2,66***

Tableau 11. (suite)

Caractéristiques	Total	Non dépendant	Dépendant	RC[a]
Covariables dépendantes du temps				
IMC (kg/m²)[b]	26,0 (3,8)	25,6 (3,5)	27,4 (4,6)	1,50***
Score MMSE[b]	28,4 (1,2)	28,4 (1,2)	28,0 (1,5)	0,87***
Symptômes dépressifs[c]	2 243 (32,9)	1 634 (29,6)	609 (46,5)	2,19***
Médicaments antidépresseurs[c]	592 (8,7)	372 (6,7)	220 (16,8)	2,66***
Fractures[c]	1 472 (21,6)	1 126 (20,4)	346 (26,4)	1,28***
Diabète[c]	929 (13,6)	650 (11,8)	279 (21,3)	1,92***
Prise d'anti-inflammatoires pour douleurs articulaires[c]	1 093 (16,0)	728 (13,2)	365 (27,9)	2,37***
Cancers[c]	941 (13,8)	717 (13,0)	224 (17,1)	1,17
Arthrose[c]	2 787 (40,8)	1 975 (35,8)	812 (62,0)	2,50***
Maladie de Parkinson[c]	50 (0,7)	10 (0,2)	40 (3,1)	15,79***
AVC[c]	234 (3,4)	157 (2,8)	77 (5,9)	1,90***
Maladies coronariennes[c]	1 587 (23,3)	1 085 (19,7)	502 (38,3)	2,29***
Hypertension[c]	4 252 (62,3)	3 292 (59,7)	960 (73,3)	1,65***
Hypercholestérolémie[c]	3 689 (54,1)	2 900 (52,6)	789 (60,2)	1,20**

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (écart-type, ET), les proportions par leurs effectifs (pourcentage).

* P<0,05 ; ** P<0,01 ; *** P<0,001

[a] Rapports de cotes obtenus par régression logistique sur le statut de dépendance, ajustée sur le sexe ; pour les variables quantitatives, les rapports de cotes sont exprimés pour l'augmentation d'un écart-type.

[b] Moyenne de toutes les mesures prises durant le suivi (entre les phases 1 et 11).

[c] Au moins une fois durant le suivi (entre les phases 1 et 11).

Le Tableau 40 (Annexe D) présente les caractéristiques de la population selon le score des trajectoires défavorables des comportements de santé. La consommation de fruits et légumes ne fait pas partie de ce score car, comme on le verra dans le paragraphe suivant, elle n'est pas associée au risque de dépendance (Tableau 12). Environ 38% des participants n'ont aucune trajectoire défavorable des comportements de santé, 42% en ont une et 20% en ont deux ou trois. Les trajectoires défavorables des comportements de santé sont moins fréquentes chez les participants plus âgés et chez les hommes. Dans les analyses ajustées sur l'âge et le sexe, avoir une meilleure éducation, être marié ou vivre en concubinage, et avoir un meilleur profil de santé sont associés à un plus petit nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé.

iii. Trajectoires de comportements de santé et risque de dépendance

Le Tableau 12 présente les associations entre les trajectoires de comportements de santé en catégories et le risque de dépendance. Dans les modèles distincts pour chaque comportement de santé (Modèle 1a), les participants ayant une activité physique faible en permanence ou intermédiaire puis faible ont un risque plus élevé de dépendance que les participants ayant une activité physique élevée en permanence ; les trajectoires défavorables de l'activité physique sont donc définies par une activité physique faible en permanence ou intermédiaire puis faible. A noter que les participants ayant une activité physique qui augmente (« Intermédiaire puis élevée ») n'ont pas un risque augmenté de dépendance.

Seuls les participants ayant une faible consommation de fruits et légumes en permanence ont un risque plus élevé de dépendance par rapport aux participants ayant une consommation élevée en permanence ; les trajectoires défavorables de l'alimentation sont donc définies par une faible consommation de fruits et légumes en permanence.

Les fumeurs permanents ou ceux ayant arrêté depuis peu ont un risque augmenté de dépendance par rapport aux non-fumeurs permanents ; les trajectoires défavorables du statut tabagique sont donc définies par les fumeurs permanents et ceux ayant arrêté depuis peu.

Les non-buveurs permanents, les buveurs modérés qui ont arrêté ou les gros buveurs permanents ont un risque plus élevé de dépendance par rapport aux buveurs modérés permanents ; les trajectoires défavorables de la consommation d'alcool sont donc définies par les non-buveurs permanents, les buveurs modérés qui ont arrêté et les gros buveurs permanents.

Le Modèle 2a inclut les quatre comportements de santé simultanément ; les résultats sont similaires à ceux du Modèle 1a pour l'activité physique et le statut tabagique. L'association entre la consommation de fruits et légumes et la dépendance diminue et devient non significative (P=0,59). Les buveurs modérés qui ont cessé de boire ont le risque le plus élevé de dépendance par rapport aux buveurs modérés permanents, tandis que les associations avec les non-buveurs permanents et les gros buveurs permanents sont plus modérées.

Le Tableau 13 correspond à des analyses similaires, en utilisant les trajectoires de comportements de santé simplifiées en variables binaires. Des conclusions similaires peuvent être tirées des Modèles 1b et 2b. Le Modèle 3b montre que, après ajustement sur les covariables dépendantes du temps, les associations diminuent légèrement mais restent significatives pour l'activité physique, le statut tabagique et la consommation d'alcool.

Tableau 12. Associations entre les trajectoires de comportements de santé en catégories et le risque de dépendance

Trajectoires	Modèle 1a[a]			Modèle 2a[b]		
	RC (IC à 95%)	P	P	RC (IC à 95%)	P	P
Activité physique						
Faible en permanence	2,38 (1,92, 2,94)	<0,001		2,23 (1,80, 2,77)	<0,001	
Intermédiaire puis faible	1,77 (1,50, 2,09)	<0,001		1,72 (1,46, 2,03)	<0,001	
Intermédiaire puis élevée	1,12 (0,93, 1,36)	0,24		1,12 (0,93, 1,36)	0,24	
Elevée en permanence	1,00 (Réf.)	--	<0,001	1,00 (Réf.)	--	<0,001
Consommation de fruits et légumes						
Faible en permanence	1,47 (1,15, 1,89)	0,003		1,15 (0,89, 1,49)	0,28	
Faible puis intermédiaire	1,23 (0,94, 1,59)	0,13		1,03 (0,79, 1,35)	0,80	
Intermédiaire en permanence	1,12 (0,91, 1,38)	0,27		1,02 (0,83, 1,26)	0,82	
Intermédiaire puis élevée	0,96 (0,76, 1,23)	0,76		0,94 (0,74, 1,20)	0,63	
Elevée en permanence	1,00 (Réf.)	--	0,006	1,00 (Réf.)	--	0,59
Statut tabagique						
Non-fumeurs permanents	1,00 (Réf.)	--		1,00 (Réf.)	--	
Anciens fumeurs de longue date	1,03 (0,89, 1,18)	0,73		1,06 (0,91, 1,22)	0,47	
Anciens fumeurs récents	1,46 (1,13, 1,88)	0,004		1,46 (1,13, 1,90)	0,004	
Fumeurs permanents	1,93 (1,57, 2,37)	<0,001	<0,001	1,80 (1,46, 2,23)	<0,001	<0,001
Consommation d'alcool						
Non-buveurs permanents	1,29 (1,04, 1,60)	0,02		1,25 (1,00, 1,55)	0,05	
Buveurs modérés qui arrêtent de boire	1,61 (1,30, 2,01)	<0,001		1,53 (1,23, 1,90)	<0,001	
Buveurs modérés permanents	1,00 (Réf.)	--		1,00 (Réf.)	--	
Buveurs modérés puis gros buveurs	1,04 (0,83, 1,30)	0,76		1,03 (0,82, 1,29)	0,79	
Gros buveurs permanents	1,36 (1,10, 1,68)	0,004	<0,001	1,24 (1,00, 1,54)	0,05	0,002

[a] Ajusté sur le sexe, l'âge à la phase 8, le statut marital, la position socio-économique, le temps et le temps × l'âge.

[b] Ajusté sur le sexe, l'âge à la phase 8, le statut marital, la position socio-économique, le temps, le temps × l'âge et les autres comportements de santé.

Tableau 13. Associations entre les trajectoires de comportements de santé en variables binaires et le risque de dépendance

	Modèle 1b[a]		Modèle 2b[b]		Modèle 3b[c]	
Trajectoires	**RC (IC à 95%)**	**P**	**RC (IC à 95%)**	**P**	**RC (IC à 95%)**	**P**
Activité physique						
Activité physique faible en permanence ou intermédiaire puis faible *vs.* activité physique intermédiaire puis haute ou haute en permanence	1,82 (1,60, 2,07)	<0,001	1,76 (1,54, 2,00)	<0,001	1,58 (1,38, 1,82)	<0,001
Consommation de fruits et légumes						
Faible en permanence *vs.* toutes les autres trajectoires	1,35 (1,13, 1,61)	0,001	1,17 (0,98, 1,41)	0,09	1,11 (0,92, 1,35)	0,27
Statut tabagique						
Anciens fumeurs récents ou fumeurs permanents *vs.* non-fumeurs permanents ou anciens fumeurs de longue date	1,71 (1,45, 2,01)	<0,001	1,63 (1,38, 1,92)	<0,001	1,57 (1,32, 1,87)	<0,001
Consommation d'alcool						
Non-buveurs permanents, buveurs modérés qui arrêtent ou gros buveurs permanents *vs.* buveurs modérés permanents ou buveurs modérés puis gros buveurs	1,41 (1,23, 1,61)	<0,001	1,33 (1,16, 1,53)	<0,001	1,19 (1,02, 1,38)	0,02

[a] Ajusté sur le sexe, l'âge à la phase 8, le statut marital, la position socio-économique, le temps et le temps × l'âge.

[b] Ajusté sur le sexe, l'âge à la phase 8, le statut marital, la position socio-économique, le temps, le temps × l'âge et les autres comportements de santé.

[c] Ajusté sur le sexe, l'âge à la phase 8, le statut marital, la position socio-économique, le temps, le temps × l'âge, les autres comportements de santé et les covariables dépendantes du temps (indice de masse corporelle, la fonction cognitive, les symptômes dépressifs et les médicaments psychotropes, les fractures, les maladies chroniques, les maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque).

La Figure 21 présente la relation entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé et le risque de dépendance. Les RC en bleu proviennent d'un modèle non ajusté sur les covariables dépendantes du temps alors que les RC en vert proviennent d'un modèle ajusté sur les covariables dépendantes du temps. Le risque de dépendance augmente avec le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé ; le RC de dépendance pour deux ou trois trajectoires défavorables des comportements de santé est de 2,69 (IC à 95% : 2,26 à 3,19) et de 2,16 (IC à 95% : 1,80 à 2,60) après ajustement sur les covariables dépendantes du temps. Le RC pour l'augmentation d'une unité du score des trajectoires défavorables des comportements de santé est de 1,64 (IC à 95% : 1,50 à 1,79 ; P<0,001) dans le modèle non ajusté et de 1,47 (IC à 95% : 1,34 à 1,62, P<0,001) dans le modèle ajusté sur les covariables (pourcentage de variation (PV) =22%). Le Tableau 41 (Annexe D) présente la contribution de chaque covariable à cette association ; ce sont les symptômes dépressifs ou l'utilisation d'antidépresseurs (PV=10%), les maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risques (PV=9%) et l'IMC (6%) qui expliquent la plus grande partie de cette association.

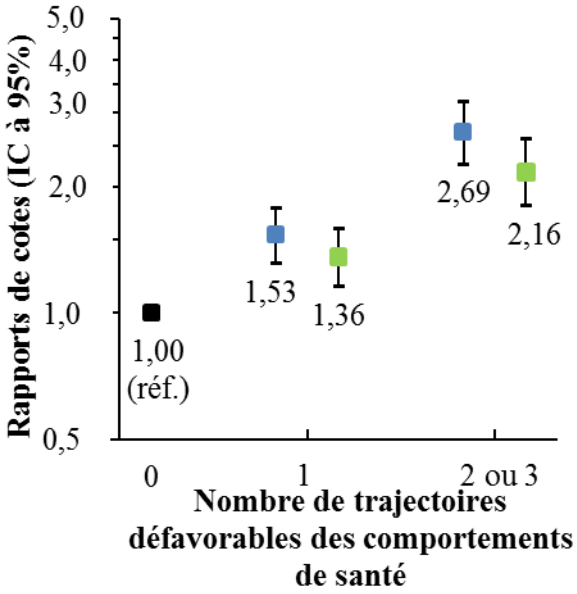


Figure 21. Association entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé et le risque de dépendance, avant (bleu) et après (vert) ajustement sur les covariables dépendantes du temps

iv. Analyses de sensibilité

1- Les analyses concernant la dépendance pour la mobilité et pour les ADL ou IADL sont présentées respectivement dans le Tableau 42 et le Tableau 43 (Annexe D). Les quatre

trajectoires défavorables des comportements de santé sont associées à une mobilité réduite. Comme pour les analyses principales, seule la consommation de fruits et légumes n'est pas associée à la dépendance pour les ADL ou IADL.

Les participants ayant deux ou trois trajectoires défavorables des comportements de santé ont un RC de 2,49 (IC à 95% : 2,19 à 2,82) de devenir dépendants pour la mobilité et un RC de 2,26 (IC à 95% : 1,96 à 2,62) de devenir dépendants pour les ADL ou IADL par rapport aux participants n'ayant aucune trajectoire défavorable des comportements de santé. Lorsque l'on ajuste sur les covariables dépendantes du temps, ces RC passent respectivement à 2,08 (IC à 95% : 1,83 à 2,37) et 1,88 (IC à 95% : 1,61 à 2,19) (Figure 27, Annexe D).

2- Bien que les interactions entre le sexe et les comportements de santé ne soient pas statistiquement significatives, des analyses stratifiées sur le sexe ont révélé certaines différences (Tableau 44, Annexe D). L'association entre les trajectoires d'activité physique et la dépendance est similaire dans les deux sexes. Les RC sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes pour la consommation de fruits et légumes, mais sont toujours non significatifs. Chez les femmes, seules les fumeuses permanentes ont un risque plus élevé de dépendance et l'association globale entre les trajectoires de statut tabagique et la dépendance n'est pas significative tandis que chez les hommes, l'association entre les trajectoires de statut tabagique et la dépendance est plus forte. Pour l'alcool, chez les hommes, seuls les buveurs modérés qui ont cessé de boire ont un risque plus élevé de dépendance et l'association globale n'est pas significative, tandis que chez les femmes, les buveuses modérées qui ont cessé de boire et les non-buveuses (mais pas les grosses buveuses) ont un risque augmenté de dépendance par rapport aux buveuses modérées.

La Figure 32 (Annexe D) montre la relation entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé et le risque de dépendance chez les hommes et les femmes, et par domaine de dépendance. Quelle que soit la définition utilisée, l'association est similaire chez les hommes et chez les femmes. Pour l'indicateur hiérarchisé, les femmes avec deux ou trois trajectoires défavorables des comportements de santé ont un RC de 2,93 (IC à 95% : 2,19 à 3,92) tandis que les hommes ont un RC de 2,55 (IC à 95% : 2,03 à 3,21) (P d'interaction avec le sexe=0,62).

3- Bien que la consommation de fruits ou légumes ne soit pas associée au risque de dépendance (sauf pour la dépendance pour la mobilité), nous avons vérifié qu'inclure cette variable dans le score des trajectoires défavorables des comportements de santé ne modifiait pas nos résultats. Pour ce score, environ 35% des participants n'ont aucune trajectoire défavorable des comportements de santé, 40% en ont un, 20% deux, 6% en ont trois ou

quatre. La Figure 33 (Annexe D) montre que, là encore, le risque de dépendance augmente avec le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé.

4- Nous avons examiné une définition alternative des trajectoires défavorables de la consommation d'alcool en y ajoutant les buveurs modérés qui augmentent leur consommation au cours du suivi (Tableau 45, Annexe D). Cette définition donne des résultats très similaires à ceux où nous utilisons la définition initiale.

5- L'analyse basée sur la régression logistique multinomiale de type GEE entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé et la dépendance définie par l'indicateur hiérarchisé de dépendance en quatre classes est présentée dans le Tableau 46 (Annexe D). Les RC augmentent à la fois en lignes et en colonnes, ce qui nous permet de conclure que :

- pour un nombre donné de trajectoires défavorables des comportements de santé, la force de l'association augmente avec l'aggravation du niveau de dépendance,

- pour chaque niveau de dépendance, la force de l'association augmente avec le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé.

IV.2.e. Discussion

i. Principaux résultats

Au sein d'une cohorte de fonctionnaires britanniques, nous avons identifié des trajectoires pour chaque comportement de santé étudié (activité physique, consommation de fruits et légumes, statut tabagique et consommation d'alcool) au cours de l'âge adulte. Les trajectoires défavorables de l'activité physique, du statut tabagique et de la consommation d'alcool sont indépendamment associées à un risque accru de dépendance au cours d'un suivi de 6 ans dans la phase précoce de vieillissement. Le risque de dépendance augmente progressivement avec le nombre de trajectoires défavorables.

ii. Comparaison avec la littérature

Très peu d'études se sont intéressées à identifier et décrire des trajectoires de comportements de santé au cours de la vie adulte. Une étude portant sur des Canadiens âgés de 18 à 60 ans à l'inclusion a identifié quatre trajectoires d'activité physique au cours d'un suivi de 22 ans, en utilisant la même méthode statistique (*group-based trajectory modelling*). Ces quatre trajectoires sont similaires à celles trouvées dans notre étude : inactifs permanents, augmentation de l'activité physique au cours du suivi, diminution au cours du suivi et actifs permanents (Barnett et al., 2008). Deux études ont identifié des trajectoires de statut tabagique

à l'âge adulte en fonction de la quantité de cigarettes fumées. Cependant, ces études ont soit un suivi très court (1 an) (Scott-Sheldon et al., 2010), soit reposent sur peu de participants (n=500) (Brook et al., 2012). À notre connaissance, aucune étude n'a identifié de trajectoires pour la consommation d'alcool ou l'alimentation au cours de la vie adulte.

Des recherches antérieures ont montré que des comportements de santé défavorables au cours de la vie adulte prédisaient la dépendance chez les personnes âgées ; c'est le cas pour le régime alimentaire défavorable (Vercambre et al., 2009), le tabagisme (Strandberg et al., 2008 ; Agahi et al., 2013 ; Van Oyen et al., 2014), l'abstinence ou l'arrêt de la consommation d'alcool (Hu et al., 2015), l'inactivité physique (Hillsdon et al., 2005 ; Tikkanen et al., 2012 ; Hinrichs et al., 2014), et la baisse de l'activité physique au cours du temps (Gretebeck et al., 2012 ; van Oostrom et al., 2012 ; Williams et al., 2014). Cependant, ces études n'ont pas tenu compte de plusieurs comportements de santé simultanément. Or, comme les comportements de santé sont corrélés les uns aux autres (Pronk et al., 2004 ; Poortinga, 2007), il est important d'en tenir compte afin d'écarter un biais de confusion. Peu d'études ont examiné la relation entre les comportements de santé combinés au cours de la vie adulte et le risque de dépendance chez des personnes plus âgées. L'une d'elles montre que le tabagisme, l'obésité, l'inactivité physique et l'abus d'alcool chez des hommes Britanniques de 40 à 59 ans sont indépendamment associés à la dépendance 12 à 14 ans plus tard (Ebrahim et al., 2000). Une autre étude montre qu'un score d'habitudes défavorables (tabagisme, IMC élevé, activité physique faible) dans la vie adulte (moyenne d'âge de 43 ans) est associé à un risque plus élevé de dépendance pour les ADL à un âge plus avancé chez des Américains (Vita et al., 1998). Enfin, une analyse récente de la *Framingham Offspring Study* montre que l'obésité, le tabagisme et le diabète dans la vie adulte (45-65 ans) ont des effets indépendants et cumulatifs sur la dépendance pour les ADL évaluée 13 ans plus tard (Wong et al., 2015).

Nos résultats vont dans le même sens que ceux d'études portant sur la mortalité (King et al., 2007 ; Shaw et al., 2012), la cognition (Sabia et al., 2009), le vieillissement réussi (Britton et al., 2008 ; Sabia et al., 2012), ou les performances physiques (Sabia et al., 2014b), montrant que des comportements de santé défavorables dans la vie adulte ont des effets cumulatifs.

Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a porté sur l'association entre des trajectoires de comportements de santé prises en comptes simultanément au cours de la vie adulte et le risque de dépendance dans la phase précoce de vieillissement. Une étude a examiné l'association entre le changement simultané des comportements de santé et la dépendance chez des personnes âgées Coréennes (Lee et al., 2013). Les participants qui n'ont

aucun comportement de santé défavorable au cours du suivi, qui ont amélioré leurs comportements de santé au cours du suivi, ou qui ont maintenu le même nombre de comportements de santé favorables au cours du temps sont plus susceptibles de rester indépendants par rapport aux personnes qui ont fait des choix de comportements de santé moins favorables ; ainsi, d'après cette étude, l'amélioration des comportements de santé, même à un âge avancé, peut aider à retarder le début de la dépendance. Toutefois, comme cette étude étudie simultanément les comportements de santé et la dépendance à un âge avancé, il est possible que la causalité inverse affecte ses résultats. En effet, il est possible que les personnes modifient leurs comportements de santé à cause de la survenue de la dépendance. A l'inverse, dans notre étude, les comportements de santé sont mesurés au cours de la vie adulte, avant les premiers signes de dépendance.

iii. Mécanismes possibles

Dans notre étude, quatre trajectoires d'activité physique ont été identifiées ; les participants ayant un faible niveau d'activité physique durant tout le suivi et ceux ayant un niveau intermédiaire mais qui ont réduit leur activité physique étaient plus à risque de dépendance par rapport aux participants ayant une activité physique élevée durant tout le suivi. Les participants ayant une activité physique intermédiaire, mais qui ont augmenté leur niveau d'activité physique au cours du suivi ont le même risque de dépendance que ceux ayant une activité physique élevée en permanence ; ainsi, l'amélioration de l'activité physique à l'âge adulte peut avoir des conséquences favorables en termes du risque de dépendance.

En ce qui concerne l'alimentation, cinq trajectoires ont été identifiées ; toutes les trajectoires sont stables ou augmentent au cours du suivi, ce qui signifie que dans l'étude Whitehall II, très peu de participants détériorent leur consommation de fruits et légumes. Cela pourrait expliquer le fait que seuls les participants ayant une faible consommation de fruits et légumes durant tout le suivi ont un risque plus élevé de dépendance par rapport à ceux avec une consommation élevée sur tout le suivi, lorsque le modèle n'est pas ajusté sur les autres comportements de santé. Dans les modèles ajustés, la consommation de fruits et légumes n'est plus associée à la dépendance.

En ce qui concerne le statut tabagique, quatre trajectoires ont été identifiées ; les participants qui cessent de fumer avant l'inclusion dans l'étude n'ont pas un risque accru de dépendance à un âge plus avancé par rapport aux non-fumeurs permanents, alors que les fumeurs qui ont arrêté au cours des 17 années de suivi ainsi que les fumeurs permanents ont un risque accru de dépendance. Ces résultats montrent l'intérêt d'arrêté de fumer dès que

possible. Chez les femmes, seules les fumeuses permanentes ont un risque plus élevé de dépendance, probablement parce que très peu de femmes ont cessé de fumer pendant le suivi.

Enfin, cinq trajectoires ont été identifiées pour la consommation d'alcool ; les participants qui ont une consommation modérée au début du suivi et qui ont ensuite arrêté de boire sont les participants ayant le plus haut risque de dépendance par rapport à ceux avec une consommation modérée en permanence. Il est possible que les participants qui ont cessé de boire aient pu le faire à cause d'une maladie intercurrente associée à la survenue de la dépendance. Les non-buveurs ont également un risque plus élevé de dépendance ; cependant, cette association n'est retrouvée que chez les femmes. L'abstinence à l'alcool est régulièrement retrouvée comme facteur de risque de la dépendance (LaCroix et al., 1993 ; Wang et al., 2002 ; Maraldi et al., 2009 ; Liao et al., 2011). Les personnes ne buvant pas d'alcool sont peut-être celles qui ont le moins d'activités sociales qui pourraient, à leur tour, jouer un rôle dans la survenue de la dépendance. Une autre explication pourrait être que les personnes déclarant n'avoir jamais bu étaient en fait de gros buveurs qui ont arrêté de boire et ont donc un risque accru de dépendance. Les gros buveurs tout au long du suivi ont également un risque plus élevé de dépendance et cette relation n'est retrouvée que chez les hommes. Cela est peut-être dû au fait que le niveau de consommation d'alcool chez les gros buveurs est plus élevé pour les hommes que les femmes et donc plus néfaste.

Ces associations sont atténuées, mais persistent, après ajustement sur les covariables dépendantes du temps. Les comorbidités jouant le plus grand rôle dans les associations sont les symptômes dépressifs, les maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque (en particulier les maladies coronariennes), et un IMC élevé.

iv. Forces et limites de l'étude

Nos analyses présentent des limites. Tout d'abord, dans l'étude de cohorte Whitehall II, la dépendance est évaluée par des questionnaires n'utilisant que des questions à choix restreints (oui/non) qui sont donc moins précises que les échelles originales. De plus, certains items sont manquants, comme l'utilisation de transports en commun ou privé et faire la lessive. Deuxièmement, pour des raisons de simplification des résultats, nous avons dichotomisé l'indicateur hiérarchisé de dépendance dans les analyses principales afin de comparer les personnes ayant une dépendance modérée ou sévère et les personnes non dépendantes ou avec une faible dépendance. Nous n'avons donc pas tenu compte de la nature hiérarchique de la mesure de dépendance. Toutefois, les analyses par régression multinomiale ont montré que le risque augmente avec l'augmentation du niveau de dépendance et avec le

nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé. Troisièmement, les questionnaires permettent de mesurer les comportements de santé de manière imparfaite. L'alimentation est particulièrement difficile à mesurer, surtout sur une longue période de suivi, ce qui pourrait peut-être contribuer à expliquer l'absence d'association pour cette variable. Quatrièmement, une proportion des participants ont été exclus des analyses (8%) mais ils n'avaient pas un risque plus élevé de dépendance par rapport aux participants inclus dans les analyses. Cinquièmement, comme dans 3C, il est probable que nous ayons sous-estimé le rôle de certaines comorbidités, en particulier les AVC, puisque les participants ayant subi un AVC grave pendant le suivi peuvent avoir abandonné l'étude.

Les principales forces de cette étude reposent sur sa grande taille et sa longue durée de suivi qui ont permis d'évaluer régulièrement les comportements de santé à l'âge adulte et l'identification de trajectoires distinctes pour chacun des comportements de santé étudiés. Enfin, la variable d'intérêt principale repose sur un indicateur hiérarchisé de dépendance qui combine les informations de trois échelles de dépendance ordonnées dans une hiérarchie qui décrit mieux l'évolution de la dépendance (Barberger-Gateau et al., 2000).

v. Conclusion

Les résultats des analyses conduites au sein de cette étude de cohorte parmi des fonctionnaires britanniques suggèrent qu'un mode de vie défavorable à l'âge adulte est associé à un risque plus élevé de dépendance dans la vieillesse précoce. Le risque de dépendance augmente progressivement avec le nombre de trajectoires défavorables. Ces résultats, ainsi que ceux obtenus dans 3C, ont des implications importantes en termes de santé publique puisque ces comportements de santé sont potentiellement modifiables. Ainsi, des interventions visant à promouvoir un mode de vie sain pourraient aider à prévenir l'apparition de la dépendance. En outre, ces résultats peuvent être utiles pour les décideurs politiques concernant les avantages potentiels des interventions multiples de comportements de santé à l'âge adulte par rapport aux interventions portant sur un seul comportement de santé (Prochaska et al., 2008).

IV.3. Trajectoires d'indice de masse corporelle, déclin de la vitesse de marche et risque de dépendance – 3C

IV.3.a. Introduction

D'après les résultats des deux études précédentes, l'IMC joue un rôle important dans l'association entre les comportements de santé et le risque de dépendance. De nombreux pays sont actuellement confrontés à une épidémie d'obésité (Finucane et al., 2011) et ses conséquences sur les maladies liées au vieillissement demeurent incertaines. L'obésité est associée à risque augmenté de dépendance (Jensen et al., 2002 ; Lee et al., 2005 ; Arnold et al., 2010 ; Schaap et al., 2012) et de mauvaises performances physiques quand celles-ci sont évaluées une seule fois (Mendes de Leon et al., 2006 ; Houston et al., 2007 ; Lang et al., 2008 ; Ortega-Alonso et al., 2009). L'existence d'une association entre l'obésité et le déclin physique est nettement moins claire (Al Snih et al., 2005 ; Forrest et al., 2006 ; Mendes de Leon et al., 2006 ; Beavers et al., 2013a). En outre, la perte et le gain de poids sont associés à un risque de dépendance (Jensen et al., 2002 ; Al Snih et al., 2005 ; Lee et al., 2005 ; Arnold et al., 2010), mais il existe très peu d'études sur la relation entre le changement de poids et des mesures objectives des performances physiques (Al Snih et al., 2005 ; Ortega-Alonso et al., 2009) ou des mesures du déclin physique (Forrest et al., 2006 ; Beavers et al., 2013a).

Afin de mieux comprendre l'impact de l'IMC sur le fonctionnement physique et la dépendance après 65 ans, nous avons examiné l'association de l'IMC et du changement d'IMC avec le déclin des performances physiques et la dépendance.

IV.3.b. Récapitulatif des données utilisées

Pour répondre à cet objectif, nous utilisons les données de la cohorte dijonnaise des 3-Cités (Figure 22). Les variables d'intérêt sont ici la vitesse de marche (VM), mesurée à tous les suivis sauf au suivi 1 et la dépendance (Dép, dépendant modérée ou sévère *vs.* autonome ou dépendant léger) mesurée à tous les suivis ; la variable explicative est l'IMC mesuré à tous les suivis et catégorisé en trois classes : poids normal (<25,0), surpoids (de 25,0 à 29,9), obésité (≥30,0). Les covariables sont définies à l'inclusion :

- Mesures socio-démographiques (sexe, âge, statut marital, éducation),
- Taille.

Ou comme variables dépendantes du temps :

- Score au MMSE,
- Score à l'échelle CES-D, utilisation de médicaments psychotropes,

- Traumatismes (fractures, chutes),
- Activité physique,
- Maladies chroniques (diabète, dyspnée, prise d'AINS pour douleurs articulaires, prothèse de hanche ou de genou pour arthrose),
- Maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque (AVC, maladie coronarienne, artérite des membres inférieurs, hypertension, hypercholestérolémie).

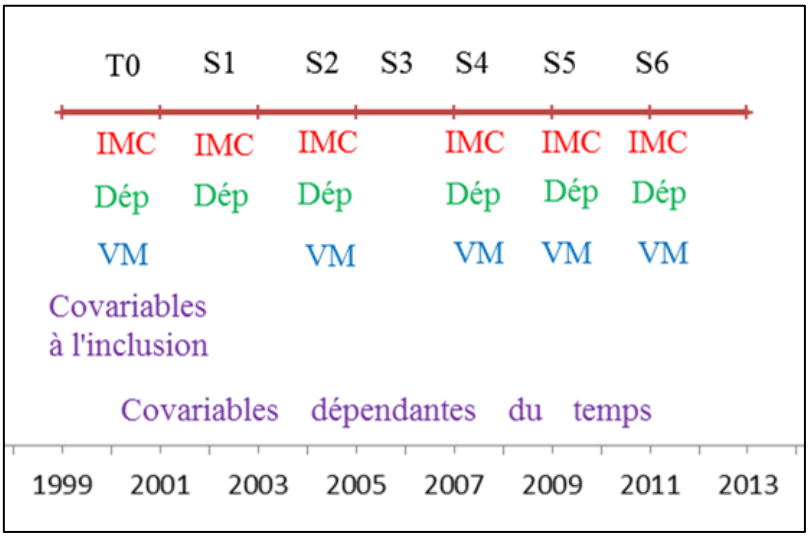


Figure 22. Récapitulatif des données utilisées

IV.3.c. Méthodes statistiques

i. Constitution de l'échantillon

Comme la vitesse de marche n'est mesurée que chez les personnes âgées de 85 ans ou moins, nos analyses portent sur les personnes âgées de 65 à 85 ans. Nous avons également exclus les suivis à partir desquels les participants avaient des comorbidités qui entrainent systématiquement des problèmes moteurs importants et perturbant la réalisation de la mesure (maladie de Parkinson, démence, fracture de la hanche récente, accident vasculaire cérébral invalidant). Enfin, nous avons exclus les participants ayant des données manquantes pour les covariables à l'inclusion (éducation, statut marital, taille) ainsi que pour la variable d'intérêt et les covariables dépendantes du temps.

ii. Analyses transversales

L'association transversale entre l'IMC et la vitesse de marche a été examinée par une régression linéaire et celle entre l'IMC et la dépendance par une régression logistique. Dans chacun des deux cas, le modèle 1 est ajusté sur des variables de confusion, incluant l'âge, le sexe et la taille à l'inclusion ; l'association entre l'IMC et la vitesse de marche a également été ajustée sur l'éducation. Le modèle 2 a été ajusté sur ces facteurs ainsi que sur des covariables prises à l'inclusion et associées aussi bien à la vitesse de marche et à la dépendance qu'à l'IMC. Elles incluent le MMSE, les symptômes dépressifs, l'utilisation de médicaments psychotropes, les fractures, les chutes, l'activité physique, le diabète, la dyspnée, l'utilisation régulière d'AINS pour les douleurs articulaires, les prothèses de hanche ou de genou pour arthrose, les maladies cardiovasculaires, l'hypertension et l'hypercholestérolémie.

iii. Analyses longitudinales

o *Trajectoires d'IMC*

Les trajectoires individuelles d'IMC au cours du suivi ont été estimées à l'aide d'un modèle linéaire mixte incluant l'ensemble des participants (n = 4 931). Le temps est modélisé en années, divisé par dix afin que les coefficients de régression représentent le changement d'IMC sur 10 ans. Le modèle est également ajusté sur l'âge à l'inclusion, le sexe, et leurs interactions avec le temps. Une variable binaire « IMC rapporté *vs.* IMC mesuré » a été rajoutée au modèle pour tenir compte de la sous-estimation de l'IMC auto-déclaré. L'intercept et la pente (temps) du modèle sont traités comme des effets aléatoires. Pour chaque individu, l'IMC à l'inclusion est estimé par la somme des effets fixes de l'intercept et des covariables et de l'intercept aléatoire en utilisant les *best linear unbiased prediction (BLUP)* ; les pentes individuelles d'IMC sont estimées de manière similaire (Rabe-Hesketh et al., 2005). L'IMC estimé à l'inclusion par le modèle est catégorisé de la même façon que l'IMC mesuré à l'inclusion (normal, surpoids, obésité). Pour la suite des analyses longitudinales, nous utilisons cet IMC estimé à l'inclusion. Le changement individuel d'IMC est quant à lui classé en fonction de l'estimation de la moyenne de la pente d'IMC (0,38 kg/m² sur dix ans) et de son écart-type (ET=1,47) :

- « IMC décroissant » lorsque la pente individuelle d'IMC est <-1,09 kg/m² sur dix ans (moyenne – un écart-type = 0,38-1,47),
- « IMC croissant » lorsque la pente individuelle d'IMC est ≥1,85 kg/m² sur dix ans (moyenne + un écart-type = 0,38+1,47),
- « Groupe d'évolution normale » dans tous les autres cas.

o *Relation entre les trajectoires d'IMC et la vitesse de marche*

L'association de l'IMC et de son changement avec le déclin de la vitesse de marche a été examinée grâce à des modèles linéaires mixtes. L'intercept et la pente (temps) sont traités comme des effets aléatoires et une matrice de covariance non structurée a été utilisée. Dans un premier temps, nous avons construit un modèle « complet » permettant d'estimer le déclin de la vitesse de marche pour chacun des neuf groupes définis par le croisement entre l'IMC à l'inclusion et le changement d'IMC et comprenant les termes suivants : intercept, IMC à l'inclusion, temps (en années, divisé par dix), interactions temps × IMC à l'inclusion et temps × changement d'IMC, triple interaction temps × IMC à l'inclusion × changement d'IMC. Ce dernier terme d'interaction n'étant pas significatif, nous avons mis en œuvre un modèle plus simple sans ce terme d'après lequel la relation entre le changement d'IMC et le déclin de la vitesse de marche ne dépend pas de l'IMC à l'inclusion (et *vice versa*). En plus des covariables incluses dans les modèles transversaux (âge, sexe, taille, éducation), nous avons retenu dans le modèle final les interactions statistiquement significatives ($P \leq 0,05$) : IMC à l'inclusion × sexe, âge × taille, temps × âge et temps × taille. Le modèle 2 est en plus ajusté sur les covariables décrites précédemment, considérées en dépendantes du temps.

o *Relation entre les trajectoires d'IMC et la dépendance*

L'association entre l'IMC et la dépendance au cours du suivi est examinée en utilisant un modèle logistique mixte avec l'intercept et la pente comme effets aléatoires et les termes suivants comme effets fixes : intercept, IMC à l'inclusion, temps (en années, divisé par dix), et les interactions temps × IMC à l'inclusion et temps × changement d'IMC. La triple interaction temps × IMC à l'inclusion × changement d'IMC n'est pas significative et n'est pas prise en compte dans le modèle. Les modèles 1 et 2 contiennent les mêmes covariables que celles décrites précédemment ainsi que le statut marital et les interactions significatives : sexe × âge, sexe × statut marital, temps × âge et temps × taille.

iv. Analyses de sensibilité

Pour nos analyses principales, nous avons regroupé les personnes maigres (IMC < 18,5) avec les personnes ayant un poids normal en raison du très faible effectif des personnes maigres (<2%). Dans une première analyse de sensibilité, nous avons étudié l'influence de ce choix sur nos résultats en examinant les caractéristiques de ces participants et en les excluant des analyses.

Une deuxième analyse de sensibilité a consisté à étudier l'influence des données manquantes de vitesse de marche. En effet, les données de vitesse de marche au cours du suivi

sont manquantes à cause du décès, des maladies incidentes à l'origine de problèmes moteurs, des examens à domicile (où la vitesse de marche n'est pas mesurée, excepté à la visite 6) et des non-réponses. Les modèles linéaires mixtes supposent que les données au cours du suivi sont manquantes au hasard (*missing at random*), conditionnellement aux variables explicatives incluses dans le modèle. Afin d'étudier l'influence de ces données manquantes sur nos résultats, nous avons utilisé les modèles conjoints (Henderson et al., 2000 ; Diggle et al., 2008 ; Crowther et al., 2013). Le principe des modèles conjoints a été expliqué en détail dans la partie III concernant la relation entre la vitesse de marche et la dépendance. Une autre application intéressante de ces modèles porte sur la prise en compte des données manquantes (Rizopoulos, 2012). En effet, cette approche permet de corriger les estimations obtenues par un modèle linaire mixte en tenant compte des perdus de vue ; pour cela, la sortie d'étude liée par exemple au décès représente l'évènement d'intérêt pour le modèle de survie. Le sous-modèle longitudinal est le même que dans les analyses principales et le sous-modèle de survie inclut les covariables associées au risque d'être perdu de vue : sexe, âge à l'inclusion, IMC à l'inclusion. Cette approche a été implémentée dans Stata 12.1 grâce à la commande *stjm*.

Comme le décès ou la survenue d'une démence sont précédés par une perte de poids (Knopman et al., 2007 ; Alley et al., 2010), la relation entre la perte de poids et le déclin des performances physiques pourrait être expliquée par ce mécanisme, puisque de mauvaises performances physiques sont associées au risque de démence et de décès. Nous avons donc mis en œuvre des analyses de sensibilité en excluant les participants qui ont développé une démence ou qui sont décédés pendant le suivi.

Enfin, nous avons répliqué nos analyses en utilisant la vitesse de marche usuelle comme mesure d'intérêt.

IV.3.d. Résultats

i. Description de l'échantillon

Après avoir exclu les participants âgés de plus de 85 ans à l'inclusion (n=239), avec des comorbidités responsables de problèmes moteurs (maladie de Parkinson, démence, fracture de la hanche dans les deux années précédentes, AVC invalidant ; n=171) ou des données manquantes pour les covariables (taille, éducation, statut marital, n=18), 4 503 participants étaient éligibles pour les analyses (Figure 34, Annexe E).

o *Vitesse de marche*

Parmi ces 4 503 participants, 799 n'ont pas de mesure de vitesse de marche à l'inclusion et 60 ont des données manquantes pour les comorbidités. Les analyses transversales pour la vitesse de marche reposent donc sur 3 644 participants (Tableau 14). Les femmes représentent 62% de l'échantillon, l'âge moyen est de 73,4 ans (ET=4,6) et 14% des participants sont obèses (IMC moyen=25,7, ET=4,0). La vitesse de marche moyenne à l'inclusion est de 153 cm/s (ET=31) ; les participants les plus âgés, les femmes, les moins instruits, les plus petits, les obèses et ceux en moins bonne santé marchent plus lentement.

Parmi les 4 503 participants éligibles pour les analyses, 496 (11%) n'ont aucune mesure de vitesse de marche au cours du suivi ; ils sont plus âgés (77,4 ans *vs.* 73,4 ans, P<0,001) et ont un plus grand IMC à l'inclusion (26,3 kg/m² *vs.* 25,7 kg/m², P ajusté sur l'âge <0,001) que les participants avec au moins une mesure de vitesse de marche. Ces participants, ainsi que les 84 avec des données manquantes pour les covariables au cours du suivi sont exclus des analyses longitudinales concernant la vitesse de marche. Parmi les 3 923 sujets inclus dans ces analyses, 664 (16,9%) avaient cinq mesures de vitesse de marche, 575 (14,7%) quatre, 566 (14,4%) trois, 886 (22,6%) deux et 1 232 (31,4%) une seule.

Tableau 14. Caractéristiques des participants à l'inclusion et leur relation avec la vitesse de marche à l'inclusion

Caractéristiques			N (%)	Vitesse de marche (cm/s) (ET)	Coefficient[a]
N (%)			3644	153,2 (30,7)	
Age					
	<70		1 053 (28,9)	164,8 (29,3)	Réf.
	[70 – 74[		1 012 (27,8)	154,8 (28,9)	-10,3***
	[74 – 78[		948 (26,0)	147,8 (30,0)	-16,3***
	≥ 78		631 (17,3)	139,4 (29,5)	-25,0***
Sexe	Hommes		1 394 (38,3)	168,1 (30,3)	23,8***
	Femmes		2 250 (61,7)	144,0 (27,2)	Réf.
Statut marital	Marié		2 185 (60,0)	157,9 (30,2)	Réf.
	Divorcé, séparé ou veuf		1 147 (31,5)	145,4 (29,8)	-1,3
	Célibataire		312 (8,6)	149,0 (31,4)	0,4
Education	Aucune étude ou CEP		1 251 (34,3)	145,0 (28,6)	Réf.
	CAP, BEP ou BEPC		1 181 (32,4)	151,4 (30,2)	5,9***
	Baccalauréat ou études supérieures		1 212 (33,3)	163,4 (30,5)	14,5***
Taille (cm)	Hommes	Femmes			
	<165	<153	819 (22,5)	146,0 (30,4)	Réf.
	[165 ; 170[	[153 ; 157[	935 (25,7)	151,1 (29,5)	2,1
	[170 ; 174[	[157 ; 161[	929 (25,5)	155,3 (30,4)	6,1***
	≥174	≥161	961 (26,4)	159,3 (31,1)	8,5***
IMC (kg/m²)	Normal		1 726 (47,4)	156,6 (30,7)	Réf.
	Surpoids		1 427 (39,2)	153,2 (30,0)	-7,7***
	Obèse		491 (13,5)	141,1 (29,7)	-18,7***
Score MMSE	< 27		883 (24,2)	145,8 (31,2)	Réf.
	[27 ; 28[		625 (17,2)	150,8 (27,8)	3,1*
	≥ 28		2 136 (58,6)	156,9 (30,7)	8,7***
Symptômes dépressifs	Oui		820 (22,5)	141,5 (28,8)	-9,6***
	Non		2 824 (77,5)	156,6 (30,4)	Réf.
Médicaments psychotropes	Oui		915 (25,1)	142,5 (29,0)	-8,1***
	Non		2 729 (74,9)	156,8 (30,4)	Réf.
Fractures	Oui		238 (6,5)	145,5 (30,1)	-2,4
	Non		3 406 (93,5)	153,7 (30,7)	Réf.
Chutes	Oui		201 (5,5)	139,5 (29,8)	-8,6***
	Non		3 443 (94,5)	154,0 (30,6)	Réf.
Activité physique	Faible		856 (23,5)	146,5 (31,5)	-7,1***
	Elevée		2 788 (76,5)	155,3 (30,2)	Réf.

Tableau 14. (suite)

Caractéristiques		N (%)	Vitesse de marche (cm/s) (ET)	Coefficient[a]
Diabète	Oui	272 (7,5)	149,8 (32,1)	-7,0***
	Non	3 372 (92,5)	153,5 (30,6)	Réf.
Dyspnée	Oui	490 (13,4)	138,4 (28,6)	-12,6***
	Non	3 154 (86,6)	155,5 (30,4)	Réf.
Prise d'AINS pour douleurs articulaires	Oui	542 (14,9)	142,0 (30,2)	-9,4***
	Non	3 102 (85,1)	155,1 (30,4)	Réf.
Prothèse de hanche ou de genou pour arthrose	Oui	162 (4,4)	142,6 (27,9)	-9,8***
	Non	3 482 (95,6)	153,7 (30,8)	Réf.
AVC	Oui	132 (3,6)	149,1 (29,7)	-6,4**
	Non	3 512 (96,4)	153,3 (30,7)	Réf.
Maladie coronarienne ou artérite des membres inférieurs	Oui	452 (12,4)	149,6 (31,4)	-7,7***
	Non	3 192 (87,6)	153,7 (30,6)	Réf.
Hypertension	Oui	2 885 (79,2)	151,9 (30,9)	-6,5***
	Non	759 (20,8)	158,1 (29,5)	Réf.
Hypercholestérolémie	Oui	1 226 (33,6)	151,2 (28,8)	-2,8**
	Non	2 418 (66,4)	154,2 (31,6)	Réf.

* P<0,05 ; ** P<0,01 ; *** P<0,001

[a] Coefficients de régression d'une régression linéaire entre la vitesse de marche et les covariables, ajustée sur l'âge et le sexe.

- *Dépendance*

Parmi les 4 503 sujets éligibles pour les analyses, 158 n'ont pas de mesure de dépendance à l'inclusion et 202 ont des données manquantes pour les covariables à l'inclusion ; 4 143 participants sont donc inclus dans les analyses transversales portant sur la dépendance. Parmi eux, 264 (6,4%) sont dépendants à l'inclusion.

De plus, parmi les 4 503 participants éligibles pour les analyses, 25 ont des valeurs manquantes pour la dépendance à toutes les visites et 208 ont des données manquantes pour les covariables au cours du suivi. Nos analyses longitudinales sur la dépendance reposent donc sur 4 270 sujets dont 1 036 (24,3%) sont devenus dépendants au moins une fois au cours du suivi. Les participants dépendants au moins une fois au cours du suivi sont plus âgés, moins souvent des hommes, moins instruits, moins souvent célibataires, plus souvent obèses et ont un profil de santé générale plus défavorable que les participants jamais dépendants (Tableau 47, Annexe E).

o *IMC à l'inclusion*

Les personnes obèses à l'inclusion sont plus jeunes, moins souvent célibataires, moins éduqués et en moins bonne santé que les personnes ayant un IMC normal ou en surpoids (Tableau 48, Annexe E).

ii. IMC et fonctions physiques – résultats transversaux

Le Tableau 15 montre l'association transversale entre l'IMC et la vitesse de marche. La vitesse de la marche moyenne pour les femmes âgées de 65 ans à l'inclusion, avec un IMC normal, un bas niveau d'éducation, et une taille de 162 cm est de 161,41 cm/s. Le surpoids et l'obésité sont associés à une vitesse de marche plus lente, et l'inclusion dans le modèle des covariables ne modifie pas ces conclusions.

Le Tableau 16 montre la relation transversale entre l'IMC et la dépendance. Seules les personnes obèses sont plus souvent dépendantes par rapport aux personnes ayant un IMC normal (modèle 1, RC=1,81 ; IC à 95% : 1,26 à 2,60), bien que cette association diminue et devienne non statistiquement significative dans le modèle pleinement ajusté.

Tableau 15. Association transversale de l'IMC avec la vitesse de marche (n=3 644)

	Modèle 1[a]			Modèle 2[b]		
Caractéristiques	**Coefficient (IC à 95%)**	**P**	**P[c]**	**Coefficient (IC à 95%)**	**P**	**P[c]**
Intercept[d]	161,41 (158,96, 163,87)	<0,001		169,91 (167,02, 172,81)	<0,001	
IMC à l'inclusion (kg/m²)						
Normal	Réf.			Réf.		
Surpoids	-6,48 (-8,30, -4,66)	<0,001		-4,83 (-6,63, -3,04)	<0,001	
Obèse	-16,49 (-19,08, -13,89)	<0,001	<0,001	-12,94 (-15,53, -10,34)	<0,001	<0,001

[a] Modèle 1 : Ajusté sur l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans), le sexe (référence, femmes), l'éducation (référence, bas niveau) et la taille à l'inclusion (centré sur 162 cm).

[b] Modèle 2 : Modèle 1 + MMSE, symptômes dépressifs, utilisation de médicaments psychotropes, fractures, chutes, activité physique, diabète, dyspnée, utilisation régulière d'AINS pour les douleurs articulaires, prothèse de hanche ou de genou pour arthrose, maladies cardiovasculaires (AVC, maladie coronarienne, artérite des membres inférieurs), hypertension, hypercholestérolémie.

[c] P de tendance.

Tableau 16. Association transversale de l'IMC avec la dépendance (n=4 143)

	Modèle 1[a]			Modèle 2[b]		
Caractéristiques	**RC (IC à 95%)**	**P**	**P[c]**	**RC (IC à 95%)**	**P**	**P[c]**
IMC à l'inclusion (kg/m²)						
Normal	Réf.			Réf.		
Surpoids	1,19 (0,89, 1,59)	0,23		1,02 (0,75, 1,39)	0,89	
Obèse	1,81 (1,26, 2,60)	0,001	0,002	1,18 (0,79, 1,76)	0,43	0,48

[a] Modèle 1 : Ajusté sur l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans), le sexe (référence, femmes) et la taille à l'inclusion (centré sur 162 cm).

[b] Modèle 2 : Modèle 1 + mêmes covariables que dans le Tableau 15.

[c] P de tendance.

iii. Trajectoires d'IMC

La Figure 23 montre le changement moyen d'IMC pour l'ensemble des participants de 3C-Dijon (n=4 931) et chez les hommes et les femmes séparément. Les femmes ont un IMC plus faible que les hommes mais qui augmente un peu plus vite au cours du temps.

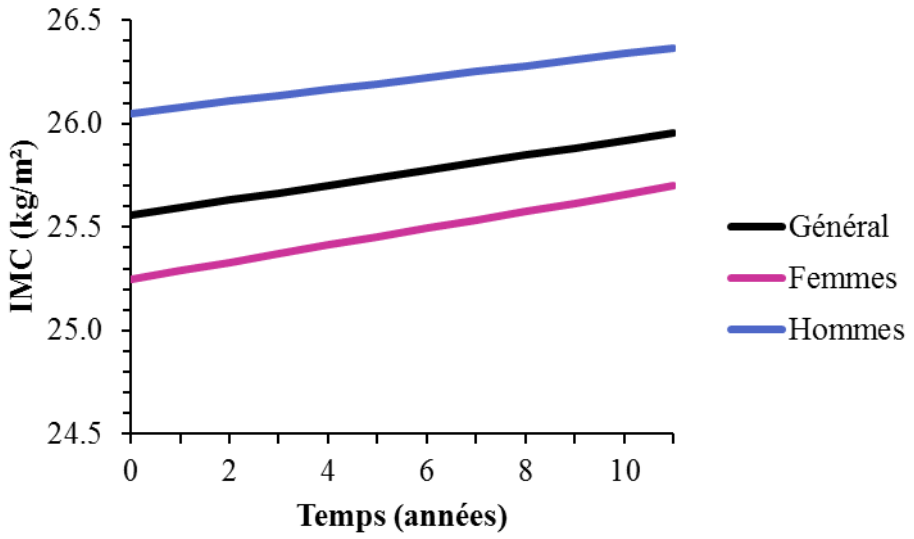


Figure 23. Changement moyen d'IMC au cours du temps, chez les hommes et les femmes

Le Tableau 49 en Annexe E présente les estimations du modèle linéaire mixte de l'IMC mis en œuvre pour l'ensemble des participants. L'IMC à l'inclusion est estimé à 26,0 kg/m² pour les femmes âgées de 65 ans à l'inclusion chez qui le poids et la taille ont été mesurés ; l'IMC est plus élevé chez les hommes et plus faible chez les participants plus âgés. De plus, l'IMC est plus faible (25,81) lorsque les participants déclarent leurs poids ou taille plutôt que lorsque ces variables sont mesurées objectivement (26,00, P<0,001). L'IMC augmente au cours du temps de 1,13 kg/m² sur dix ans chez les femmes âgées de 65 ans à l'inclusion ; il augmente plus lentement chez les hommes et les participants plus âgés.

Ce modèle permet d'estimer les pentes d'IMC pour chaque sujet et de les regrouper en trois classes : 13% des participants sont dans le groupe d'IMC décroissant (changement moyen : -2,07 kg/m² sur dix ans, ET=1,02) ; 12% dans le groupe d'IMC croissant (changement moyen : 2,90 kg/m² sur dix ans, ET=1,05) et 75% dans le groupe d'évolution normale (changement moyen : 0,39 kg/m² sur dix ans, ET=0,71). Les participants dans le groupe d'IMC décroissant sont plus âgés (P ajusté sur le sexe <0,001) et ceux dans les catégories d'IMC décroissant et croissant sont moins souvent des hommes (P ajusté sur l'âge

<0,001) et moins souvent mariés (P ajusté sur l'âge et le sexe <0,001). Les participants dans le groupe d'IMC décroissant sont plus gros à l'inclusion que ceux dans le groupe d'IMC croissant ou d'évolution normale (26,9 *vs.* 26,3 ou 25,4, P ajusté sur l'âge et le sexe <0,001) (Tableau 50, Annexe E).

iv. Trajectoires d'IMC et déclin fonctionnel – résultats longitudinaux

o *Trajectoires d'IMC et vitesse de marche*

Le déclin de la vitesse de marche sur dix ans a été estimé pour les neuf groupes définis par le croisement des catégories d'IMC à l'inclusion et de changement d'IMC. Pour les trois groupes du changement d'IMC, le déclin de la vitesse de marche est plus prononcé chez les participants obèses à l'inclusion par rapport au groupe d'IMC normal ; indépendamment de l'IMC à l'inclusion, le déclin de la vitesse de marche est moins prononcé dans le groupe d'évolution normale par rapport aux groupes d'IMC décroissant et croissant (Tableau 51, Annexe E). Cependant, l'association entre le changement de l'IMC et le déclin de la vitesse de marche ne dépend pas de l'IMC à l'inclusion (triple interaction temps × IMC à l'inclusion × changement d'IMC, P=0,64).

Le Tableau 17 présente les résultats du modèle longitudinal simplifié d'après lequel l'IMC à l'inclusion et le changement d'IMC sont indépendamment associés à la vitesse de marche. D'après le modèle 1, chez les femmes de 65 ans à l'inclusion ayant un bas niveau d'éducation, mesurant 162 cm et ayant un poids normal (groupe de référence), le déclin de la vitesse de marche est de -12,84 cm/s sur dix ans (IC à 95% : -15,33 à -10,35) ; les participants obèses à l'inclusion ont un déclin plus rapide de la vitesse de marche de 44% par rapport aux participants de poids normal. Les personnes en surpoids n'ont pas une pente de vitesse de marche statistiquement différente des personnes de poids normal. Même par rapport aux personnes en surpoids, les obèses ont un déclin de la vitesse de marche plus rapide (-4,09 cm/s sur dix ans, IC à 95% : -0,46 à -7,72).

Il existe une association en U entre le changement d'IMC et le déclin de la vitesse de marche. Les participants ayant perdu (-18,89 cm/s sur dix ans, IC à 95% : -22,76 à -15,03) ou pris (-17,14 cm/s sur dix ans, IC à 95% : -20,39 à -13,89) du poids au cours du temps ont eu un déclin plus rapide de la vitesse de marche de 47% et 33% respectivement par rapport aux participants ayant une évolution normale d'IMC. Ces résultats sont résumés dans la Figure 24 où l'ordonnée à l'origine correspond à la vitesse de marche moyenne pour les femmes âgées de 65 ans à l'inclusion, ayant un bas niveau d'éducation, et une taille de 162 cm.

L'inclusion des comorbidités dans le modèle 2 ne modifie pas les associations. Le Tableau 52 en Annexe E présente la contribution de chaque comorbidité aux relations entre l'obésité et le déclin de la vitesse de marche et entre l'IMC décroissant ou croissant et le déclin de la vitesse de marche. La relation entre l'obésité et le déclin de la vitesse de marche est expliquée à 26% par les covariables dépendantes du temps. Les maladies chroniques expliquent plus particulièrement cette relation (pourcentage de variation (PV)=28%). Ce sont également les maladies chroniques qui expliquent la plus grande partie de l'association entre l'IMC croissant et le déclin de la vitesse de marche (PV=9%). L'association entre l'IMC décroissant et le déclin de la vitesse de marche diminue très peu dans le modèle complètement ajusté (PV=1%), et ce sont les symptômes dépressifs et la prise de médicaments psychotropes qui expliquent le plus cette association (PV=6%).

- *Trajectoires d'IMC et dépendance*

Le Tableau 18 montre l'association longitudinale de l'IMC et du changement d'IMC avec la dépendance. Le modèle 1 montre que le risque de dépendance augmente au cours du temps (RC pour dix ans =16,18, IC à 95% : 10,34 à 25,34). Les obèses ont un risque accru de dépendance, bien que cette association ne soit pas statistiquement significative. Les participants qui ont perdu (RC pour dix ans =1,64, IC à 95% : 1,18 à 2,28) ou gagné (RC pour dix ans =1,35, IC à 95% : 1,01 à 1,81) du poids au cours du temps ont un risque plus élevé de dépendance par rapport aux participants ayant une évolution normale de l'IMC. Dans le modèle 2 ajusté sur les comorbidités, l'association entre la perte de poids et le déclin de la vitesse de marche n'est plus significative.

Tableau 17. Association longitudinale entre l'IMC et le changement d'IMC avec la vitesse de marche (n=3 923)

	Modèle 1			Modèle 2		
Caractéristiques	**Coefficient (IC à 95%)[a]**	**P**	**P**	**Coefficient (IC à 95%)[b]**	**P**	**P**
Déclin de la vitesse de marche sur dix ans	-12,84 (-15,33, -10,35)	<0,001		-11,47 (-13,93, -9,01)	<0,001	
IMC à l'inclusion × déclin de la vitesse de marche sur dix ans						
Normal	Réf.			Réf.		
Surpoids	-1,61 (-3,85, 0,63)	0,16		-1,08 (-3,28, 1,13)	0,34	
Obèse	-5,70 (-9,30, -2,10)	0,002	0,004[c]	-4,21 (-7,77, -0,66)	0,02	0,04[c]
Changement d'IMC × déclin de la vitesse de marche sur dix ans						
IMC diminuant	-6,05 (-9,21, -2,89)	<0,001		-5,99 (-9,07, -2,91)	<0,001	
Evolution normale	Réf.			Réf.		
IMC augmentant	-4,30 (-6,95, -1,65)	0,002	<0,001[d]	-3,79 (-6,37, -1,22)	0,004	<0,001[d]

[a] Modèle 1 : Modèle linéaire mixte ajusté sur l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans), le sexe (référence, femmes), l'éducation (référence, bas niveau), la taille à l'inclusion (centré sur 162 cm), l'IMC estimé à l'inclusion (référence, IMC normal), les interactions âge × taille, sexe × IMC à l'inclusion, temps × âge, temps × taille.

[b] Modèle 2 : Modèle 1 + mêmes covariables que dans le Tableau 15.

[c] P de tendance linéaire.

[d] P de tendance quadratique (polynômes orthogonaux).

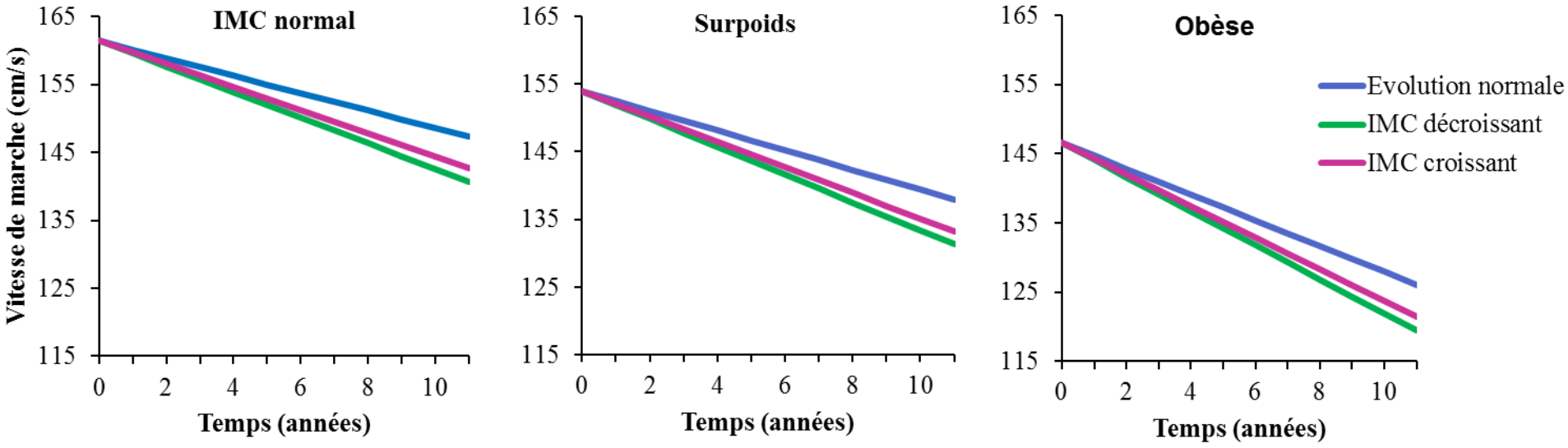


Figure 24. Trajectoires de vitesse de marche prédites selon l'IMC estimé à l'inclusion et le changement estimé d'IMC

Tableau 18. Association longitudinale entre l'IMC et le changement d'IMC avec la dépendance (n=4 270)

	Modèle 1			Modèle 2		
Caractéristiques	**RC (IC à 95%)[a]**	**P**	**P**	**RC (IC à 95%)[b]**	**P**	**P**
Temps (pour dix ans)	16,18 (10,34, 25,34)	<0,001		13,98 (8,79, 21,22)	<0,001	
IMC à l'inclusion × risque de dépendance sur dix ans						
Normal	Réf.			Réf.		
Surpoids	1,07 (0,74, 1,54)	0,72		1,14 (0,78, 1,66)	0,51	
Obèse	1,45 (0,89, 2,35)	0,13	0,24[c]	1,48 (0,90, 2,45)	0,12	0,30[c]
Changement d'IMC × risque de dépendance sur dix ans						
IMC diminuant	1,64 (1,18, 2,28)	0,003		1,48 (1,06, 2,05)	0,02	
Evolution normale	Réf.			Réf.		
IMC augmentant	1,35 (1,01, 1,81)	0,04	0,001[d]	1,20 (0,90, 1,61)	0,22	0,02[d]

[a] Modèle 1 : Modèle logistique mixte ajusté l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans), le sexe (référence, femmes), le statut marital (référence, personnes mariées), la taille à l'inclusion (centré sur 162 cm), l'IMC estimé à l'inclusion (référence, IMC normal) et les interactions sexe × âge, sexe × statut marital, temps × âge, temps × taille.

[b] Modèle 2 : Modèle 1 + mêmes covariables que dans le Tableau 15.

[c] P de tendance linéaire.

[d] P de tendance quadratique (polynômes orthogonaux).

v. Analyses de sensibilité

1- Seuls 2% (n=71) des participants sont maigres (IMC<18,5) à l'inclusion et ont été regroupés avec les participants considérés comme ayant un IMC normal dans les analyses principales. Ces personnes sont moins souvent des hommes par rapport aux personnes ayant un IMC normal, et après ajustement sur le sexe, leurs vitesse de marche (P=0,60) et leur risque de dépendance (P=0,22) sont similaires (Tableau 53, Annexe E). Le faible effectif de cette catégorie ne nous a pas permis d'examiner le déclin de la vitesse de marche avec suffisamment de puissance, c'est pourquoi nous avons répété les analyses en excluant les sujets maigres à l'inclusion avec des résultats superposables aux résultats principaux (Tableau 54, Annexe E).

2- Les analyses tenant compte des valeurs manquantes de vitesse de marche au cours du suivi (modèles conjoints) donnent des résultats similaires à nos conclusions principales (Tableau 55, Annexe E).

3- Après exclusion des participants qui ont développé une démence ou qui sont décédés pendant le suivi, la plupart des associations sont accentuées, excepté l'association entre l'IMC décroissant au cours du temps et le déclin de la vitesse de marche qui est atténuée mais reste statistiquement significative (Tableau 56, Annexe E).

4- Enfin, les analyses basées sur la vitesse de marche usuelle plutôt que la vitesse de marche rapide (Tableau 57 et Tableau 58, Annexe E) conduisent à des conclusions similaires. Comme dans les analyses concernant la vitesse de marche rapide, le surpoids et l'obésité sont associés à une vitesse de marche usuelle plus lente à l'inclusion. De plus, les participants en surpoids et obèses à l'inclusion ont un déclin plus rapide de la vitesse de marche usuelle de 89% et 93% respectivement par rapport aux participants de poids normal. Enfin, les participants qui ont perdu (-7,43 cm/s sur dix ans, IC à 95% : -10,37 à -4,49) ou pris (-6,09 cm/s sur dix ans, IC à 95% : -8,54 à -3,64) du poids au cours du temps ont un plus grand déclin de vitesse de marche de 132% et 90% respectivement par rapport aux participants ayant une évolution normale d'IMC (Figure 35, Annexe E).

IV.3.e. Discussion

i. Principaux résultats

Ces analyses concernant la relation entre l'IMC, le changement d'IMC, et le déclin fonctionnel chez les personnes âgées permettent d'apporter plusieurs conclusions :

- Les personnes en surpoids et obèses marchent plus lentement à l'inclusion que les personnes de poids normal ; les personnes obèses ont un risque accru de dépendance.

- Le déclin de la vitesse de marche est plus prononcé chez les personnes obèses à l'inclusion par rapport aux autres personnes.

- Indépendamment de l'IMC à l'inclusion, les personnes qui ont pris ou perdu le plus de poids durant le suivi ont un déclin plus rapide de la vitesse de marche et sont plus à risque de dépendance que les personnes ayant un changement d'IMC moins prononcé.

ii. Comparaison avec la littérature

Nos résultats sont à comparer avec ceux de recherches antérieures montrant que les personnes obèses ont de moins bonnes performances physiques que les personnes non-obèses (Houston et al., 2007 ; Lang et al., 2008 ; Ortega-Alonso et al., 2009). Cependant, peu d'études ont examiné les associations longitudinales. Une étude basée sur des adultes de 65 ans et plus participant au *Chicago Health and Aging Project*, n'a montré aucune influence du poids à l'inclusion sur le déclin physique au cours du temps (évalué par des mesures subjectives auto-rapportées et objectives) (Mendes de Leon et al., 2006). Ces résultats différents des nôtres peuvent être dus au suivi plus court (environ six ans) et à un plus petit nombre d'évaluations de la mobilité (trois contre cinq ou six dans notre étude). Une autre étude menée chez des Mexicains-Américains de 65 ans et plus a examiné l'association entre le changement de poids sur deux ans et la dépendance pour les ADL ou les difficultés pour marcher durant cinq ans dans la cohorte *Hispanic Established Population for the Epidemiological Study of the Elderly* (Al Snih et al., 2005). La perte de poids était associée à un risque accru de dépendance pour les ADL et de difficultés pour la marche ; le gain de poids était également associé à un risque accru de dépendance pour les ADL et de difficultés pour la marche, mais cette dernière association n'était pas statistiquement significative. Une autre étude a montré qu'un poids plus élevé à l'inclusion, mais pas la perte de poids au cours du suivi, était associé à un plus grand déclin de vitesse de marche sur un suivi de dix ans chez des femmes de 65 ans et plus (Forrest et al., 2006). Enfin, une étude basée sur l'étude de cohorte *Health ABC*, qui a recruté des adultes de 70 à 79 ans, a montré qu'un IMC plus élevé à l'inclusion était associé à un déclin plus marqué de la vitesse de marche sur un suivi de quatre ans chez les femmes, mais que le changement d'IMC sur quatre ans n'était pas associé au déclin de vitesse de marche aussi bien chez les hommes que chez les femmes (Beavers et al., 2013a). Cette étude a examiné d'autres mesures de la composition corporelle et constaté qu'un volume graisseux de la cuisse plus élevé et augmentant au cours du temps et une

diminution du volume musculaire de la cuisse étaient associés à un déclin de la vitesse de marche. Nos résultats sont également à comparer à ceux d'études basées sur des variables auto-déclarés (dépendance, problèmes de mobilité) montrant qu'un IMC élevé ainsi que la perte de poids (Launer et al., 1994 ; Jensen et al., 2002 ; Lee et al., 2005 ; Arnold et al., 2010 ; Strandberg et al., 2013) ou le gain de poids (Jensen et al., 2002) étaient associés à un risque plus élevé de dépendance.

iii. Mécanismes possibles

Comme nous l'avons discuté dans le paragraphe précédent, l'obésité est associée de manière transversale à de moins bonnes performances physiques. La principale contribution de notre étude est de montrer que les personnes obèses ont également un déclin de vitesse de marche plus prononcé que les personnes de poids normal.

L'obésité est associée à une risque accru d'effets défavorables sur la santé (comme l'insuffisance cardiaque, le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'arthrose) qui pourraient contribuer à expliquer ces associations. Effectivement, l'association entre l'obésité et le déclin de la vitesse de marche était atténuée après ajustement sur les comorbidités ; les maladies chroniques, et en particulier la dyspnée, l'arthrose et le diabète sont les facteurs qui jouaient le rôle le plus important. Cependant, même après ajustement sur de nombreuses variables, les différences observées restaient importantes et statistiquement significatives. De plus, l'obésité est associée à un état inflammatoire en raison de la production de cytokines par le tissu adipeux, (Rodriguez-Hernandez et al., 2013) et l'inflammation est associée à de mauvaises performances physiques (Cesari et al., 2004).

L'obésité peut avoir un effet « mécanique » sur la capacité à marcher ; en effet, les personnes obèses marchent moins vite en partie parce qu'elles ont besoin de déplacer plus de poids en marchant. Des études biomécaniques montrent que les personnes obèses ont des pas plus courts et plus larges, passent plus de temps dans la phase d'appui que dans la phase d'oscillation du cycle de marche, et se tiennent plus droites lors de la phase d'appui que les personnes non-obèses ; ces caractéristiques contribuent à expliquer pourquoi les personnes obèses marchent plus lentement (Spyropoulos et al., 1991 ; DeVita et al., 2003 ; Browning et al., 2007). Une étude clinique a également montré qu'ajouter de la masse à un sujet mince (20% du poids du sujet) conduit à une détérioration de l'équilibre (Ledin et al., 1993).

Quant au rôle du surpoids, la différence de vitesse de marche à l'inclusion avec les personnes de poids normal était moins prononcée que pour les personnes obèses ; les personnes en surpoids avaient, comme les personnes obèses, un déclin de la vitesse de marche

plus prononcé que ceux avec un IMC normal mais la différence n'était pas statistiquement significative. De plus, nos analyses n'ont pas montré un risque accru de dépendance chez les personnes en surpoids. Ces résultats sont en accord avec le fait que le surpoids semble avoir un impact plus faible sur la santé que l'obésité chez les personnes âgées (Flegal et al., 2013).

Nous avons également constaté que l'augmentation de l'IMC au cours du suivi était associée à un déclin de vitesse de marche plus rapide et à un risque accru de dépendance au cours du temps. Cependant, nous ne pouvons pas conclure formellement à la direction de cette association et deux explications concurrentes sont possibles. Tout d'abord, le gain de poids pourrait avoir des effets délétères en termes de mobilité : les personnes âgées qui prennent plus de poids auront plus de difficultés à marcher et à exécuter des activités quotidiennes. D'autre part, il est également possible que les personnes qui deviennent dépendantes et qui ont plus de difficultés à marcher limitent leurs activités et prennent du poids.

La perte de poids au cours du suivi était associée à la fois au déclin de la vitesse de marche et au risque de dépendance au cours du temps. Le déclin physique et la perte de poids sont deux des principales composantes de la fragilité chez les personnes âgées (Fried et al., 2001) ; par conséquent, l'association entre la perte de poids et le déclin de la vitesse de marche ou la dépendance est susceptible d'être expliquée par certains participants qui sont devenus ou sont à risque élevé de devenir fragiles au cours du suivi. Il aurait donc été intéressant de pouvoir identifier les sujets fragiles. Malheureusement, toutes les composantes du syndrome de fragilité (comme la force de préhension, par exemple) ne sont pas recueillies dans 3C-Dijon. La perte de poids peut aussi résulter de maladies chroniques chez les personnes âgées. L'association entre la perte d'IMC et le déclin de la vitesse de marche ou le risque de dépendance au cours du temps était atténuée après ajustement sur les comorbidités ; les symptômes dépressifs et de moins bonnes performances cognitives sont les facteurs qui jouaient le plus grand rôle. Des études ont également montré une association entre la perte de poids et la démence (Buchman et al., 2005 ; Knopman et al., 2007) qui est elle-même associée à une diminution des performances physiques (Mielke et al., 2013). De la même manière, des études ont montré que le décès est précédé par une perte de poids (Iribarren et al., 1995 ; Newman et al., 2001 ; Corrada et al., 2006 ; Locher et al., 2007 ; Arnold et al., 2010). Cependant, la survenue d'une démence ou du décès n'expliquent pas en totalité nos résultats puisque les analyses excluant les sujets ayant développé une démence ou qui sont décédés au cours du suivi ont donné des résultats similaires à ceux de nos analyses principales.

iv. Forces et limites de l'étude

Nos analyses présentent des limites. Premièrement, la vitesse de marche n'a pas été mesurée à chaque visite pour tous les participants ; ceux ayant moins de mesures ont un moins bon profil de santé. Afin d'examiner si ces données manquantes ne biaisaient pas nos résultats, nous avons suivi deux approches : d'une part, nous avons réalisé des analyses basées sur des mesures auto-déclarées de dépendance pour lesquelles il y avait beaucoup moins de données manquantes que pour la vitesse de marche ; d'autre part, nous avons utilisé une méthode statistique permettant de prendre en compte les valeurs manquantes. Dans les deux cas, nous avons obtenus des conclusions similaires ; il est donc peu probable que nos résultats concernant la vitesse de marche soient expliqués par des valeurs manquantes. Deuxièmement, nous ne pouvons pas déterminer si la perte de poids était intentionnelle ou non. Cependant, nous observons une relation entre la perte de poids et le déclin de la vitesse de marche, quel que soit l'IMC à l'inclusion, et donc même chez des participants ayant un poids normal à l'inclusion, chez qui la perte de poids n'est vraisemblablement pas intentionnelle. En outre, des études ont montré que les personnes qui perdent du poids intentionnellement ne sont pas plus à risque de décéder (Locher et al., 2007) ou de devenir dépendantes (Lee et al., 2005 ; Ritchie et al., 2008). Enfin, seulement 2% des participants étaient maigres à l'inclusion, ce qui ne nous a pas permis d'analyser ce groupe séparément. Cependant, les personnes maigres à l'inclusion avaient une vitesse de marche et un risque de dépendance similaires aux personnes ayant un IMC normal. Il est probable que les participants maigres qui ont accepté de participer à l'étude étaient sélectionnés et en bonne santé. Les analyses excluant ces participants conduisent à des résultats très similaires aux résultats principaux.

Les principaux atouts de cette étude sont liés aux caractéristiques de l'étude 3C-Dijon (grande taille, longue période de suivi). De plus, la principale variable d'intérêt est une mesure objective et reproductible des performances physiques ; il est intéressant de noter que les analyses basées sur la dépendance auto-déclarée et sur des mesures objectives ont abouti à des conclusions concordantes.

v. Conclusion

Chez les personnes âgées françaises, l'obésité est associée avec de mauvaises performances physiques, un risque plus élevé de dépendance et un déclin physique plus rapide. La principale implication de ces résultats est que, compte tenu de l'augmentation continue de l'espérance de vie, les tendances actuelles de l'augmentation de l'IMC et de l'obésité pourraient avoir des conséquences importantes en termes d'espérance de vie sans

dépendance (Reynolds et al., 2005 ; Walter et al., 2009). Les recommandations concernant la perte de poids chez les personnes âgées sont controversées, puisque les bénéfices pour la santé d'une perte de poids chez les personnes âgées n'ont pas été prouvés (Miller et al., 2008b). Il a été néanmoins montré que la perte de poids intentionnelle (entre 7-10% du poids initial) chez les personnes âgées en surpoids ou obèses, basée sur une combinaison d'exercice et une intervention nutritionnelle, était associée à une amélioration de la vitesse de marche (Beavers et al., 2013b), suggérant ainsi que la perte de poids intentionnelle et le maintien de cette perte de poids pourraient être bénéfiques en termes de performances physiques. Enfin, nos résultats soulignent l'intérêt des évaluations répétées d'IMC et des performances physiques chez les personnes âgées afin d'identifier celles qui sont plus à risque de connaître un déclin de la vitesse de marche ou de devenir dépendantes.

Chapitre V – Discussion générale

Cette thèse est articulée autour de deux objectifs. Le premier était de mieux décrire la relation qui existe entre nos deux variables d'intérêt, la vitesse de marche et la dépendance. Le second objectif était d'examiner en détail la relation de facteurs de risques modifiables, les comportements de santé, avec le déclin de la vitesse de marche et le risque de dépendance.

Le premier objectif nous a permis de constater qu'il existait une forte relation entre une vitesse de marche ralentie, évaluée une seule fois, et le risque de dépendance, même quand celle-ci survient plus de sept ans après l'évaluation de la vitesse de marche. Ainsi, la vitesse de marche peut être utilisée par les cliniciens comme un marqueur de dépendance future, même plusieurs années avant les premiers signes de dépendance, leur permettant ainsi d'identifier des personnes qui pourraient bénéficier de stratégies de prévention ciblées. Nous avons également montré que le déclin de la vitesse de marche était associé au risque de dépendance, indépendamment de la vitesse de marche à l'inclusion. Ainsi, mesurer la vitesse de marche de manière répétée apporte des informations complémentaires sur le risque de dépendance par rapport à une seule mesure. En effet, à partir d'une mesure de vitesse de marche, il n'est pas possible de différencier deux personnes marchant à la même vitesse mais dont la vitesse a toujours été à ce niveau dans un cas ou dont la vitesse a diminué au cours du temps dans l'autre cas. C'est pourquoi il nous semble utile de mesurer le déclin de la vitesse de marche afin de prédire au mieux le risque de dépendance. Pour ces analyses, nous avons uniquement considéré la vitesse de marche comme marqueur du déclin, en ajustant sur la fonction cognitive ; une perspective possible serait de considérer conjointement le déclin physique et cognitif, puisque la dépendance peut résulter aussi bien d'incapacités physiques que cognitives. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans la revue *Journal of the American Geriatrics Society* en 2015 (Artaud et al., 2015b) et d'une présentation orale dans le congrès de la *Gerontological Societey of America* (Washington, 2014).

Afin d'éviter ou de reculer au maximum l'apparition de la dépendance chez la personne âgée, il est possible de mettre en place des stratégies de prévention portant sur des facteurs de risques modifiables. Les comportements de santé non favorables représentent des facteurs de risques modifiables importants pour l'état de santé et nous nous sommes attachés à étudier leur relation avec le déclin des performances physiques et le risque de dépendance.

Dans un premier temps, nous avons montré que les comportements de santé mesurés une fois chez des personnes de plus de 65 ans étaient associés à un risque augmenté de dépendance. Une faible activité physique et consommation de fruits et légumes et fumer ou

avoir arrêté depuis peu étaient associés à un risque augmenté de dépendance alors que la consommation d'alcool ne l'était pas. De plus, nous avons montré qu'il existe une relation dose-effet entre le nombre de comportements défavorables et le risque de dépendance. Ces résultats ont fait l'objet d'une publication dans la revue *British Medical Journal* (Artaud et al., 2013) et d'une présentation orale dans une équipe INSERM (Paris, 2014).

Cette étude montre que les comportements de santé défavorables sont néfastes pour la santé à un âge avancé et qu'il serait donc utile de les améliorer. Or, il est plus difficile de modifier les habitudes de vie à un âge avancé que plus tôt (Buck et al., 2012). De plus, nous n'avons pris en compte qu'une seule mesure des comportements de santé et ne sommes donc pas en mesure de savoir si l'amélioration des comportements de santé aurait un impact sur le risque de dépendance. Ces limites nous ont conduits à étudier cette relation dans une population plus jeune et pour laquelle des mesures répétées des comportements de santé étaient disponibles. Nous avons étudié la relation entre les trajectoires des comportements de santé pendant 17 ans et le risque de dépendance au cours des six années suivantes. Une activité physique faible ou décroissante, fumer ou avoir arrêté récemment et ne pas boire d'alcool, arrêter de boire ou boire en grande quantité étaient associés à un risque plus élevé de dépendance, tandis que la consommation de fruits et légumes n'est pas associée. En revanche, les personnes augmentant leur activité physique ou leur consommation de fruits et légumes au cours de la vie adulte n'ont pas plus de risque de dépendance que les personnes ayant des hauts niveaux tout au long de la vie. Ainsi, l'amélioration des comportements de santé à l'âge adulte peut avoir un effet favorable sur le risque de dépendance à un âge plus avancé. Comme dans l'étude précédente, le risque de dépendance augmente avec le nombre de comportements de santé défavorables. Ces travaux ont fait l'objet d'une communication orale dans l'équipe responsable de la cohorte Whitehall II (Londres, 2015) et d'un article soumis.

Ces deux études nous ont permis de constater que parmi les comportements de santé, l'activité physique suivie du statut tabagique jouaient le rôle le plus important ; il est possible que la consommation d'alcool et l'alimentation soient plus difficiles à mesurer précisément et que leur évaluation par questionnaire soit entachée d'une erreur de mesure plus importante, ce qui pourrait contribuer à expliquer des résultats discordants. Ces analyses nous ont également permis d'étudier les covariables jouant un rôle dans la relation entre les comportements de santé et la dépendance ; l'IMC, qui est fortement associé aux comportements de santé, en particulier à l'activité physique et la nutrition et est également modifiable, est apparu comme jouant un rôle particulièrement important. De plus, chez les personnes âgées, la prise ou la perte de poids sont souvent associées à des problèmes de santé. Nous nous sommes donc

intéressés à la relation de l'IMC et de son changement avec le déclin de la vitesse de marche et le risque de dépendance chez des personnes âgées au cours d'un suivi de onze ans. Nous avons montré que les personnes obèses et celles ayant perdu ou gagné plus de poids au cours du suivi avaient un risque augmenté de dépendance et voyaient leur vitesse de marche diminuer plus rapidement. Il est donc préférable de maintenir un poids stable au cours du vieillissement. Ces résultats ont fait l'objet d'un article publié dans la revue *European Journal of Epidemiology* en 2015 (Artaud et al., 2015a) et d'une communication affichée au congrès de la *Gerontological Societey of America* (New Orleans, 2013).

Ces analyses ont été possibles grâce à deux études de cohortes de grande taille et avec un long suivi, conférant à nos résultats un bon niveau de preuve. Cependant, afin de pouvoir apporter des recommandations claires et spécifiques, il est important de conduire des essais d'intervention afin de vérifier que l'amélioration des comportements de santé s'accompagne effectivement d'une amélioration de l'état de santé. Cela a été montré dans des essais d'intervention portant sur l'effet de l'amélioration de plusieurs comportements de santé sur les comorbidités fréquentes au cours du vieillissement comme l'hypertension ou le diabète (Tuomilehto et al., 2001 ; Appel et al., 2003 ; Li et al., 2008 ; Lindstrom et al., 2013 ; Lin et al., 2014) ainsi que sur le bien être mental et physique des personnes âgées (Clark et al., 2012). De plus, les interventions portant sur plusieurs comportements de santé sont généralement plus bénéfiques pour la santé que des interventions ne visant qu'un comportement de santé (Prochaska et al., 2008). Les essais d'intervention portant sur la dépendance et le déclin physique ont montré les bienfaits de l'activité physique (Pahor et al., 2006 ; Manty et al., 2009 ; de Vries et al., 2012 ; Rejeski et al., 2012 ; Brown et al., 2013 ; Pahor et al., 2014) mais ont moins souvent étudié l'effet des autres comportements de santé.

Dans ces essais d'interventions, les sujets étaient amenés à voir régulièrement leur médecin généraliste pour que ce dernier leur donne des conseils, ou bien devaient suivre des règles strictes et bénéficiaient d'un suivi très régulier pour qu'ils restent motivés et modifient effectivement leurs comportements de santé. Dans la vie de tous les jours, il est plus difficile d'améliorer de manière durable les comportements de santé. En effet, bien que les informations par les médecins ou les campagnes de prévention permettent d'éduquer et de renseigner la population, leur impact effectif sur les changements des comportements des gens reste souvent faible ou modéré (EUFIC, 2014 ; Giordan, 2010). Il n'y a pas encore aujourd'hui de recette miracle pour modifier les comportements de santé, mais il apparait important d'agir sur les différentes sphères qui peuvent influencer les comportements : la sphère personnelle (croyances, connaissances, attitudes,…), la sphère sociale (interactions

avec les amis, la famille, la communauté) et la sphère environnementale (l'espace dans lequel vit la personne, comme le lieu de travail ou plus largement l'économie du pays où il vit) (COI, 2009). Les approches qui apparaissent les plus optimales doivent être combinées les unes aux autres et reposent sur des instructions claires et précises, une autoévaluation (comme tenir un journal de bord de régime ou d'activité physique), une incitation pour stimuler le comportement (comme des rappels téléphoniques), ainsi que des messages personnalisés, une prévention contre les rechutes et un soutien social (Greaves et al., 2011). De plus, des techniques de gestion du temps (comment intégrer une activité dans un emploi du temps) ou d'auto-détermination (être persuadé que le comportement est agréable et bon) peuvent contribuer à maintenir le changement comportemental (Teixeira et al., 2012). Il apparait donc important de mettre en place des services d'aide et de conseil aux personnes afin d'aider les personnes qui le souhaitent à modifier de façon durable leurs comportements de santé. Par exemple, en France, Tabac-Info-Service et Alcool-Info-Service sont des services nationaux d'information et de prévention sur la consommation de tabac et d'alcool qui permettent aux usagers de recevoir des conseils et des informations de professionnels de la santé.

Les nouvelles technologies peuvent également participer à ces changements. De plus en plus d'applications pour smartphones sont conçues pour aider les gens à surveiller leur état de santé (Dennison et al., 2013). Par exemple, l'activité physique (mesurée par le nombre de pas et le nombre d'étages montés) peut être mesurée automatiquement par les smartphones. Cela pourrait motiver les personnes à augmenter leur activité physique afin de suivre des objectifs personnalisés. Ces applications sont aujourd'hui considérées comme des outils intéressants en épidémiologie puisqu'elles permettront de récolter des données de milliers d'usagers sur l'activité physique ou les performances physiques. Cependant, ces nouvelles technologies ne sont pas à la disposition de tout le monde, ce qui pourrait conduire à renforcer les inégalités sociales de santé. Leur utilité doit également être évaluée de manière rigoureuse.

Nos travaux apportent des arguments sur les méfaits des comportements de santé défavorables au cours du vieillissement. Les relations entre les comportements de santé défavorables et le risque de maladies cardiovasculaires ou de cancer sont déjà très documentées dans la littérature et admises dans la population générale. Les progrès médicaux ont amélioré considérablement leur pronostic, avec comme conséquence un allongement de l'espérance de vie, mais ces pathologies peuvent entrainer des séquelles à l'origine de dépendance. Il apparait aujourd'hui primordial de confronter les populations au rapport coût-bénéfice des choix qu'ils font par rapport à leurs habitudes de vie et, une fois âgés, à leurs conséquences sur leur qualité de vie ainsi que celle de leurs proches.

Références

1. Aarts, S., den, Akker Mv, Bosma, H., Tan, F., Verhey, F., Metsemakers, J., and van, Boxtel M. The effect of multimorbidity on health related functioning: temporary or persistent? Results from a longitudinal cohort study. J.Psychosom.Res. 73[3], 211-217. 2012.

2. Abbatecola, A. M., Cherubini, A., Guralnik, J. M., Andres, Lacueva C., Ruggiero, C., Maggio, M., Bandinelli, S., Paolisso, G., and Ferrucci, L. Plasma polyunsaturated fatty acids and age-related physical performance decline. Rejuvenation.Res. 12[1], 25-32. 2009.

3. Abdullah, A., Peeters, A., de Court, and Stoelwinder, J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. Diabetes Res.Clin.Pract. 89[3], 309-319. 2010.

4. Abellan Van, Kan G., Rolland, Y., Andrieu, S., Bauer, J., Beauchet, O., Bonnefoy, M., Cesari, M., Donini, L. M., Gillette, Guyonnet S., Inzitari, M., Nourhashemi, F., Onder, G., Ritz, P., Salva, A., Visser, M., and Vellas, B. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. J.Nutr.Health Aging 13[10], 881-889. 2009.

5. Agahi, N. and Shaw, B. A. Smoking trajectories from midlife to old age and the development of non-life-threatening health problems: a 34-year prospective cohort study. Prev.Med. 57[2], 107-112. 2013.

6. Al Snih, S., Raji, M. A., Markides, K. S., Ottenbacher, K. J., and Goodwin, J. S. Weight change and lower body disability in older Mexican Americans. J.Am.Geriatr.Soc. 53[10], 1730-1737. 2005.

7. Alley, D. E., Metter, E. J., Griswold, M. E., Harris, T. B., Simonsick, E. M., Longo, D. L., and Ferrucci, L. Changes in weight at the end of life: characterizing weight loss by time to death in a cohort study of older men. Am.J.Epidemiol. 172[5], 558-565. 1-9-2010.

8. Andrews, G. and Jenkins, R. Management of Mental Disorders (UK Edition). London:World Health Organization Collaborating Centre for Mental Health and Substance Abuse . 1999.

9. Anstey, K. J., Cherbuin, N., Budge, M., and Young, J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. Obes.Rev. 12[5], e426-e437. 2011.

10. Appel, L. J., Champagne, C. M., Harsha, D. W., Cooper, L. S., Obarzanek, E., Elmer, P. J., Stevens, V. J., Vollmer, W. M., Lin, P. H., Svetkey, L. P., Stedman, S. W., and Young, D. R. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. JAMA 289[16], 2083-2093. 23-4-2003.

11. Arber, S. and Ginn, J. Gender and inequalities in health in later life. Soc.Sci.Med. 36[1], 33-46. 1993.

12. Arnold, A. M., Newman, A. B., Cushman, M., Ding, J., and Kritchevsky, S. Body weight dynamics and their association with physical function and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 65[1], 63-70. 2010.

13. Artaud, F., Dugravot, A., Sabia, S., Singh-Manoux, A., Tzourio, C., and Elbaz, A. Unhealthy behaviours and disability in older adults: Three-City Dijon cohort study. BMJ 347, f4240. 2013.

14. Artaud, F., Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Tavernier, B., Tzourio, C., and Elbaz, A. Body mass index trajectories and functional decline in older adults: Three-City Dijon cohort study. Eur.J.Epidemiol. 9-4-2015a.

15. Artaud, F., Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Tzourio, C., and Elbaz, A. Decline in Fast Gait Speed as a Predictor of Disability in Older Adults. J.Am.Geriatr.Soc. 63[6], 1129-1136. 2015b.

16. Avlund, K., Damsgaard, M. T., and Osler, M. Social position and functional decline among non-disabled old men and women. Eur.J.Public Health 14[2], 212-216. 2004.

17. Barberger-Gateau, P., Rainville, C., Letenneur, L., and Dartigues, J. F. A hierarchical model of domains of disablement in the elderly: a longitudinal approach. Disabil.Rehabil. 22[7], 308-317. 10-5-2000.

18. Barnett, T. A., Gauvin, L., Craig, C. L., and Katzmarzyk, P. T. Distinct trajectories of leisure time physical activity and predictors of trajectory class membership: a 22 year cohort study. Int.J.Behav.Nutr.Phys.Act. 5, 57. 2008.

19. Beavers, K. M., Beavers, D. P., Houston, D. K., Harris, T. B., Hue, T. F., Koster, A., Newman, A. B., Simonsick, E. M., Studenski, S. A., Nicklas, B. J., and Kritchevsky, S. B. Associations between body composition and gait-speed decline: results from the Health, Aging, and Body Composition study. Am.J.Clin.Nutr. 97[3], 552-560. 2013a.

20. Beavers, K. M., Miller, M. E., Rejeski, W. J., Nicklas, B. J., and Krichevsky, S. B. Fat mass loss predicts gain in physical function with intentional weight loss in older adults. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 68[1], 80-86. 2013b.

21. Beck, F., Guignard, R, Richard, J. B., Tovar, M. L., and Spilka, S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010. Exploitation des données du Baromètre santé 2010 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte. Tendances, OFDT n°76. 2011.

22. Beck, F., Richard, J. B., Guignard, R, Le Nézet, O., and Spilka, S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014. Tendances, OFDT . 2015.

23. Beydoun, M. A., Beydoun, H. A., and Wang, Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. Obes.Rev. 9[3], 204-218. 2008.

24. Biswas, A., Oh, P. I., Faulkner, G. E., Bajaj, R. R., Silver, M. A., Mitchell, M. S., and Alter, D. A. Sedentary time and its association with risk for disease incidence,

mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. Ann.Intern.Med. 162[2], 123-132. 20-1-2015.

25. Blachier, M., Dauvilliers, Y., Jaussent, I., Helmer, C., Ritchie, K., Jouven, X., Tzourio, C., Amouyel, P., Besset, A., Ducimetiere, P., and Empana, J. P. Excessive daytime sleepiness and vascular events: the Three City Study. Ann.Neurol. 71[5], 661-667. 2012.

26. Bohannon, R. W. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. Age Ageing 26[1], 15-19. 1997.

27. Botoseneanu, A., Allore, H. G., Gahbauer, E. A., and Gill, T. M. Long-term trajectories of lower extremity function in older adults: estimating gender differences while accounting for potential mortality bias. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 68[7], 861-868. 2013.

28. Botoseneanu, A. and Liang, J. The effect of stability and change in health behaviors on trajectories of body mass index in older Americans: a 14-year longitudinal study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 67[10], 1075-1084. 2012.

29. Bouillon, K., Sabia, S., Jokela, M., Gale, C. R., Singh-Manoux, A., Shipley, M. J., Kivimaki, M., and Batty, G. D. Validating a widely used measure of frailty: are all sub-components necessary? Evidence from the Whitehall II cohort study. Age (Dordr.) 35[4], 1457-1465. 2013.

30. Boyer, K. A., Andriacchi, T. P., and Beaupre, G. S. The role of physical activity in changes in walking mechanics with age. Gait.Posture. 36[1], 149-153. 2012.

31. Boyle, P. A., Buchman, A. S., Wilson, R. S., Bienias, J. L., and Bennett, D. A. Physical activity is associated with incident disability in community-based older persons. J.Am.Geriatr.Soc. 55[2], 195-201. 2007.

32. Brach, J. S., FitzGerald, S., Newman, A. B., Kelsey, S., Kuller, L., VanSwearingen, J. M., and Kriska, A. M. Physical activity and functional status in community-dwelling older women: a 14-year prospective study. Arch.Intern.Med. 163[21], 2565-2571. 24-11-2003.

33. Britton, A., Shipley, M., Singh-Manoux, A., and Marmot, M. G. Successful aging: the contribution of early-life and midlife risk factors. J.Am.Geriatr.Soc. 56[6], 1098-1105. 2008.

34. Brook, D. W., Rubenstone, E., Zhang, C., and Brook, J. S. Trajectories of cigarette smoking in adulthood predict insomnia among women in late mid-life. Sleep Med. 13[9], 1130-1137. 2012.

35. Brown, C. J. and Flood, K. L. Mobility limitation in the older patient: a clinical review. JAMA 310[11], 1168-1177. 18-9-2013.

36. Browning, R. C. and Kram, R. Effects of obesity on the biomechanics of walking at different speeds. Med.Sci.Sports Exerc. 39[9], 1632-1641. 2007.

37. Brunner, E., Shipley, M., Spencer, V., Kivimaki, M., Chandola, T., Gimeno, D., Singh-Manoux, A., Guralnik, J., and Marmot, M. Social inequality in walking speed in early old age in the Whitehall II study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 64[10], 1082-1089. 2009.

38. Buchman, A. S., Boyle, P. A., Wilson, R. S., James, B. D., Leurgans, S. E., Arnold, S. E., and Bennett, D. A. Loneliness and the rate of motor decline in old age: the Rush Memory and Aging Project, a community-based cohort study. BMC.Geriatr. 10, 77. 2010.

39. Buchman, A. S., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Shah, R. C., Evans, D. A., and Bennett, D. A. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. Neurology 65[6], 892-897. 27-9-2005.

40. Buchman, A. S., Wilson, R. S., Boyle, P. A., Bienias, J. L., and Bennett, D. A. Change in motor function and risk of mortality in older persons. J.Am.Geriatr.Soc. 55[1], 11-19. 2007.

41. Buck, B. and Frosini, F. Clustering of unhealthy behaviours over time - Implications for policy and practice. http://www.kingsfund.org.uk/publications/unhealthy_behaviours.html . 2012. 30-8-2012.

42. Carlsson, A. C., Wandell, P. E., Gigante, B., Leander, K., Hellenius, M. L., and de, Faire U. Seven modifiable lifestyle factors predict reduced risk for ischemic cardiovascular disease and all-cause mortality regardless of body mass index: a cohort study. Int.J.Cardiol. 168[2], 946-952. 30-9-2013.

43. Carriere, I., Peres, K., Ancelin, M. L., Gourlet, V., Berr, C., Barberger-Gateau, P., Bouillon, K., Kivimaki, M., Ritchie, K., and Akbaraly, T. Metabolic syndrome and disability: findings from the prospective three-city study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 69[1], 79-86. 2014.

44. Cawthon, P. M., Blackwell, T. L., Cauley, J. A., Ensrud, K. E., Dam, T. T., Harrison, S. L., Peters, K. W., and Mackey, D. C. Objective assessment of activity, energy expenditure, and functional limitations in older men: the Osteoporotic Fractures in Men study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 68[12], 1518-1524. 2013.

45. Cesari, M. Role of gait speed in the assessment of older patients. JAMA 305[1], 93-94. 5-1-2011.

46. Cesari, M., Kritchevsky, S. B., Penninx, B. W., Nicklas, B. J., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Tylavsky, F. A., Brach, J. S., Satterfield, S., Bauer, D. C., Visser, M., Rubin, S. M., Harris, T. B., and Pahor, M. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people--results from the Health, Aging and Body Composition Study. J.Am.Geriatr.Soc. 53[10], 1675-1680. 2005.

47. Cesari, M., Onder, G., Russo, A., Zamboni, V., Barillaro, C., Ferrucci, L., Pahor, M., Bernabei, R., and Landi, F. Comorbidity and physical function: results from the aging and longevity study in the Sirente geographic area (ilSIRENTE study). Gerontology 52[1], 24-32. 2006.

48. Cesari, M., Penninx, B. W., Pahor, M., Lauretani, F., Corsi, A. M., Rhys, Williams G., Guralnik, J. M., and Ferrucci, L. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 59[3], 242-248. 2004.

49. Cesari, M., Rolland, Y., Abellan Van, Kan G., Bandinelli, S., Vellas, B., and Ferrucci, L. Sarcopenia-related parameters and incident disability in older persons: results from the "invecchiare in chianti" study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 70[4], 457-463. 2015.

50. Chang, M., Saczynski, J. S., Snaedal, J., Bjornsson, S., Einarsson, B., Garcia, M., Aspelund, T., Siggeirsdottir, K., Gudnason, V., Launer, L. J., Harris, T. B., and Jonsson, P. V. Midlife physical activity preserves lower extremity function in older adults: age gene/environment susceptibility-Reykjavik study. J.Am.Geriatr.Soc. 61[2], 237-242. 2013.

51. Chatterji, S., Byles, J., Cutler, D., Seeman, T., and Verdes, E. Health, functioning, and disability in older adults--present status and future implications. Lancet 385[9967], 563-575. 7-2-2015.

52. Chiuve, S. E., Fung, T. T., Rexrode, K. M., Spiegelman, D., Manson, J. E., Stampfer, M. J., and Albert, C. M. Adherence to a low-risk, healthy lifestyle and risk of sudden cardiac death among women. JAMA 306[1], 62-69. 6-7-2011.

53. Chiuve, S. E., Rexrode, K. M., Spiegelman, D., Logroscino, G., Manson, J. E., and Rimm, E. B. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. Circulation 118[9], 947-954. 26-8-2008.

54. Clark, F., Jackson, J., Carlson, M., Chou, C. P., Cherry, B. J., Jordan-Marsh, M., Knight, B. G., Mandel, D., Blanchard, J., Granger, D. A., Wilcox, R. R., Lai, M. Y., White, B., Hay, J., Lam, C., Marterella, A., and Azen, S. P. Effectiveness of a lifestyle intervention in promoting the well-being of independently living older people: results of the Well Elderly 2 Randomised Controlled Trial. J.Epidemiol.Community Health 66[9], 782-790. 2012.

55. Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O., and Rockwood, K. Frailty in elderly people. Lancet 381[9868], 752-762. 2-3-2013.

56. Clouston, S. A., Brewster, P., Kuh, D., Richards, M., Cooper, R., Hardy, R., Rubin, M. S., and Hofer, S. M. The Dynamic Relationship Between Physical Function and Cognition in Longitudinal Aging Cohorts. Epidemiol.Rev. 24-1-2013.

57. COI, Central Office of Information. Communications and behaviour change. 2009.

58. Commenges, D., Gagnon, M., Letenneur, L., Dartigues, J. F., Barberger-Gateau, P., and Salamon, R. Improving screening for dementia in the elderly using, Mini-Mental State Examination subscores, Benton's Visual Retention Test, and Isaacs' Set Test. Epidemiology 3[2], 185-188. 1992.

59. Cooper, R., Hardy, R., Aihie, Sayer A., Ben-Shlomo, Y., Birnie, K., Cooper, C., Craig, L., Deary, I. J., Demakakos, P., Gallacher, J., McNeill, G., Martin, R. M., Starr, J. M., Steptoe, A., and Kuh, D. Age and gender differences in physical capability

levels from mid-life onwards: the harmonisation and meta-analysis of data from eight UK cohort studies. PLoS.One. 6[11], e27899. 2011a.

60. Cooper, R., Kuh, D., Cooper, C., Gale, C. R., Lawlor, D. A., Matthews, F., and Hardy, R. Objective measures of physical capability and subsequent health: a systematic review. Age Ageing 40[1], 14-23. 2011b.

61. Cooper, R., Kuh, D., and Hardy, R. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ 341, c4467. 2010.

62. Cooper, R., Mishra, G. D., and Kuh, D. Physical activity across adulthood and physical performance in midlife: findings from a British birth cohort. Am.J.Prev.Med. 41[4], 376-384. 2011c.

63. Corrada, M. M., Kawas, C. H., Mozaffar, F., and Paganini-Hill, A. Association of body mass index and weight change with all-cause mortality in the elderly. Am.J.Epidemiol. 163[10], 938-949. 15-5-2006.

64. Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., and La, Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. Prev.Med. 38[5], 613-619. 2004.

65. Criqui, M. H. Response bias and risk ratios in epidemiologic studies. Am.J.Epidemiol. 109[4], 394-399. 1979.

66. Crowther, M. J., Abrams, K. R., and Lambert, P. C. Joint modelling of longitudinal and survival data. The Stata Journal . 2013.

67. D'Orsi, E., Xavier, A. J., Steptoe, A., de, Oliveira C., Ramos, L. R., Orrell, M., Demakakos, P., and Marmot, M. G. Socioeconomic and lifestyle factors related to instrumental activity of daily living dynamics: results from the English Longitudinal Study of Ageing. J.Am.Geriatr.Soc. 62[9], 1630-1639. 2014.

68. de Vries, N. M., van Ravensberg, C. D., Hobbelen, J. S., Olde Rikkert, M. G., Staal, J. B., and Nijhuis-van der Sanden MW. Effects of physical exercise therapy on mobility, physical functioning, physical activity and quality of life in community-dwelling older adults with impaired mobility, physical disability and/or multi-morbidity: a meta-analysis. Ageing Res.Rev. 11[1], 136-149. 2012.

69. den Ouden, M. E., Schuurmans, M. J., Arts, I. E., and van der Schouw, Y. T. Physical performance characteristics related to disability in older persons: a systematic review. Maturitas 69[3], 208-219. 2011.

70. Dennison, L., Morrison, L., Conway, G., and Yardley, L. Opportunities and challenges for smartphone applications in supporting health behavior change: qualitative study. J.Med.Internet.Res. 15[4], e86. 2013.

71. Deshpande, N., Metter, E. J., Guralnik, J., Bandinelli, S., and Ferrucci, L. Predicting 3-year incident mobility disability in middle-aged and older adults using physical performance tests. Arch.Phys.Med.Rehabil. 94[5], 994-997. 2013.

72. DeVita, P. and Hortobagyi, T. Obesity is not associated with increased knee joint torque and power during level walking. J.Biomech. 36[9], 1355-1362. 2003.

73. Diggle, P. J., Sousa, I., and Chetwynd, A. G. Joint modelling of repeated measurements and time-to-event outcomes: the fourth Armitage lecture. Stat.Med. 27[16], 2981-2998. 20-7-2008.

74. DREES, Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. L'état de santé de la population en France, Edition 2015. 2015.

75. Dumurgier, J., Elbaz, A., Ducimetiere, P., Tavernier, B., Alperovitch, A., and Tzourio, C. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. BMJ 339, b4460. 2009.

76. Dumurgier, J., Elbaz, A., Dufouil, C., Tavernier, B., and Tzourio, C. Hypertension and lower walking speed in the elderly: the Three-City study. J.Hypertens. 28[7], 1506-1514. 2010.

77. Dumurgier, J., Singh-Manoux, A., Tavernier, B., Tzourio, C., and Elbaz, A. Lipid-lowering drugs associated with slower motor decline in the elderly adults. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 69[2], 199-206. 2014.

78. Dunlop, D. D., Song, J., Semanik, P. A., Sharma, L., Bathon, J. M., Eaton, C. B., Hochberg, M. C., Jackson, R. D., Kwoh, C. K., Mysiw, W. J., Nevitt, M. C., and Chang, R. W. Relation of physical activity time to incident disability in community dwelling adults with or at risk of knee arthritis: prospective cohort study. BMJ 348, g2472. 2014.

79. Ebrahim, S., Wannamethee, S. G., Whincup, P., Walker, M., and Shaper, A. G. Locomotor disability in a cohort of British men: the impact of lifestyle and disease. Int.J.Epidemiol. 29[3], 478-486. 2000.

80. Elbaz, A., Shipley, M. J., Nabi, H., Brunner, E. J., Kivimaki, M., and Singh-Manoux, A. Trajectories of the Framingham general cardiovascular risk profile in midlife and poor motor function later in life: the Whitehall II study. Int.J.Cardiol. 172[1], 96-102. 1-3-2014.

81. Elbaz, A., Vicente-Vytopilova, P., Tavernier, B., Sabia, S., Dumurgier, J., Mazoyer, B., Singh-Manoux, A., and Tzourio, C. Motor function in the elderly: evidence for the reserve hypothesis. Neurology 81[5], 417-426. 30-7-2013.

82. EUFIC, European Food Information Council. Motiver le changement des comportements. 2014.

83. Fan, J., Song, Y., Chen, Y., Hui, R., and Zhang, W. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. Int.J.Cardiol. 168[5], 4761-4768. 12-10-2013.

84. Feart, C., Peres, K., Samieri, C., Letenneur, L., Dartigues, J. F., and Barberger-Gateau, P. Adherence to a Mediterranean diet and onset of disability in older persons. Eur.J.Epidemiol. 26[9], 747-756. 2011.

85. Ferrie, J. E., Langenberg, C., Shipley, M. J., and Marmot, M. G. Birth weight, components of height and coronary heart disease: evidence from the Whitehall II study. Int.J.Epidemiol. 35[6], 1532-1542. 2006.

86. Finucane, M. M., Stevens, G. A., Cowan, M. J., Danaei, G., Lin, J. K., Paciorek, C. J., Singh, G. M., Gutierrez, H. R., Lu, Y., Bahalim, A. N., Farzadfar, F., Riley, L. M., and Ezzati, M. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet 377[9765], 557-567. 12-2-2011.

87. Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H., and Graubard, B. I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA 309[1], 71-82. 2-1-2013.

88. Ford, E. S., Bergmann, M. M., Kroger, J., Schienkiewitz, A., Weikert, C., and Boeing, H. Healthy living is the best revenge: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam study. Arch.Intern.Med. 169[15], 1355-1362. 10-8-2009.

89. Forrest, K. Y., Zmuda, J. M., and Cauley, J. A. Correlates of decline in lower extremity performance in older women: A 10-year follow-up study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 61[11], 1194-1200. 2006.

90. Fried, L. P., Bandeen-Roche, K., Kasper, J. D., and Guralnik, J. M. Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study. J.Clin.Epidemiol. 52[1], 27-37. 1999.

91. Fried, L. P., Kronmal, R. A., Newman, A. B., Bild, D. E., Mittelmark, M. B., Polak, J. F., Robbins, J. A., and Gardin, J. M. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. JAMA 279[8], 585-592. 25-2-1998.

92. Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., and Mcburnie, M. A. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 56[3], M146-M156. 2001.

93. Fritz, S. and Lusardi, M. White paper: "walking speed: the sixth vital sign". J.Geriatr.Phys.Ther. 32[2], 46-49. 2009.

94. Fuhrer, R. and Rouillon, F. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. Psychiatrie et psychobiologie 4, 163-166. 1989.

95. Gale, C. R., Allerhand, M., Sayer, A. A., Cooper, C., and Deary, I. J. The dynamic relationship between cognitive function and walking speed: the English Longitudinal Study of Ageing. Age (Dordr.) 36[4], 9682. 2014.

96. Gaugler, J. E., Duval, S., Anderson, K. A., and Kane, R. L. Predicting nursing home admission in the U.S: a meta-analysis. BMC.Geriatr. 7, 13. 2007.

97. Gill, T. M., Williams, C. S., Mendes de Leon, C. F., and Tinetti, M. E. The role of change in physical performance in determining risk for dependence in activities of daily living among nondisabled community-living elderly persons. J.Clin.Epidemiol. 50[7], 765-772. 1997.

98. Giordan, A. Comment favoriser le changement de comportement ? Médecine des maladies Métaboliques 4[4], 467-472. 2010.

99. Graham, J. E., Ostir, G. V., Kuo, Y. F., Fisher, S. R., and Ottenbacher, K. J. Relationship between test methodology and mean velocity in timed walk tests: a review. Arch.Phys.Med.Rehabil. 89[5], 865-872. 2008.

100. Gray, S. L., Aragaki, A. K., LaMonte, M. J., Cochrane, B. B., Kooperberg, C., Robinson, J. G., Woods, N. F., and LaCroix, A. Z. Statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and physical performance in older women. J.Am.Geriatr.Soc. 60[12], 2206-2214. 2012.

101. Greaves, C. J., Sheppard, K. E., Abraham, C., Hardeman, W., Roden, M., Evans, P. H., and Schwarz, P. Systematic review of reviews of intervention components associated with increased effectiveness in dietary and physical activity interventions. BMC.Public Health 11, 119. 2011.

102. Gretebeck, R. J., Ferraro, K. F., Black, D. R., Holland, K., and Gretebeck, K. A. Longitudinal change in physical activity and disability in adults. Am.J.Health Behav. 36[3], 385-394. 2012.

103. Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Pieper, C. F., Leveille, S. G., Markides, K. S., Ostir, G. V., Studenski, S., Berkman, L. F., and Wallace, R. B. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 55[4], M221-M231. 2000.

104. Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Simonsick, E. M., Salive, M. E., and Wallace, R. B. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. N.Engl.J.Med. 332[9], 556-561. 2-3-1995.

105. Guralnik, J. M., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., Glynn, R. J., Berkman, L. F., Blazer, D. G., Scherr, P. A., and Wallace, R. B. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J.Gerontol. 49[2], M85-M94. 1994.

106. Hamer, M., Bates, C. J., and Mishra, G. D. Multiple health behaviors and mortality risk in older adults. J.Am.Geriatr.Soc. 59[2], 370-372. 2011.

107. Harrington, J., Perry, I. J., Lutomski, J., Fitzgerald, A. P., Shiely, F., McGee, H., Barry, M. M., Van, Lente E., Morgan, K., and Shelley, E. Living longer and feeling better: healthy lifestyle, self-rated health, obesity and depression in Ireland. Eur.J.Public Health 20[1], 91-95. 2010.

108. Henderson, R., Diggle, P., and Dobson, A. Joint modelling of longitudinal measurements and event time data. Biostatistics. 1[4], 465-480. 2000.

109. Hillsdon, M. M., Brunner, E. J., Guralnik, J. M., and Marmot, M. G. Prospective study of physical activity and physical function in early old age. Am.J.Prev.Med. 28[3], 245-250. 2005.

110. Hinrichs, T., von Bonsdorff, M. B., Tormakangas, T., von Bonsdorff, M. E., Kulmala, J., Seitsamo, J., Nygard, C. H., Ilmarinen, J., and Rantanen, T. Inverse effects of midlife occupational and leisure time physical activity on mobility limitation in old age--a 28-year prospective follow-up study. J.Am.Geriatr.Soc. 62[5], 812-820. 2014.

111. Hirsch, C. H., Buzkova, P., Robbins, J. A., Patel, K. V., and Newman, A. B. Predicting late-life disability and death by the rate of decline in physical performance measures. Age Ageing 41[2], 155-161. 2012.

112. Holmgren, M., Lindgren, A., de, Munter J., Rasmussen, F., and Ahlstrom, G. Impacts of mobility disability and high and increasing body mass index on health-related quality of life and participation in society: a population-based cohort study from Sweden. BMC.Public Health 14, 381. 2014.

113. Houston, D. K., Ding, J., Nicklas, B. J., Harris, T. B., Lee, J. S., Nevitt, M. C., Rubin, S. M., Tylavsky, F. A., and Kritchevsky, S. B. The association between weight history and physical performance in the Health, Aging and Body Composition study. Int.J.Obes.(Lond) 31[11], 1680-1687. 2007.

114. Houston, D. K., Stevens, J., Cai, J., and Haines, P. S. Dairy, fruit, and vegetable intakes and functional limitations and disability in a biracial cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am.J.Clin.Nutr. 81[2], 515-522. 2005.

115. Hu, Y., Pikhart, H., Malyutina, S., Pajak, A., Kubinova, R., Nikitin, Y., Peasey, A., Marmot, M., and Bobak, M. Alcohol consumption and physical functioning among middle-aged and older adults in Central and Eastern Europe: results from the HAPIEE study. Age Ageing 44[1], 84-89. 2015.

116. INED. La durée de vie en France. http://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/memos-demo/fiches-pedagogiques/la-duree-de-vie-en-france/ 2014

117. INSERM / Kantar Health / Roche. ObEpi 2012, Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 2012.

118. Inzitari, M., Doets, E., Bartali, B., Benetou, V., Di, Bari M., Visser, M., Volpato, S., Gambassi, G., Topinkova, E., De, Groot L., and Salva, A. Nutrition in the age-related disablement process. J.Nutr.Health Aging 15[8], 599-604. 2011.

119. Iribarren, C., Sharp, D. S., Burchfiel, C. M., and Petrovitch, H. Association of weight loss and weight fluctuation with mortality among Japanese American men. N.Engl.J.Med. 333[11], 686-692. 14-9-1995.

120. Jensen, G. L. and Friedmann, J. M. Obesity is associated with functional decline in community-dwelling rural older persons. J.Am.Geriatr.Soc. 50[5], 918-923. 2002.

121. Jette, A. M. Toward a common language for function, disability, and health. Phys.Ther. 86[5], 726-734. 2006.

122. Joly, P., Commenges, D., Helmer, C., and Letenneur, L. A penalized likelihood approach for an illness-death model with interval-censored data: application to age-specific incidence of dementia. Biostatistics. 3[3], 433-443. 2002.

123. Jones, B. L., Nagin, DS., and Roeder, K. A SAS procedure based on mixture models for estimating developmental trajectories. Sociological Methods and Research 29[3], 374-393. 2001.

124. Karlamangla, A. S., Sarkisian, C. A., Kado, D. M., Dedes, H., Liao, D. H., Kim, S., Reuben, D. B., Greendale, G. A., and Moore, A. A. Light to moderate alcohol consumption and disability: variable benefits by health status. Am.J.Epidemiol. 169[1], 96-104. 1-1-2009.

125. Katz, S, Ford, A. B, Moskowitz, R. W, Jackson, B. A, and Jaffe, M. W. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychological function. JAMA 185, 914-919. 21-9-1963.

126. Kesse-Guyot, E., Andreeva, V. A., Lassale, C., Hercberg, S., and Galan, P. Clustering of midlife lifestyle behaviors and subsequent cognitive function: a longitudinal study. Am.J.Public Health 104[11], e170-e177. 2014.

127. Khatib, R., Yusuf, S., Barzilay, J. I., Papaioannou, A., Thabane, L., Gao, P., Joseph, P. G., Teo, K., and Mente, A. Impact of lifestyle factors on fracture risk in older patients with cardiovascular disease: a prospective cohort study of 26,335 individuals from 40 countries. Age Ageing 43[5], 629-635. 2014.

128. Khaw, K. T., Wareham, N., Bingham, S., Welch, A., Luben, R., and Day, N. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. PLoS.Med. 5[1], e12. 8-1-2008.

129. Kim, D. H., Newman, A. B., and Lipsitz, L. A. Prediction of severe, persistent activity-of-daily-living disability in older adults. Am.J.Epidemiol. 178[7], 1085-1093. 1-10-2013.

130. King, D. E., Mainous, A. G., III, and Geesey, M. E. Turning back the clock: adopting a healthy lifestyle in middle age. Am.J.Med. 120[7], 598-603. 2007.

131. Kloner, R. A. and Rezkalla, S. H. To drink or not to drink? That is the question. Circulation 116[11], 1306-1317. 11-9-2007.

132. Knoops, K. T., de Groot, L. C., Kromhout, D., Perrin, A. E., Moreiras-Varela, O., Menotti, A., and van Staveren, W. A. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. JAMA 292[12], 1433-1439. 22-9-2004.

133. Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., Chui, H., Corey-Bloom, J., Relkin, N., Small, G. W., Miller, B., and Stevens, J. C. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 56[9], 1143-1153. 8-5-2001.

134. Knopman, D. S., Edland, S. D., Cha, R. H., Petersen, R. C., and Rocca, W. A. Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. Neurology 69[8], 739-746. 21-8-2007.

135. Ko, S. U., Stenholm, S., Metter, E. J., and Ferrucci, L. Age-associated gait patterns and the role of lower extremity strength - results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Arch.Gerontol.Geriatr. 55[2], 474-479. 2012.

136. Koster, A., Patel, K. V., Visser, M., van Eijk, J. T., Kanaya, A. M., de, Rekeneire N., Newman, A. B., Tylavsky, F. A., Kritchevsky, S. B., and Harris, T. B. Joint effects of adiposity and physical activity on incident mobility limitation in older adults. J.Am.Geriatr.Soc. 56[4], 636-643. 2008.

137. Koster, A., Penninx, B. W., Newman, A. B., Visser, M., van Gool, C. H., Harris, T. B., van Eijk, J. T., Kempen, G. I., Brach, J. S., Simonsick, E. M., Houston, D. K., Tylavsky, F. A., Rubin, S. M., and Kritchevsky, S. B. Lifestyle factors and incident mobility limitation in obese and non-obese older adults. Obesity.(Silver.Spring) 15[12], 3122-3132. 2007.

138. Krall, J. R., Carlson, M. C., Fried, L. P., and Xue, Q. L. Examining the dynamic, bidirectional associations between cognitive and physical functioning in older adults. Am.J.Epidemiol. 180[8], 838-846. 15-10-2014.

139. Kvaavik, E., Batty, G. D., Ursin, G., Huxley, R., and Gale, C. R. Influence of individual and combined health behaviors on total and cause-specific mortality in men and women: the United Kingdom health and lifestyle survey. Arch.Intern.Med. 170[8], 711-718. 26-4-2010.

140. LaCroix, A. Z., Guralnik, J. M., Berkman, L. F., Wallace, R. B., and Satterfield, S. Maintaining mobility in late life. II. Smoking, alcohol consumption, physical activity, and body mass index. Am.J.Epidemiol. 137[8], 858-869. 15-4-1993.

141. Landi, F., Russo, A., Barillaro, C., Cesari, M., Pahor, M., Danese, P., Bernabei, R., and Onder, G. Physical activity and risk of cognitive impairment among older persons living in the community. Aging Clin.Exp.Res. 19[5], 410-416. 2007.

142. Lang, I. A., Llewellyn, D. J., Alexander, K., and Melzer, D. Obesity, physical function, and mortality in older adults. J.Am.Geriatr.Soc. 56[8], 1474-1478. 2008.

143. Lange-Maia, B. S., Newman, A. B., Strotmeyer, E. S., Harris, T. B., Caserotti, P., and Glynn, N. W. Performance on fast- and usual-paced 400-m walk tests in older adults: are they comparable? Aging Clin.Exp.Res. 6-11-2014.

144. Larrieu, S., Peres, K., Letenneur, L., Berr, C., Dartigues, J. F., Ritchie, K., Fevrier, B., Alperovitch, A., and Barberger-Gateau, P. Relationship between body mass index and different domains of disability in older persons: the 3C study. Int.J.Obes.Relat Metab Disord. 28[12], 1555-1560. 2004.

145. Larsson, S. C., Akesson, A., and Wolk, A. Primary prevention of stroke by a healthy lifestyle in a high-risk group. Neurology 84[22], 2224-2228. 2-6-2015.

146. Launer, L. J., Harris, T., Rumpel, C., and Madans, J. Body mass index, weight change, and risk of mobility disability in middle-aged and older women. The epidemiologic follow-up study of NHANES I. JAMA 271[14], 1093-1098. 13-4-1994.

147. Lauretani, F., Russo, C. R., Bandinelli, S., Bartali, B., Cavazzini, C., Di, Iorio A., Corsi, A. M., Rantanen, T., Guralnik, J. M., and Ferrucci, L. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. J.Appl.Physiol (1985.) 95[5], 1851-1860. 2003.

148. Law, C. G. and Brookmeyer, R. Effects of mid-point imputation on the analysis of doubly censored data. Stat.Med. 11[12], 1569-1578. 15-9-1992.

149. Lawton, M. P. and Brody, E. M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 9[3], 179-186. 1969.

150. Ledin, T. and Odkvist, L. M. Effects of increased inertial load in dynamic and randomized perturbed posturography. Acta Otolaryngol. 113[3], 249-252. 1993.

151. Lee, J. S., Kritchevsky, S. B., Tylavsky, F., Harris, T., Simonsick, E. M., Rubin, S. M., and Newman, A. B. Weight change, weight change intention, and the incidence of mobility limitation in well-functioning community-dwelling older adults. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 60[8], 1007-1012. 2005.

152. Lee, Y., Kim, J., Back, J. H., Kim, S., and Ryu, M. Changes in combined lifestyle risks and disability transition in older adults: Korean Longitudinal Study of Aging, 2006-2008. Prev.Med. 56[2], 124-129. 2013.

153. Leffondre, K., Touraine, C., Helmer, C., and Joly, P. Interval-censored time-to-event and competing risk with death: is the illness-death model more accurate than the Cox model? Int.J.Epidemiol. 42[4], 1177-1186. 2013.

154. Legrand, D., Vaes, B., Mathei, C., Adriaensen, W., Van, Pottelbergh G., and Degryse, J. M. Muscle strength and physical performance as predictors of mortality, hospitalization, and disability in the oldest old. J.Am.Geriatr.Soc. 62[6], 1030-1038. 2014.

155. Li, G., Zhang, P., Wang, J., Gregg, E. W., Yang, W., Gong, Q., Li, H., Li, H., Jiang, Y., An, Y., Shuai, Y., Zhang, B., Zhang, J., Thompson, T. J., Gerzoff, R. B., Roglic, G., Hu, Y., and Bennett, P. H. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. Lancet 371[9626], 1783-1789. 24-5-2008.

156. Liao, W. C., Li, C. R., Lin, Y. C., Wang, C. C., Chen, Y. J., Yen, C. H., Lin, H. S., and Lee, M. C. Healthy behaviors and onset of functional disability in older adults: results of a national longitudinal study. J.Am.Geriatr.Soc. 59[2], 200-206. 2011.

157. Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., Amann, M., Anderson, H. R., Andrews, K. G., Aryee, M., Atkinson, C., Bacchus, L. J., Bahalim, A. N., Balakrishnan, K., Balmes, J., Barker-Collo, S., Baxter, A., Bell, M. L., Blore, J. D., Blyth, F., Bonner, C., Borges, G., Bourne, R., Boussinesq, M., Brauer, M., Brooks, P., Bruce, N. G., Brunekreef, B., Bryan-Hancock, C., Bucello, C., Buchbinder, R., Bull, F., Burnett, R. T., Byers, T. E., Calabria, B., Carapetis, J., Carnahan, E., Chafe, Z., Charlson, F., Chen, H., Chen, J. S., Cheng, A. T., Child, J. C., Cohen, A., Colson, K. E., Cowie, B. C., Darby, S., Darling, S., Davis, A., Degenhardt, L., Dentener, F., Des Jarlais, D. C., Devries, K., Dherani, M., Ding, E. L., Dorsey, E. R., Driscoll, T., Edmond, K., Ali, S. E., Engell, R. E., Erwin, P. J., Fahimi, S., Falder,

G., Farzadfar, F., Ferrari, A., Finucane, M. M., Flaxman, S., Fowkes, F. G., Freedman, G., Freeman, M. K., Gakidou, E., Ghosh, S., Giovannucci, E., Gmel, G., Graham, K., Grainger, R., Grant, B., Gunnell, D., Gutierrez, H. R., Hall, W., Hoek, H. W., Hogan, A., Hosgood, H. D., III, Hoy, D., Hu, H., Hubbell, B. J., Hutchings, S. J., Ibeanusi, S. E., Jacklyn, G. L., Jasrasaria, R., Jonas, J. B., Kan, H., Kanis, J. A., Kassebaum, N., Kawakami, N., Khang, Y. H., Khatibzadeh, S., Khoo, J. P., Kok, C., Laden, F., Lalloo, R., Lan, Q., Lathlean, T., Leasher, J. L., Leigh, J., Li, Y., Lin, J. K., Lipshultz, S. E., London, S., Lozano, R., Lu, Y., Mak, J., Malekzadeh, R., Mallinger, L., Marcenes, W., March, L., Marks, R., Martin, R., McGale, P., McGrath, J., Mehta, S., Mensah, G. A., Merriman, T. R., Micha, R., Michaud, C., Mishra, V., Mohd, Hanafiah K., Mokdad, A. A., Morawska, L., Mozaffarian, D., Murphy, T., Naghavi, M., Neal, B., Nelson, P. K., Nolla, J. M., Norman, R., Olives, C., Omer, S. B., Orchard, J., Osborne, R., Ostro, B., Page, A., Pandey, K. D., Parry, C. D., Passmore, E., Patra, J., Pearce, N., Pelizzari, P. M., Petzold, M., Phillips, M. R., Pope, D., Pope, C. A., III, Powles, J., Rao, M., Razavi, H., Rehfuess, E. A., Rehm, J. T., Ritz, B., Rivara, F. P., Roberts, T., Robinson, C., Rodriguez-Portales, J. A., Romieu, I., Room, R., Rosenfeld, L. C., Roy, A., Rushton, L., Salomon, J. A., Sampson, U., Sanchez-Riera, L., Sanman, E., Sapkota, A., Seedat, S., Shi, P., Shield, K., Shivakoti, R., Singh, G. M., Sleet, D. A., Smith, E., Smith, K. R., Stapelberg, N. J., Steenland, K., Stockl, H., Stovner, L. J., Straif, K., Straney, L., Thurston, G. D., Tran, J. H., Van, Dingenen R., van, Donkelaar A., Veerman, J. L., Vijayakumar, L., Weintraub, R., Weissman, M. M., White, R. A., Whiteford, H., Wiersma, S. T., Wilkinson, J. D., Williams, H. C., Williams, W., Wilson, N., Woolf, A. D., Yip, P., Zielinski, J. M., Lopez, A. D., Murray, C. J., Ezzati, M., AlMazroa, M. A., and Memish, Z. A. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 380[9859], 2224-2260. 15-12-2012.

158. Lin, J. S., O'Connor, E., Evans, C. V., Senger, C. A., Rowland, M. G., and Groom, H. C. Behavioral counseling to promote a healthy lifestyle in persons with cardiovascular risk factors: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann.Intern.Med. 161[8], 568-578. 21-10-2014.

159. Lindstrom, J., Peltonen, M., Eriksson, J. G., Ilanne-Parikka, P., Aunola, S., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Uusitupa, M., and Tuomilehto, J. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Diabetologia 56[2], 284-293. 2013.

160. Ling, S. M., Xue, Q. L., Simonsick, E. M., Tian, J., Bandeen-Roche, K., Fried, L. P., and Bathon, J. M. Transitions to mobility difficulty associated with lower extremity osteoarthritis in high functioning older women: longitudinal data from the Women's Health and Aging Study II. Arthritis Rheum. 55[2], 256-263. 15-4-2006.

161. Locher, J. L., Roth, D. L., Ritchie, C. S., Cox, K., Sawyer, P., Bodner, E. V., and Allman, R. M. Body mass index, weight loss, and mortality in community-dwelling older adults. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 62[12], 1389-1392. 2007.

162. Loef, M. and Walach, H. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: A systematic review and meta-analysis. Prev.Med. 24-6-2012.

163. Luppa, M., Luck, T., Weyerer, S., Konig, H. H., Brahler, E., and Riedel-Heller, S. G. Prediction of institutionalization in the elderly. A systematic review. Age Ageing 39[1], 31-38. 2010.

164. Majer, I. M., Nusselder, W. J., Mackenbach, J. P., Klijs, B., and van Baal, P. H. Mortality risk associated with disability: a population-based record linkage study. Am.J.Public Health 101[12], e9-15. 2011.

165. Manty, M., Heinonen, A., Leinonen, R., Tormakangas, T., Hirvensalo, M., Kallinen, M., Sakari, R., von Bonsdorff, M. B., Heikkinen, E., and Rantanen, T. Long-term effect of physical activity counseling on mobility limitation among older people: a randomized controlled study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 64[1], 83-89. 2009.

166. Maraldi, C., Harris, T. B., Newman, A. B., Kritchevsky, S. B., Pahor, M., Koster, A., Satterfield, S., Ayonayon, H. N., Fellin, R., and Volpato, S. Moderate alcohol intake and risk of functional decline: the Health, Aging, and Body Composition study. J.Am.Geriatr.Soc. 57[10], 1767-1775. 2009.

167. March, L., Smith, E. U., Hoy, D. G., Cross, M. J., Sanchez-Riera, L., Blyth, F., Buchbinder, R., Vos, T., and Woolf, A. D. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders. Best.Pract.Res.Clin.Rheumatol. 28[3], 353-366. 2014.

168. Marmot, M. and Brunner, E. Cohort Profile: the Whitehall II study. Int.J.Epidemiol. 34[2], 251-256. 2005.

169. Marmot, M. G., Smith, G. D., Stansfeld, S., Patel, C., North, F., Head, J., White, I., Brunner, E., and Feeney, A. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. Lancet 337[8754], 1387-1393. 8-6-1991.

170. Mathers, C. D., Stevens, G. A., Boerma, T., White, R. A., and Tobias, M. I. Causes of international increases in older age life expectancy. Lancet 385[9967], 540-548. 7-2-2015.

171. May, A. M., Romaguera, D., Travier, N., Ekelund, U., Bergmann, M. M., Kaaks, R., Teucher, B., Steffen, A., Boeing, H., Halkjaer, J., Tjonneland, A., Jakobsen, M. U., Overvad, K., Dartois, L., Fagherazzi, G., Boutron-Ruault, M. C., Quiros, J. R., Agudo, A., Gonzalez, C., Sanchez, M. J., Amiano, P., Huerta, J. M., Ardanaz, E., Wareham, N. J., Crowe, F. L., Naska, A., Orfanos, P., Trichopoulou, A., Palli, D., Agnoli, C., Tumino, R., Vineis, P., Panico, S., Bueno-de-Mesquita, H. B., Verschuren, M., Drake, I., Sonestedt, E., Braaten, T., Rinaldi, S., Romieu, I., Slimani, N., Norat, T., Riboli, E., and Peeters, P. H. Combined impact of lifestyle factors on prospective change in body weight and waist circumference in participants of the EPIC-PANACEA study. PLoS.One. 7[11], e50712. 2012.

172. McDermott, M. M., Liu, K., Ferrucci, L., Tian, L., Guralnik, J. M., Liao, Y., and Criqui, M. H. Decline in functional performance predicts later increased mobility loss and mortality in peripheral arterial disease. J.Am.Coll.Cardiol. 57[8], 962-970. 22-2-2011.

173. Mendes de Leon, C. F., Guralnik, J. M., and Bandeen-Roche, K. Short-term change in physical function and disability: the Women's Health and Aging Study. J.Gerontol.B Psychol.Sci.Soc.Sci. 57[6], S355-S365. 2002.

174. Mendes de Leon, C. F., Hansberry, M. R., Bienias, J. L., Morris, M. C., and Evans, D. A. Relative weight and mobility: a longitudinal study in a biracial population of older adults. Ann.Epidemiol. 16[10], 770-776. 2006.

175. Middleton, A., Fritz, S. L., and Lusardi, M. Walking speed: the functional vital sign. J.Aging Phys.Act. 23[2], 314-322. 2015.

176. Mielke, M. M., Roberts, R. O., Savica, R., Cha, R., Drubach, D. I., Christianson, T., Pankratz, V. S., Geda, Y. E., Machulda, M. M., Ivnik, R. J., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Rocca, W. A., and Petersen, R. C. Assessing the temporal relationship between cognition and gait: slow gait predicts cognitive decline in the mayo clinic study of aging. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 68[8], 929-937. 2013.

177. Milaneschi, Y., Bandinelli, S., Corsi, A. M., Lauretani, F., Paolisso, G., Dominguez, L. J., Semba, R. D., Tanaka, T., Abbatecola, A. M., Talegawkar, S. A., Guralnik, J. M., and Ferrucci, L. Mediterranean diet and mobility decline in older persons. Exp.Gerontol. 46[4], 303-308. 2011.

178. Miller, D. K., Wolinsky, F. D., Andresen, E. M., Malmstrom, T. K., and Miller, J. P. Adverse outcomes and correlates of change in the Short Physical Performance Battery over 36 months in the African American health project. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 63[5], 487-494. 2008a.

179. Miller, S. L. and Wolfe, R. R. The danger of weight loss in the elderly. J.Nutr.Health Aging 12[7], 487-491. 2008b.

180. Minneci, C., Mello, A. M., Mossello, E., Baldasseroni, S., Macchi, L., Cipolletti, S., Marchionni, N., and Di, Bari M. Comparative study of four physical performance measures as predictors of death, incident disability, and falls in unselected older persons: the insufficienza Cardiaca negli Anziani Residenti a Dicomano Study. J.Am.Geriatr.Soc. 63[1], 136-141. 2015.

181. Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J., and Rockwood, K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. ScientificWorldJournal. 1, 323-336. 8-8-2001.

182. Moreira, B. S., Sampaio, R. F., and Kirkwood, R. N. Spatiotemporal gait parameters and recurrent falls in community-dwelling elderly women: a prospective study. Braz.J.Phys.Ther. 19[1], 61-69. 2015.

183. NAGI, S. Z. A STUDY IN THE EVALUATION OF DISABILITY AND REHABILITATION POTENTIAL: CONCEPTS, METHODS, AND PROCEDURES. Am.J.Public Health Nations.Health 54, 1568-1579. 1964.

184. Nagin, DS. Group-based modeling of development. Havard University Press. 2005.

185. Newman, A. B., Yanez, D., Harris, T., Duxbury, A., Enright, P. L., and Fried, L. P. Weight change in old age and its association with mortality. J.Am.Geriatr.Soc. 49[10], 1309-1318. 2001.

186. O'Keefe, J. H., Bybee, K. A., and Lavie, C. J. Alcohol and cardiovascular health: the razor-sharp double-edged sword. J.Am.Coll.Cardiol. 50[11], 1009-1014. 11-9-2007.

187. OFDT. Drogues et addictions, données essentielles. 2013.

188. OMS. 10 faits sur le vieillissement et la qualité de vie. http://www.who.int/features/factfiles/ageing/fr/ 2012a

189. OMS. Life expectancy data by country. http://apps.who.int/gho/data/node.main.688 2012b

190. OMS. L'activité physique des personnes âgées. http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_olderadults/fr/ 2014a

191. OMS. Tabagisme. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/fr/ 2014b

192. OMS. Consommation d'alcool. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs349/fr/ 2015

193. Onder, G., Penninx, B. W., Ferrucci, L., Fried, L. P., Guralnik, J. M., and Pahor, M. Measures of physical performance and risk for progressive and catastrophic disability: results from the Women's Health and Aging Study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 60[1], 74-79. 2005.

194. Ortega-Alonso, A., Sipila, S., Kujala, U. M., Kaprio, J., and Rantanen, T. Genetic influences on adult body mass index followed over 29 years and their effects on late-life mobility: a study of twin sisters. J.Epidemiol.Community Health 63[8], 651-658. 2009.

195. Ostbye, T., Taylor, D. H., Jr., Krause, K. M., and Van, Scoyoc L. The role of smoking and other modifiable lifestyle risk factors in maintaining and restoring lower body mobility in middle-aged and older Americans: results from the HRS and AHEAD. Health and Retirement Study. Asset and Health Dynamics Among the Oldest Old. J.Am.Geriatr.Soc. 50[4], 691-699. 2002.

196. Ostir, G. V., Kuo, Y. F., Berges, I. M., Markides, K. S., and Ottenbacher, K. J. Measures of lower body function and risk of mortality over 7 years of follow-up. Am.J.Epidemiol. 166[5], 599-605. 1-9-2007.

197. Ostir, G. V., Markides, K. S., Black, S. A., and Goodwin, J. S. Lower body functioning as a predictor of subsequent disability among older Mexican Americans. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 53[6], M491-M495. 1998.

198. Pahor, M., Blair, S. N., Espeland, M., Fielding, R., Gill, T. M., Guralnik, J. M., Hadley, E. C., King, A. C., Kritchevsky, S. B., Maraldi, C., Miller, M. E., Newman, A. B., Rejeski, W. J., Romashkan, S., and Studenski, S. Effects of a physical activity intervention on measures of physical performance: Results of the lifestyle interventions and independence for Elders Pilot (LIFE-P) study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 61[11], 1157-1165. 2006.

199. Pahor, M., Guralnik, J. M., Ambrosius, W. T., Blair, S., Bonds, D. E., Church, T. S., Espeland, M. A., Fielding, R. A., Gill, T. M., Groessl, E. J., King, A. C., Kritchevsky, S. B., Manini, T. M., McDermott, M. M., Miller, M. E., Newman, A. B., Rejeski, W. J., Sink, K. M., and Williamson, J. D. Effect of structured physical activity on

prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. JAMA 311[23], 2387-2396. 18-6-2014.

200. Palmer, R. F., Espino, D. V., Dergance, J. M., Becho, J., and Markides, K. The role of physical activity and diabetes status as a moderator: functional disability among older Mexican Americans. Age Ageing 41[6], 752-758. 2012.

201. Patel, K. V., Coppin, A. K., Manini, T. M., Lauretani, F., Bandinelli, S., Ferrucci, L., and Guralnik, J. M. Midlife physical activity and mobility in older age: The InCHIANTI study. Am.J.Prev.Med. 31[3], 217-224. 2006.

202. Peel, N. M., Kuys, S. S., and Klein, K. Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 68[1], 39-46. 2013.

203. Perera, S., Studenski, S., Chandler, J. M., and Guralnik, J. M. Magnitude and patterns of decline in health and function in 1 year affect subsequent 5-year survival. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 60[7], 894-900. 2005.

204. Peres, K., Verret, C., Alioum, A., and Barberger-Gateau, P. The disablement process: factors associated with progression of disability and recovery in French elderly people. Disabil.Rehabil. 27[5], 263-276. 4-3-2005.

205. Poortinga, W. The prevalence and clustering of four major lifestyle risk factors in an English adult population. Prev.Med. 44[2], 124-128. 2007.

206. Prochaska, J. J., Spring, B., and Nigg, C. R. Multiple health behavior change research: an introduction and overview. Prev.Med. 46[3], 181-188. 2008.

207. Pronk, N. P., Anderson, L. H., Crain, A. L., Martinson, B. C., O'Connor, P. J., Sherwood, N. E., and Whitebird, R. R. Meeting recommendations for multiple healthy lifestyle factors. Prevalence, clustering, and predictors among adolescent, adult, and senior health plan members. Am.J.Prev.Med. 27[2 Suppl], 25-33. 2004.

208. Quach, L., Galica, A. M., Jones, R. N., Procter-Gray, E., Manor, B., Hannan, M. T., and Lipsitz, L. A. The nonlinear relationship between gait speed and falls: the Maintenance of Balance, Independent Living, Intellect, and Zest in the Elderly of Boston Study. J.Am.Geriatr.Soc. 59[6], 1069-1073. 2011.

209. Rabe-Hesketh, S and Skrondal, A. Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata. Stata Press. 2nd. 2005. Texas, Stata Press.

210. Rahola, A. Synthèse du débat national sur la dépendance. 2011.

211. Rehm, J., Baliunas, D., Borges, G. L., Graham, K., Irving, H., Kehoe, T., Parry, C. D., Patra, J., Popova, S., Poznyak, V., Roerecke, M., Room, R., Samokhvalov, A. V., and Taylor, B. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. Addiction 105[5], 817-843. 2010.

212. Reinders, I., Murphy, R. A., Song, X., Visser, M., Cotch, M. F., Lang, T. F., Garcia, M. E., Launer, L. J., Siggeirsdottir, K., Eiriksdottir, G., Jonsson, P. V., Gudnason, V., Harris, T. B., and Brouwer, I. A. Polyunsaturated fatty acids in relation to incident

mobility disability and decline in gait speed; the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. Eur.J.Clin.Nutr. 69[4], 489-493. 2015.

213. Rejeski, W. J., Ip, E. H., Bertoni, A. G., Bray, G. A., Evans, G., Gregg, E. W., and Zhang, Q. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. N.Engl.J.Med. 366[13], 1209-1217. 29-3-2012.

214. Reynolds, S. L., Saito, Y., and Crimmins, E. M. The impact of obesity on active life expectancy in older American men and women. Gerontologist 45[4], 438-444. 2005.

215. Ritchie, C. S., Locher, J. L., Roth, D. L., McVie, T., Sawyer, P., and Allman, R. Unintentional weight loss predicts decline in activities of daily living function and life-space mobility over 4 years among community-dwelling older adults. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 63[1], 67-75. 2008.

216. Rizopoulos, D. Joint models for longitudinal and time-to-event data. Chapman and Hall / CRC Biostatistics Series. 2012.

217. Rizopoulos, D. and Takkenberg, J. J. Tools & Techniques - Statistics: Dealing with time-varying covariates in survival analysis - joint models versus Cox models. EuroIntervention. 10[2], 285-288. 20-6-2014.

218. Robinson, S. M., Jameson, K. A., Syddall, H. E., Dennison, E. M., Cooper, C., and Aihie, Sayer A. Clustering of lifestyle risk factors and poor physical function in older adults: the Hertfordshire cohort study. J.Am.Geriatr.Soc. 61[10], 1684-1691. 2013.

219. Rockwood, K., Hogan, D. B., and MacKnight, C. Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. Drugs Aging 17[4], 295-302. 2000.

220. Rodriguez-Hernandez, H., Simental-Mendia, L. E., Rodriguez-Ramirez, G., and Reyes-Romero, M. A. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. Int.J.Endocrinol. 2013, 678159. 2013.

221. Rosano, C., Newman, A. B., Katz, R., Hirsch, C. H., and Kuller, L. H. Association between lower digit symbol substitution test score and slower gait and greater risk of mortality and of developing incident disability in well-functioning older adults. J.Am.Geriatr.Soc. 56[9], 1618-1625. 2008.

222. Rosow, I. and Breslau, N. A Guttman health scale for the aged. J.Gerontol. 21[4], 556-559. 1966.

223. Rosso, A. L., Eaton, C. B., Wallace, R., Gold, R., Stefanick, M. L., Ockene, J. K., Curb, J. D., and Michael, Y. L. Geriatric Syndromes and Incident Disability in Older Women: Results from the Women's Health Initiative Observational Study. J.Am.Geriatr.Soc. 1-3-2013.

224. Rosso, A. L., Sanders, J. L., Arnold, A. M., Boudreau, R. M., Hirsch, C. H., Carlson, M. C., Rosano, C., Kritchevsky, S. B., and Newman, A. B. Multisystem physiologic impairments and changes in gait speed of older adults. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 70[3], 319-324. 2015.

225. Sabia, S., Dumurgier, J., Tavernier, B., Head, J., Tzourio, C., and Elbaz, A. Change in fast walking speed preceding death: results from a prospective longitudinal cohort study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 69[3], 354-362. 2014a.

226. Sabia, S., Elbaz, A., Rouveau, N., Brunner, E. J., Kivimaki, M., and Singh-Manoux, A. Cumulative associations between midlife health behaviors and physical functioning in early old age: a 17-year prospective cohort study. J.Am.Geriatr.Soc. 62[10], 1860-1868. 2014b.

227. Sabia, S., Nabi, H., Kivimaki, M., Shipley, M. J., Marmot, M. G., and Singh-Manoux, A. Health behaviors from early to late midlife as predictors of cognitive function: The Whitehall II study. Am.J.Epidemiol. 170[4], 428-437. 15-8-2009.

228. Sabia, S., Singh-Manoux, A., Hagger-Johnson, G., Cambois, E., Brunner, E. J., and Kivimaki, M. Influence of individual and combined healthy behaviours on successful aging. CMAJ. 184[18], 1985-1992. 11-12-2012.

229. Salomon, J. A., Wang, H., Freeman, M. K., Vos, T., Flaxman, A. D., Lopez, A. D., and Murray, C. J. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. Lancet 380[9859], 2144-2162. 15-12-2012.

230. Samitz, G., Egger, M., and Zwahlen, M. Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. Int.J.Epidemiol. 40[5], 1382-1400. 2011.

231. Sasazuki, S., Inoue, M., Iwasaki, M., Sawada, N., Shimazu, T., Yamaji, T., and Tsugane, S. Combined impact of five lifestyle factors and subsequent risk of cancer: the Japan Public Health Center Study. Prev.Med. 54[2], 112-116. 2012.

232. Schaap, L. A., Koster, A., and Visser, M. Adiposity, Muscle Mass, and Muscle Strength in Relation to Functional Decline in Older Persons. Epidemiol.Rev. 4-12-2012.

233. Schmitz, N., Kruse, J., and Kugler, J. Disabilities, quality of life, and mental disorders associated with smoking and nicotine dependence. Am.J.Psychiatry 160[9], 1670-1676. 2003.

234. Schoeni, R. F., Martin, L. G., Andreski, P. M., and Freedman, V. A. Persistent and growing socioeconomic disparities in disability among the elderly: 1982-2002. Am.J.Public Health 95[11], 2065-2070. 2005.

235. Schrack, J. A., Simonsick, E. M., Chaves, P. H., and Ferrucci, L. The role of energetic cost in the age-related slowing of gait speed. J.Am.Geriatr.Soc. 60[10], 1811-1816. 2012.

236. Scott-Sheldon, L. A., Carey, M. P., Senn, T. E., and Vanable, P. A. Smoking behavior among low-income black adults: patterns and correlates of smoking trajectories. Nicotine.Tob.Res. 12[10], 1019-1028. 2010.

237. Seeman, T. E., Charpentier, P. A., Berkman, L. F., Tinetti, M. E., Guralnik, J. M., Albert, M., Blazer, D., and Rowe, J. W. Predicting changes in physical performance in

a high-functioning elderly cohort: MacArthur studies of successful aging. J.Gerontol. 49[3], M97-108. 1994.

238. Seidel, D., Brayne, C., and Jagger, C. Limitations in physical functioning among older people as a predictor of subsequent disability in instrumental activities of daily living. Age Ageing 40[4], 463-469. 2011.

239. Semanik, P. A., Lee, J., Song, J., Chang, R. W., Sohn, M. W., Ehrlich-Jones, L. S., Ainsworth, B. E., Nevitt, M. M., Kwoh, C. K., and Dunlop, D. D. Accelerometer-monitored sedentary behavior and observed physical function loss. Am.J.Public Health 105[3], 560-566. 2015.

240. Shah, R. C., Buchman, A. S., Leurgans, S., Boyle, P. A., and Bennett, D. A. Association of total daily physical activity with disability in community-dwelling older persons: a prospective cohort study. BMC.Geriatr. 12, 63. 2012.

241. Shahar, D. R., Houston, D. K., Hue, T. F., Lee, J. S., Sahyoun, N. R., Tylavsky, F. A., Geva, D., Vardi, H., and Harris, T. B. Adherence to mediterranean diet and decline in walking speed over 8 years in community-dwelling older adults. J.Am.Geriatr.Soc. 60[10], 1881-1888. 2012.

242. Shaw, B. A. and Agahi, N. A prospective cohort study of health behavior profiles after age 50 and mortality risk. BMC.Public Health 12, 803. 2012.

243. Shinkai, S., Watanabe, S., Kumagai, S., Fujiwara, Y., Amano, H., Yoshida, H., Ishizaki, T., Yukawa, H., Suzuki, T., and Shibata, H. Walking speed as a good predictor for the onset of functional dependence in a Japanese rural community population. Age Ageing 29[5], 441-446. 2000.

244. Société Française d'Alcoologie. Mésusage de l'alcool : dépisatge, diagnostic et traitement. Alcoologie et Addictologie 37[1], 5-84. 2015.

245. Soumare, A., Elbaz, A., Zhu, Y., Maillard, P., Crivello, F., Tavernier, B., Dufouil, C., Mazoyer, B., and Tzourio, C. White matter lesions volume and motor performances in the elderly. Ann.Neurol. 65[6], 706-715. 2009.

246. Spyropoulos, P., Pisciotta, J. C., Pavlou, K. N., Cairns, M. A., and Simon, S. R. Biomechanical gait analysis in obese men. Arch.Phys.Med.Rehabil. 72[13], 1065-1070. 1991.

247. Stansfeld, S. A., Head, J., and Marmot, M. G. Explaining social class differences in depression and well-being. Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol. 33[1], 1-9. 1998.

248. Stenholm, S., Guralnik, J. M., Bandinelli, S., and Ferrucci, L. The Prognostic Value of Repeated Measures of Lower Extremity Performance: Should We Measure More Than Once? J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 23-11-2013.

249. Stenholm, S., Westerlund, H., Head, J., Hyde, M., Kawachi, I., Pentti, J., Kivimaki, M., and Vahtera, J. Comorbidity and functional trajectories from midlife to old age: the Health and Retirement Study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 70[3], 332-338. 2015.

250. Strandberg, A. Y., Strandberg, T. E., Pitkala, K., Salomaa, V. V., Tilvis, R. S., and Miettinen, T. A. The effect of smoking in midlife on health-related quality of life in old age: a 26-year prospective study. Arch.Intern.Med. 168[18], 1968-1974. 13-10-2008.

251. Strandberg, T. E., Stenholm, S., Strandberg, A. Y., Salomaa, V. V., Pitkala, K. H., and Tilvis, R. S. The "Obesity Paradox," Frailty, Disability, and Mortality in Older Men: A Prospective, Longitudinal Cohort Study. Am.J.Epidemiol. 5-9-2013.

252. Stuck, A. E., Walthert, J. M., Nikolaus, T., Bula, C. J., Hohmann, C., and Beck, J. C. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. Soc.Sci.Med. 48[4], 445-469. 1999.

253. Studenski, S. Bradypedia: is gait speed ready for clinical use? J.Nutr.Health Aging 13[10], 878-880. 2009.

254. Studenski, S., Perera, S., Patel, K., Rosano, C., Faulkner, K., Inzitari, M., Brach, J., Chandler, J., Cawthon, P., Connor, E. B., Nevitt, M., Visser, M., Kritchevsky, S., Badinelli, S., Harris, T., Newman, A. B., Cauley, J., Ferrucci, L., and Guralnik, J. Gait speed and survival in older adults. JAMA 305[1], 50-58. 5-1-2011.

255. Studenski, S., Perera, S., Wallace, D., Chandler, J. M., Duncan, P. W., Rooney, E., Fox, M., and Guralnik, J. M. Physical performance measures in the clinical setting. J.Am.Geriatr.Soc. 51[3], 314-322. 2003.

256. Tak, E., Kuiper, R., Chorus, A., and Hopman-Rock, M. Prevention of onset and progression of basic ADL disability by physical activity in community dwelling older adults: a meta-analysis. Ageing Res.Rev. 12[1], 329-338. 2013.

257. Talegawkar, S. A., Bandinelli, S., Bandeen-Roche, K., Chen, P., Milaneschi, Y., Tanaka, T., Semba, R. D., Guralnik, J. M., and Ferrucci, L. A higher adherence to a Mediterranean-style diet is inversely associated with the development of frailty in community-dwelling elderly men and women. J.Nutr. 142[12], 2161-2166. 2012.

258. Tas, U., Verhagen, A. P., Bierma-Zeinstra, S. M., Hofman, A., Odding, E., Pols, H. A., and Koes, B. W. Incidence and risk factors of disability in the elderly: the Rotterdam Study. Prev.Med. 44[3], 272-278. 2007a.

259. Tas, U., Verhagen, A. P., Bierma-Zeinstra, S. M., Odding, E., and Koes, B. W. Prognostic factors of disability in older people: a systematic review. Br.J.Gen.Pract. 57[537], 319-323. 2007b.

260. Taylor, M. G. and Lynch, S. M. Cohort differences and chronic disease profiles of differential disability trajectories. J.Gerontol.B Psychol.Sci.Soc.Sci. 66[6], 729-738. 2011.

261. Teixeira, P. J., Silva, M. N., Mata, J., Palmeira, A. L., and Markland, D. Motivation, self-determination, and long-term weight control. Int.J.Behav.Nutr.Phys.Act. 9, 22. 2012.

262. The 3C study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. Neuroepidemiology 22[6], 316-325. 2003.

263. Tikkanen, P., Nykanen, I., Lonnroos, E., Sipila, S., Sulkava, R., and Hartikainen, S. Physical activity at age of 20-64 years and mobility and muscle strength in old age: a community-based study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 67[8], 905-910. 2012.

264. Tomata, Y., Watanabe, T., Sugawara, Y., Chou, W. T., Kakizaki, M., and Tsuji, I. Dietary patterns and incident functional disability in elderly Japanese: the Ohsaki Cohort 2006 study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 69[7], 843-851. 2014.

265. Tuomilehto, J., Lindstrom, J., Eriksson, J. G., Valle, T. T., Hamalainen, H., Ilanne-Parikka, P., Keinanen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Louheranta, A., Rastas, M., Salminen, V., and Uusitupa, M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N.Engl.J.Med. 344[18], 1343-1350. 3-5-2001.

266. Usen, Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle. Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006). Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectifs et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). 2007. Institut de veille sanitaire, Université Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers.

267. van Dam, R. M., Li, T., Spiegelman, D., Franco, O. H., and Hu, F. B. Combined impact of lifestyle factors on mortality: prospective cohort study in US women. BMJ 337, a1440. 2008.

268. van den Brandt, P. A. The impact of a Mediterranean diet and healthy lifestyle on premature mortality in men and women. Am.J.Clin.Nutr. 94[3], 913-920. 2011.

269. van Oostrom, S. H., Smit, H. A., Wendel-Vos, G. C., Visser, M., Verschuren, W. M., and Picavet, H. S. Adopting an active lifestyle during adulthood and health-related quality of life: the Doetinchem Cohort Study. Am.J.Public Health 102[11], e62-e68. 2012.

270. Van Oyen, H., Berger, N., Nusselder, W., Charafeddine, R., Jagger, C., Cambois, E., Robine, J. M., and Demarest, S. The effect of smoking on the duration of life with and without disability, Belgium 1997-2011. BMC.Public Health 14, 723. 2014.

271. van Wijk, C. M. and Kolk, A. M. Sex differences in physical symptoms: the contribution of symptom perception theory. Soc.Sci.Med. 45[2], 231-246. 1997.

272. Velten, J., Lavallee, K. L., Scholten, S., Meyer, A. H., Zhang, X. C., Schneider, S., and Margraf, J. Lifestyle choices and mental health: a representative population survey. BMC.Psychol. 2[1], 58. 2014.

273. Verbrugge, L. M. The twain meet: empirical explanations of sex differences in health and mortality. J.Health Soc.Behav. 30[3], 282-304. 1989.

274. Verbrugge, L. M. and Jette, A. M. The disablement process. Soc.Sci.Med. 38[1], 1-14. 1994.

275. Vercambre, M. N., Boutron-Ruault, M. C., Ritchie, K., Clavel-Chapelon, F., and Berr, C. Long-term association of food and nutrient intakes with cognitive and functional decline: a 13-year follow-up study of elderly French women. Br.J.Nutr. 102[3], 419-427. 2009.

276. Visser, M., Goodpaster, B. H., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Nevitt, M., Rubin, S. M., Simonsick, E. M., and Harris, T. B. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 60[3], 324-333. 2005.

277. Vita, A. J., Terry, R. B., Hubert, H. B., and Fries, J. F. Aging, health risks, and cumulative disability. N.Engl.J.Med. 338[15], 1035-1041. 9-4-1998.

278. Vrdoljak, D., Markovic, B. B., Puljak, L., Lalic, D. I., Kranjcevic, K., and Vucak, J. Lifestyle intervention in general practice for physical activity, smoking, alcohol consumption and diet in elderly: a randomized controlled trial. Arch.Gerontol.Geriatr. 58[1], 160-169. 2014.

279. Walter, S., Kunst, A., Mackenbach, J., Hofman, A., and Tiemeier, H. Mortality and disability: the effect of overweight and obesity. Int.J.Obes.(Lond) 33[12], 1410-1418. 2009.

280. Wang, L., van Belle G., Kukull, W. B., and Larson, E. B. Predictors of functional change: a longitudinal study of nondemented people aged 65 and older. J.Am.Geriatr.Soc. 50[9], 1525-1534. 2002.

281. Wang, S. Y., Shamliyan, T. A., Talley, K. M., Ramakrishnan, R., and Kane, R. L. Not just specific diseases: systematic review of the association of geriatric syndromes with hospitalization or nursing home admission. Arch.Gerontol.Geriatr. 57[1], 16-26. 2013.

282. Wang, X., Ouyang, Y., Liu, J., Zhu, M., Zhao, G., Bao, W., and Hu, F. B. Fruit and vegetable consumption and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. BMJ 349, g4490. 2014.

283. White, D. K., Neogi, T., Nevitt, M. C., Peloquin, C. E., Zhu, Y., Boudreau, R. M., Cauley, J. A., Ferrucci, L., Harris, T. B., Satterfield, S. M., Simonsick, E. M., Strotmeyer, E. S., and Zhang, Y. Trajectories of gait speed predict mortality in well-functioning older adults: the Health, Aging and Body Composition study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 68[4], 456-464. 2013.

284. WHO. International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps. 1980.

285. WHO. ICF: International Classification of Functionning, Disability and Health. 2001.

286. WHO. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organ Tech.Rep.Ser. 916, i-149, backcover. 2003.

287. Williams, E. D., Eastwood, S. V., Tillin, T., Hughes, A. D., and Chaturvedi, N. The effects of weight and physical activity change over 20 years on later-life objective and self-reported disability. Int.J.Epidemiol. 43[3], 856-865. 2014.

288. Wilson, R. S., Beckett, L. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., and Bennett, D. A. Terminal decline in cognitive function. Neurology 60[11], 1782-1787. 10-6-2003.

289. Wong, E., Stevenson, C., Backholer, K., Woodward, M., Shaw, J. E., and Peeters, A. Predicting the risk of physical disability in old age using modifiable mid-life risk factors. J.Epidemiol.Community Health 69[1], 70-76. 2015.

290. Wray, L. A. and Blaum, C. S. Explaining the role of sex on disability: a population-based study. Gerontologist 41[4], 499-510. 2001.

291. Xue, Q. L., Beamer, B. A., Chaves, P. H., Guralnik, J. M., and Fried, L. P. Heterogeneity in rate of decline in grip, hip, and knee strength and the risk of all-cause mortality: the Women's Health and Aging Study II. J.Am.Geriatr.Soc. 58[11], 2076-2084. 2010.

Annexes

Annexe A. Echelles de dépendance

A.1. Echelles de dépendance utilisées dans 3C

Echelle de Rosow et Breslau (mobilité)

Questions: Lesquelles des tâches suivantes pouvez-vous faire sans aide ?	Score
Gros travail domestique (changer la tapisserie, laver les murs…)	
Oui	0
Non	1
Marcher entre 500 m et 1 km	
Oui	0
Non	1
Monter et descendre un escalier de deux étages	
Oui	0
Non	1

Echelle de Katz (ADL)

Questions	Score
Toilette (lavabo, bain ou douche)	
Besoin d'aucune aide	0
Besoin d'aide pour une seule partie du corps (dos, jambes ou pieds)	0
Besoin d'aide pour la toilette de plusieurs parties du corps, ou toilette impossible	1
Habillage (prend ses vêtements dans l'armoire ou les tiroirs, sous-vêtements et vêtements d'extérieur compris ; utilise boutons et fermeture éclair)	
Besoin d'aucune aide	0
Besoin d'une aide uniquement pour lacer ses chaussures, boutonner, fermer une fermeture éclair	0
Besoin d'aide pour prendre ses vêtements ou s'habiller, ou reste partiellement ou complètement déshabillé(e)	1
Aller aux W-C (pour uriner ou déféquer, s'essuyer et se rhabiller)	
Besoin d'aucune aide (aide possible pour se rendre aux W-C : canne, fauteuil roulant…)	0
Besoin d'une aide	1
Ne va pas aux W-C	1
Locomotion	
Besoin d'aucune aide pour entrer et sortir du lit, s'assoir ou se lever d'une chaise (peut utiliser un support comme une canne ou un déambulateur)	0
Besoin d'une aide	1
Ne quitte pas le lit	1
Alimentation	
Besoin d'aucune aide	0
Besoin d'aide pour couper la viande ou beurrer le pain	0
Besoin d'aide complète ou alimentation artificielle	1

Echelle de Lawton-Brody (IADL)

Questions	Score
Capacité à utiliser le téléphone	
Je n'ai pas le téléphone	0
Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros,…	0
Je compose un petit nombre de numéros bien connus	0
Je réponds au téléphone mais n'appelle pas	0
Je suis incapable d'utiliser le téléphone	1
Faire les courses	
Je fais toutes mes courses de façon indépendante	0
Je fais seulement les petits achats tout(e) seul(e)	1
J'ai besoin d'être accompagné(e), quelle que soit la course	1
Je suis totalement incapable de faire les courses	1
Moyen de transport	
Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture)	0
Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus	0
Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e)	0
Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e)	1
Je ne me déplace pas du tout	1
Responsabilité pour la prise de médicaments	
Je ne prends jamais de médicaments	0
Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire	0
Je peux les prendre de moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance	1
Je suis incapable de les prendre de moi-même	1
Capacité à gérer son budget	
Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures…)	0
Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (pour planifier les grosses dépenses)	0
Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour	1
Pour les femmes seulement	
Préparation des repas	
Je prévois, prépare et sers des repas de façon indépendante	0
Je les prépare si on me fournit les ingrédients	1
Je suis capable de réchauffer des plats déjà préparés	1
J'ai besoin qu'on me prépare et serve les repas	1
Entretien de la maison	
J'entretiens la maison seul(e) ou avec une aide occasionnelle, par exemple pour les gros travaux	0
Je ne fais que les petits travaux d'entretien quotidiens (vaisselle, lit, petit bricolage…)	0
Je fais les petits travaux, mais sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant	0
J'ai besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien de la maison	0
Je ne peux pas participer du tout à l'entretien de la maison	1
Lessive	
Je fais toute ma lessive personnelle ou la porte moi-même au pressing	0
Je lave les petites affaires	0
Toute la lessive doit être faite par d'autres	1

A.2. Echelles de dépendance utilisées dans Whitehall II

Echelle pour la mobilité

Questions: Avez-vous des difficultés à effectuer ces activités à cause de votre santé ?	Score
B. Marcher la moitié d'un mile (environ 800 m)	
Oui, beaucoup de difficulté	1
Oui, un peu de difficulté	1
Non, aucune difficulté	0
C. Monter un escalier	
Oui, beaucoup de difficulté	1
Oui, un peu de difficulté	1
Non, aucune difficulté	0

Echelle pour les ADL

Questions: Avez-vous des difficultés à effectuer ces activités à cause de votre santé ?	Score
Se laver et s'habiller seul	
Oui, beaucoup de difficulté	1
Oui, un peu de difficulté	0
Non, aucune difficulté	0
Manger (comme couper la viande)	
Oui	1
Non	0
Entrer ou sortir du lit	
Oui	1
Non	0
Utiliser les toilettes	
Oui	1
Non	0

Echelle pour les IADL

Questions : Avez-vous des difficultés à effectuer ces activités à cause de votre santé ?	Score
Préparer un repas chaud	
Oui	1
Non	0
Faire les courses	
Oui	1
Non	0
Téléphoner	
Oui	1
Non	0
Gérer la prise de médicaments	
Oui	1
Non	0
Entretenir la maison ou le jardin	
Oui	1
Non	0
Gérer un budget (comme payer les factures et gérer un cahier de comptes)	
Oui	1
Non	0

Annexe B. Résultats complémentaires pour l'association entre le déclin des performances physiques et le risque de dépendance – 3C

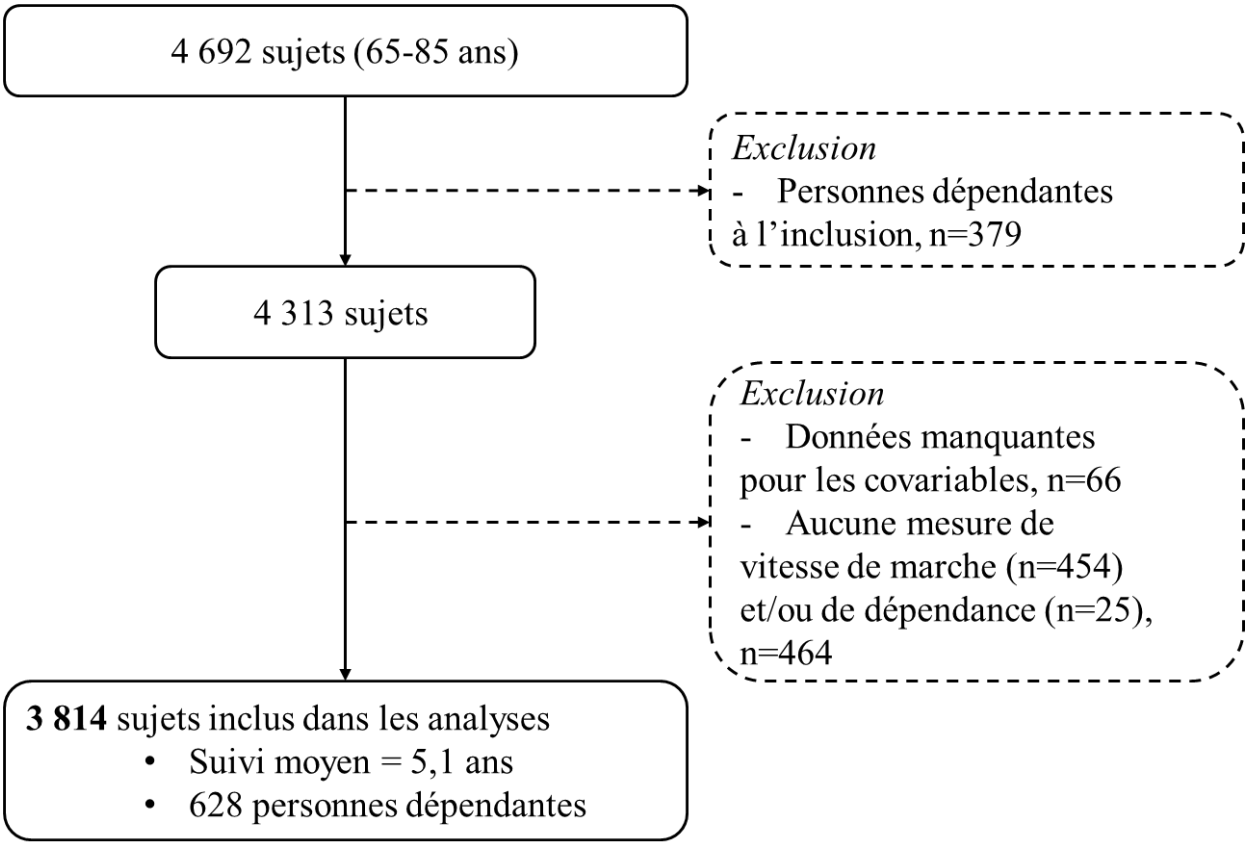


Figure 25. Etapes de la constitution de l'échantillon

Tableau 19. Caractéristiques des participants à l'inclusion et leur association avec la vitesse de marche à l'inclusion

Caractéristiques			N (%)[a]	Vitesse de marche (cm/s) (ET)	Coefficient[b]
N (%)			3 532	154,2 (30,3)	
Age	<70		799 (22,6)	166,8 (29,7)	Réf.
	[70 – 74[		1 005 (28,5)	157,1 (28,5)	-9,7***
	[74 – 78[		917 (26,0)	150,5 (29,6)	-15,9***
	≥ 78		811 (23,0)	142,3 (28,7)	-24,2***
Sexe	Hommes		1 376 (39,0)	168,6 (30,0)	23,4***
	Femmes		2 156 (61,0)	144,9 (26,8)	Réf.
Statut marital	Marié		2 125 (60,2)	158,6 (30,1)	Réf.
	Divorcé, séparé ou veuf		1 113 (31,5)	146,7 (29,1)	-1,3
	Célibataire		294 (8,3)	150,4 (30,9)	1,0
Education	Aucune étude ou CEP		1 184 (33,5)	145,9 (28,4)	Réf.
	CAP, BEP ou BEPC		1 159 (32,8)	152,6 (29,7)	5,9***
	Baccalauréat ou études supérieures		1 189 (33,7)	163,9 (30,1)	14,2***
Nombre de comportements de santé défavorables[c]	0		217 (6,4)	161,4 (28,2)	Réf.
	1		896 (26,2)	158,5 (29,4)	-3,2
	2		1 457 (42,7)	152,4 (31,0)	-9,7***
	3 ou 4		845 (24,7)	150,9 (29,9)	-12,2***
IMC (kg/m²)	Normal		1 678 (47,5)	157,4 (30,5)	Réf.
	Surpoids		1 383 (39,2)	154,1 (29,6)	-7,5***
	Obèse		471 (13,3)	142,8 (28,9)	-17,7***
Taille (cm)	Hommes	Femmes			
	<165	<153	859 (24,3)	148,6 (30,8)	Réf.
	[165 ; 170[	[153 ; 157[	842 (23,8)	150,9 (28,7)	1,6
	[170 ; 174[	[157 ; 161[	894 (25,3)	156,1 (30,0)	5,8***
	≥174	≥161	937 (26,5)	160,4 (30,4)	8,8***
Score MMSE	< 27		840 (23,8)	147,3 (31,0)	Réf.
	[27 ; 28[		613 (17,4)	152,1 (27,2)	2,7
	≥ 28		2 079 (58,9)	157,6 (30,4)	8,1***
Symptômes dépressifs	Oui		767 (21,7)	143,0 (28,2)	-9,0***
	Non		2 765 (78,3)	157,3 (30,2)	Réf.
Médicaments psychotropes	Oui		848 (24,0)	143,9 (28,5)	-7,9***
	Non		2 684 (76,0)	157,4 (30,2)	Réf.

Tableau 19. (suite)

Caractéristiques		N (%)[a]	Vitesse de marche (cm/s) (ET)	Coefficient[b]
Fractures	Oui	232 (6,6)	146,4 (29,7)	-2,5*
	Non	3 300 (93,4)	154,7 (30,3)	Réf.
Chutes	Oui	204 (5,8)	140,3 (28,3)	-8,4***
	Non	3 328 (94,2)	155,0 (30,3)	Réf.
Diabète	Oui	263 (7,4)	151,9 (31,4)	-6,2***
	Non	3 269 (92,6)	154,4 (30,3)	Réf.
Maladie de Parkinson	Oui	33 (0,9)	148,8 (28,1)	-7,6
	Non	3 499 (99,1)	154,2 (30,4)	Réf.
Problèmes de vision	Oui	180 (5,1)	143,4 (29,8)	-4,5*
	Non	3 352 (94,9)	154,8 (30,3)	Réf.
Problèmes d'audition	Oui	290 (8,2)	151,4 (28,0)	-3,3*
	Non	3 242 (91,8)	154,4 (30,5)	Réf.
Dyspnée	Oui	458 (13,0)	140,3 (28,0)	-11,7***
	Non	3 074 (87,0)	156,2 (30,1)	Réf.
Prise d'AINS pour douleurs articulaires	Oui	510 (14,4)	143,9 (30,1)	-8,4***
	Non	3 022 (85,6)	155,9 (30,0)	Réf.
Prothèse de hanche ou de genou pour arthrose	Oui	159 (4,5)	142,8 (27,7)	-9,6***
	Non	3 373 (95,5)	154,7 (30,4)	Réf.
AVC	Oui	144 (4,1)	147,8 (30,8)	-8,9***
	Non	3 387 (95,9)	154,5 (30,3)	Réf.
Maladie coronarienne ou artérite des membres inférieurs	Oui	437 (12,4)	150,1 (31,0)	-8,0***
	Non	3 095 (87,6)	154,7 (30,2)	Réf.
Hypertension	Oui	2 796 (79,2)	153,0 (30,5)	-6,1***
	Non	736 (20,8)	158,5 (29,2)	Réf.
Hypercholestérolémie	Oui	1 196 (33,9)	152,1 (28,7)	-2,2*
	Non	2 336 (66,1)	155,2 (31,1)	Réf.
Dépendance à la fin du suivi	Oui	575 (16,3)	148,8 (30,1)	-4,4***
	Non	2 957 (83,7)	155,2 (30,3)	Réf.

* P<0,05 ; ** P<0,01 ; *** P<0,001

[a] Participants ayant une mesure de la vitesse de marche à l'inclusion.

[b] Coefficients de régression d'une régression linéaire de la vitesse de marche sur les covariables, ajustée sur l'âge et le sexe.

[c] Le score de comportements de santé défavorables était manquant pour 144 (4%) sujets. Nous avons inclus une catégorie « données manquantes » plutôt que d'exclure ces sujets.

Tableau 20. Tableau croisé des quartiles (par sexe) de l'intercept (représentant la vitesse de marche à l'inclusion) et du déclin (représentant le déclin de la vitesse de marche) de la vitesse de marche prédits par un modèle linéaire mixte non ajusté

	Quartiles du déclin prédit (cm/s par an)		Quartiles de l'intercept prédit (cm/s)			
			Vitesse de marche plus lente			***Vitesse de marche plus rapide***
	Hommes	**Femmes**	**Hommes** <150,9 **Femmes** <131,8	[150,9 ; 164,1] [131,8 ; 146,6]	[164,1 ; 182,9] [146,6 ; 189,0]	≥182,9 ≥159,0
Plus petit déclin	≥-1,55	≥-1,41	N=404 (10,6%)	N=149 (3,9%)	N=159 (4,2%)	N=200 (5,2%)
	[-1,75 ; -1,55[	[-1,63 ; -1,41[	N=341 (8,9%)	N=422 (11,1%)	N=141 (3,7%)	N=96 (2,5%)
	[-2,05 ; -1,75[	[-1,86 ; -1,63[	N=115 (3,0%)	N=198 (5,2%)	N=447 (11,7%)	N=188 (4,9%)
Plus grand déclin	<-2,05	<-1,86	N=103 (2,7%)	N=175 (4,6%)	N=207 (5,4%)	N=469 (12,3%)

La vitesse de marche à l'inclusion est estimée par la somme de l'intercept fixe et de l'intercept aléatoire (*best linear unbiased prediction (BLUP)* prédits par le modèle mixte) ; les pentes individuelles de vitesse de marche sont estimées de la même façon (somme de la pente fixe et aléatoire).

Tableau 21. Modèle linéaire mixte du déclin de vitesse de marche selon le statut de dépendance à la fin du suivi

Caractéristiques	Coefficient (IC à 95%)	P
Intercept[a]	139,82 (138,53, 141,11)	<0,001
Age (centré à 75 ans)	-1,04 (-1,22, -0,87)	<0,001
Sexe (hommes *vs.* femmes)	21,48 (19,79, 23,16)	<0,001
Dépendance (dépendant *vs.* non dépendant)	-7,02 (-9,27, -4,77)	<0,001
Temps	-2,01 (-2,16, -1,87)	<0,001
Temps × Sexe	-0,28 (-0,51, -0,06)	0,01
Temps × Statut de dépendance	-0,40 (-0,75, -0,05)	0,02

[a] L'intercept correspond à la vitesse de marche moyenne (cm/s) à la fin du suivi pour les femmes non dépendantes et âgées de 75 ans.

Tableau 22. Modèle conjoint entre la vitesse de marche à l'inclusion et le risque de dépendance

Caractéristiques		
Sous-modèle linéaire	**Coefficient (IC à 95%)**	**P**
Intercept[a]	160,33 (158,48, 162,18)	<0,001
Age (centré à 65 ans)	-1,89 (-2,07, -1,71)	<0,001
Sexe (hommes *vs.* femmes)	23,43 (21,71, 25,16)	<0,001
Temps	-1,37 (-1,60, -1,13)	<0,001
Temps × Age	-0,06 (-0,09, -0,03)	<0,001
Temps × Sexe	-0,29 (-0,52, -0,07)	0,009
Sous-modèle de survie	**RR (IC à 95%)**	**P**
Age (centré à 65 ans)	1,16 (1,13, 1,18)	<0,001
Sexe (hommes *vs.* femmes)	0,73 (0,61, 0,86)	<0,001
Vitesse de marche à l'inclusion[b]	1,73 (1,57, 1,90)	<0,001

[a] L'intercept correspond à la vitesse de marche à l'inclusion chez des femmes de 65 ans.
[b] Pour la diminution d'un écart-type de l'intercept aléatoire (-22,3 cm/s).

Tableau 23. Incidence de la dépendance en relation avec la vitesse de marche à l'inclusion et le déclin de la vitesse de marche au cours du temps : prise en compte du statut marital en dépendant du temps

	Vitesse de marche à l'inclusion[a]			Déclin de la vitesse de marche[b]		
Modèles	**RR (IC à 95%)**	**P**	**PV[c]**	**RR (IC à 95%)**	**P**	**PV[c]**
Modèle 1 + caractéristiques socio-démographiques[d]	1,89 (1,71, 2,09)	<0,001	-11,8	1,50 (1,19, 1,89)	<0,001	-25,7
Modèle complètement ajusté[e]	1,52 (1,37, 1,69)	<0,001	26,3	1,04 (0,83, 1,32)	0,72	87,0

[a] Pour la diminution d'un écart-type de l'intercept aléatoire (-22,3 cm/s).

[b] Pour la diminution d'un écart-type de la pente aléatoire (-1,27 cm/s par an).

[c] Pourcentage de variation = $100\times(logRR_{\text{Modèle 1}} - logRR_{\text{Modèle } i})/logRR_{\text{Modèle 1}}$.

[d] Ajusté sur le sexe (référence, femmes), l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans) ainsi que le statut marital en dépendant du temps et l'éducation à l'inclusion.

[e] Toutes les covariables sont incluses dans le modèle (voir Tableau 5 pour la description des covariables ; le statut marital est considéré en dépendant du temps).

Tableau 24. Caractéristiques des participants dépendants une seule fois au cours du suivi ou au moins deux fois

Caractéristiques	Total	Dépendant au moins deux fois	Dépendant une seule fois	P
Covariables à l'inclusion				
N (%)	628	450 (71,7)	178 (28,3)	
Age (années)	73,0 (4,0)	73,1 (4,0)	72,8 (4,0)	0,36
Hommes	201 (32,0)	139 (30,9)	62 (34,8)	0,34
Statut marital				
Marié	390 (62,1)	273 (60,7)	117 (65,7)	
Divorcé, séparé ou veuf	202 (32,2)	148 (32,9)	54 (30,3)	
Célibataire	36 (5,7)	29 (6,4)	7 (3,9)	0,34
Education				
Aucune étude ou certificat d'études primaires	217 (34,6)	157 (34,9)	60 (33,7)	
CAP, BEP ou BEPC	209 (33,3)	150 (33,3)	59 (33,1)	
Baccalauréat ou études supérieures	202 (32,2)	143 (31,8)	59 (33,1)	0,72
Vitesse de marche (cm/s)	148,8 (30,1)	146,9 (30,0)	153,8 (29,9)	0,01

Tableau 25. Incidence de la dépendance en relation avec la vitesse de marche à l'inclusion et le déclin de la vitesse de marche au cours du temps : exclusion des 178 participants devenus non-dépendants après avoir été dépendants et restés non-dépendants jusqu'à la fin du suivi

	Vitesse de marche à l'inclusion[a]			Déclin de la vitesse de marche[b]		
Modèles	**RR (IC à 95%)**	**P**	**PV[c]**	**RR (IC à 95%)**	**P**	**PV[c]**
Modèle 1[d]	1,99 (1,77, 2,24)	<0,001	--	1,52 (1,16, 2,01)	0,003	--
Modèle complètement ajusté[e]	1,72 (1,52, 1,95)	<0,001	21,1	1,09 (0,82, 1,43)	0,56	80,5

Ces analyses concernent 3636 participants (femmes, n=2205, 60,6%), dont 450 (femmes, n=311, 69,1%) ont développé une dépendance au cours du suivi.

[a] Pour la diminution d'un écart-type de l'intercept aléatoire (-22,3 cm/s).

[b] Pour la diminution d'un écart-type de la pente aléatoire (-1,27 cm/s par an).

[c] Pourcentage de variation = $100\times(logRR_{\text{Modèle 1}} - logRR_{\text{Modèle } i})/logRR_{\text{Modèle 1}}$.

[d] Ajusté sur le sexe (référence, femmes) et l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans).

[e] Toutes les covariables sont incluses dans le modèle (voir Tableau 5 pour la description des covariables).

Tableau 26. Incidence de la dépendance en relation avec la vitesse de marche à l'inclusion et le déclin de la vitesse de marche au cours du temps : exclusion des participants ayant une comorbidité entrainant des problèmes moteurs

	Vitesse de marche à l'inclusion[a]			Déclin de la vitesse de marche[b]		
Modèles	**RR (IC à 95%)**	**P**	**PV[c]**	**RR (IC à 95%)**	**P**	**PV[c]**
Modèle 1[d]	1,81 (1,64, 2,01)	<0,001	--	1,44 (1,13, 1,85)	0,004	--
Modèle complètement ajusté[e]	1,55 (1,38, 1,73)	<0,001	26,4	1,06 (0,82, 1,37)	0,67	84,5

Ces analyses concernent 3 732 participants (femmes, n=2 278, 61,0%), dont 588 (femmes, n=405, 68,9%) ont développé une dépendance au cours du suivi.

[a] Pour la diminution d'un écart-type de l'intercept aléatoire (-22,3 cm/s).

[b] Pour la diminution d'un écart-type de la pente aléatoire (-1,27 cm/s par an).

[c] Pourcentage de variation = $100\times(logRR_{\text{Modèle 1}} - logRR_{\text{Modèle } i})/logRR_{\text{Modèle 1}}$.

[d] Ajusté sur le sexe (référence, femmes) et l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans).

[e] Toutes les covariables sont incluses dans le modèle, excepté la maladie de Parkinson puisque tous les sujets ayant cette maladie ont été exclus (voir Tableau 5 pour la description des covariables).

Annexe C. Résultats complémentaires pour l'association entre les comportements de santé et le risque de dépendance – 3C

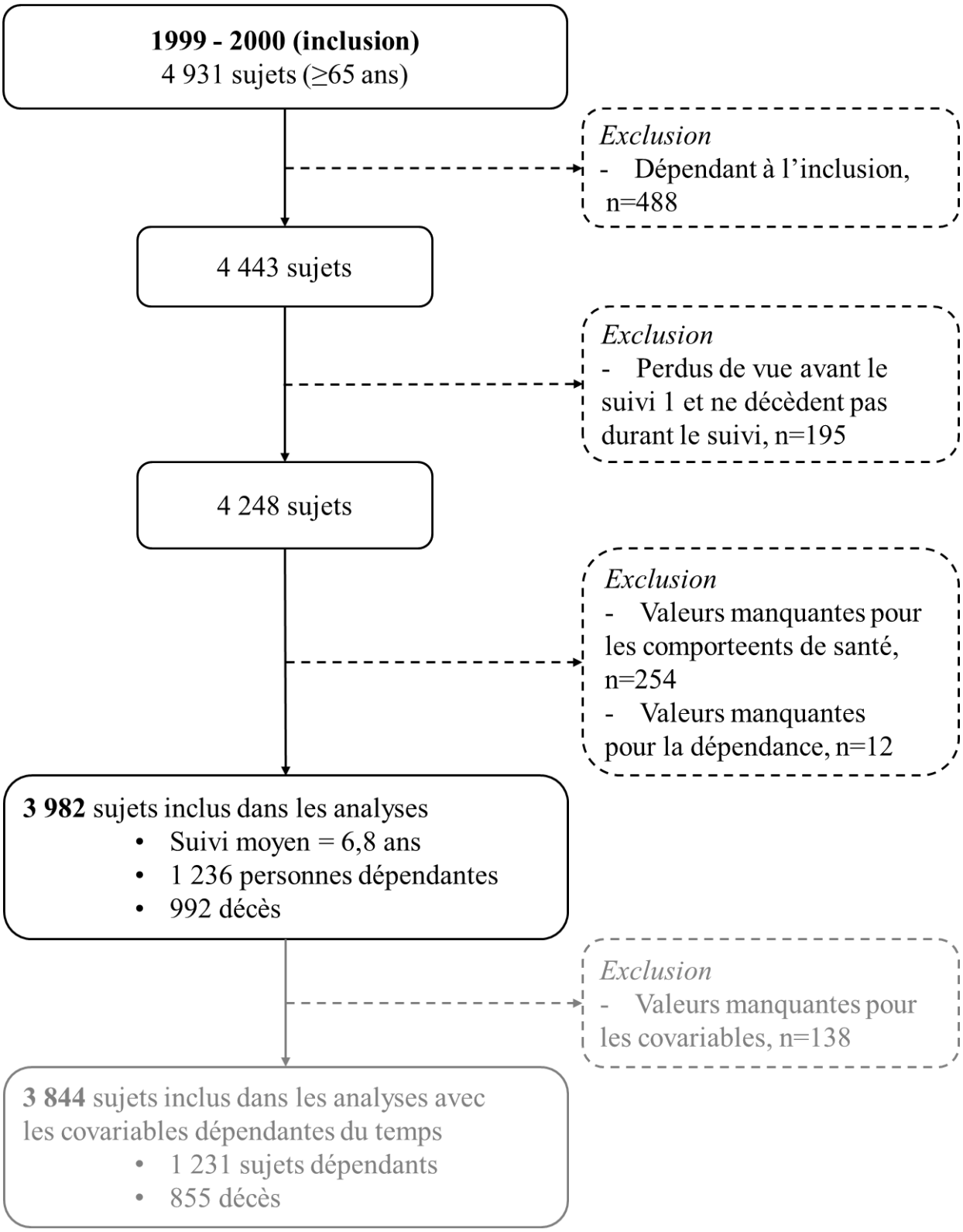


Figure 26. Etapes de la constitution de l'échantillon

Tableau 27. Associations entre les comportements de santé défavorables binaires à l'inclusion

Comportements de santé défavorables	Niveau d'activité physique à risque	Consommation de fruits et légumes à risque	Statut tabagique à risque
Consommation de fruits et légumes à risque	1,48 (1,28, 1,73)	1,00	
Statut tabagique à risque	1,24 (0,99, 1,56)	1,23 (0,99, 1,52)	1,00
Consommation d'alcool à risque	1,20 (1,03, 1,40)	1,18 (1,02, 1,35)	1,49 (1,23, 1,81)

Tableau 28. Caractéristiques des participants selon le nombre de comportements de santé défavorables

Caractéristiques	Nombre de comportements de santé défavorables				Coeffi-cient[a]
	0	1	2	3	
Covariables à l'inclusion					
N (%)	355 (8,9)	1 378 (34,6)	1 961 (49,2)	288 (7,2)	
Age, (années)	73,0 (4,7)	73,5 (5,1)	74,4 (5,3)	73,4 (5,2)	0,43***
Hommes	110 (31,0)	479 (34,8)	785 (40,0)	198 (68,8)	0,22***
Statut marital					
Marié	211 (59,4)	841 (61,0)	1 120 (57,1)	186 (64,6)	Réf.
Divorcé, séparé ou veuf	111 (31,3)	425 (30,8)	672 (34,3)	86 (29,9)	0,10***
Célibataire	33 (9,3)	112 (8,1)	169 (8,6)	16 (5,6)	0,05
Education					
Aucune étude ou certificat d'études primaires	96 (27,0)	421 (30,6)	755 (38,5)	96 (33,3)	Réf.
CAP, BEP ou BEPC	114 (32,1)	470 (34,1)	599 (30,5)	94 (32,6)	-0,09**
Baccalauréat ou études supérieures	145 (40,8)	487 (35,3)	607 (31,0)	98 (34,0)	-0,15***
Activité physique					
Élevée	355 (100)	553 (40,1)	73 (3,7)	0 (0)	Réf.
Intermédiaire	0 (0)	580 (42,1)	1 275 (65,0)	181 (62,8)	1,10***
Faible	0 (0)	245 (17,8)	613 (31,3)	107 (37,2)	1,15***
Consommation de fruits et légumes					
Au moins une fois par jour	355 (100)	863 (62,6)	99 (5,0)	0 (0)	Réf.
Quatre à six fois par semaine	0 (0)	323 (23,4)	1 048 (53,4)	125 (43,4)	1,05***
Moins de quatre fois par semaine	0 (0)	192 (13,9)	814 (41,5)	163 (56,6)	1,16***
Statut tabagique					
Non-fumeurs	249 (70,1)	961 (69,7)	1 218 (62,1)	0 (0)	Réf.
Anciens fumeurs de longue date	106 (29,9)	379 (27,5)	571 (29,1)	0 (0)	-0,01
Anciens fumeurs récents	0 (0)	26 (1,9)	101 (5,2)	157 (54,5)	1,03***
Fumeurs actuels	0 (0)	12 (0,9)	71 (3,6)	131 (45,5)	1,14***
Consommation d'alcool					
Non-buveurs	64 (18,0)	262 (19,0)	370 (18,9)	30 (10,4)	0,05
Ancien buveurs	5 (1,4)	17 (1,2)	59 (3,0)	6 (2,1)	0,26**
Buveurs modérés	246 (69,3)	908 (65,9)	1 224 (62,4)	160 (55,6)	Réf.
Gros buveurs	40 (11,3)	191 (13,9)	308 (15,7)	92 (31,9)	0,15***

Tableau 28. (suite)

Caractéristiques	Nombre de comportements de santé défavorables				Coeffi-cient[a]
	0	1	2	3	
Covariables dépendantes du temps					
N (%)	343 (8,9)	1 338 (34,8)	1 887 (49,1)	276 (7,2)	
IMC (kg/m²)[b]	24,8 (3,4)	25,5 (3,8)	26,0 (4,1)	26,3 (3,8)	0,06***
Score MMSE[b]	27,4 (2,0)	27,3 (1,9)	27,0 (2,1)	27,0 (2,0)	-0,05***
Symptômes dépressifs[c]	118 (34,4)	403 (30,1)	714 (37,8)	102 (37,0)	0,14***
Médicaments psychotropes[c]	134 (39,1)	498 (37,2)	825 (43,7)	117 (42,4)	0,12***
Fractures[c]	62 (18,1)	203 (15,2)	283 (15,0)	33 (12,0)	-0,01
Chutes[c]	110 (32,1)	401 (30,0)	578 (30,6)	86 (31,2)	0,04
Diabète[c]	37 (10,8)	152 (11,4)	268 (14,2)	49 (17,8)	0,09*
Maladie de Parkinson[c]	4 (1,2)	26 (1,9)	44 (2,3)	3 (1,1)	0,03
Problèmes de vision[c]	51 (14,9)	236 (17,6)	335 (17,8)	46 (16,7)	0,05
Problèmes d'audition[c]	61 (17,8)	251 (18,8)	418 (22,2)	73 (26,4)	0,08*
Dyspnée[c]	57 (16,6)	257 (19,2)	480 (25,4)	82 (29,7)	0,18***
Prise d'AINS pour douleurs articulaires[c]	69 (20,1)	314 (23,5)	472 (25,0)	52 (18,8)	0,05
Cancers[c]	64 (18,7)	206 (15,4)	267 (14,1)	48 (17,4)	-0,06
Prothèse de hanche ou de genou pour arthrose[c]	39 (11,4)	143 (10,7)	180 (9,5)	19 (6,9)	-0,07
AVC[c]	15 (4,4)	70 (5,2)	129 (6,8)	12 (4,3)	0,04
Maladies coronariennes ou artérites des membres inférieurs[c]	37 (10,8)	226 (16,9)	361 (19,1)	73 (26,4)	0,11***
Hypertension[c]	296 (86,3)	1 157 (86,5)	1 672 (88,6)	244 (88,4)	0,04
Hypercholestérolémie[c]	163 (47,5)	612 (45,7)	850 (45,0)	114 (41,3)	-0,03

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (écart-type), les proportions par leurs effectifs (pourcentage).

* P<0,05 ; ** P<0,01 ; *** P<0,001

[a] Estimation des coefficients de régression par une régression linéaire entre l'augmentation d'un comportement de santé défavorable et les covariables, ajusté sur l'âge et le sexe ; pour les covariables quantitatives, les estimations sont exprimés pour l'augmentation d'un écart-type.

[b] Moyenne de toutes les mesures prises durant le suivi.

[c] Au moins une fois durant le suivi.

Tableau 29. Résultats du modèle *illness-death* pour le risque de dépendance

Caractéristiques	RR (IC à 95%)	P	P
Sexe			
Hommes	1,00 (Réf.)		
Femmes	1,80 (1,54, 2,10)	<0,001	
Education			
Aucune étude ou certificat d'études primaires	1,00 (Réf.)	--	
CAP, BEP ou BEPC	0,90 (0,78, 1,03)	0,12	
Baccalauréat ou études supérieures	0,86 (0,75, 0,99)	0,03	0,03[a]
Nombre de comportements de santé défavorables			
0	1,00 (Réf.)	--	
1	1,35 (1,06, 1,73)	0,02	
2	1,91 (1,50, 2,43)	<0,001	
3	2,53 (1,86, 3,43)	<0,001	<0,001[a]
Chez les hommes :			
Statut marital			
Marié	1,00 (Réf.)	--	
Divorcé, séparé ou veuf	1,15 (0,64, 2,08)	0,65	
Célibataire	3,00 (1,17, 7,72)	0,02	0,10
Chez les femmes :			
Statut marital			
Marié	1,00 (Réf.)	--	
Divorcé, séparé ou veuf	0,71 (0,61, 0,81)	<0,001	
Célibataire	0,46 (0,36, 0,60)	<0,001	<0,001
P global de l'interaction entre statut marital et le sexe			0,003

[a] P de tendance.

Tableau 30. Résultats des associations entre les comportements de santé et le risque de dépendance pour la mobilité

Caractéristiques	N	Dép, n	Modèle 2[a] RR (IC à 95%)	Modèle 2[a] P	Modèle 2[a] P	Modèle 3[a] RR (IC à 95%)	Modèle 3[a] P
Activité physique							
Élevée	636	445	1,00 (Réf.)	--			
Intermédiaire	1 098	794	1,26 (1,12, 1,42)	<0,001			
Faible	501	375	1,39 (1,21, 1,61)	<0,001	<0,001[b]		
Faible ou intermédiaire *vs*. élevée						1,31 (1,17, 1,46)	<0,001
Consommation de fruits et légumes							
Au moins une fois par jour	755	540	1,00 (Réf.)	--			
Quatre à six fois par semaine	869	630	1,18 (1,05, 1,33)	0,006			
Moins de quatre fois par semaine	611	444	1,36 (1,20, 1,55)	<0,001	0,02[b]		
Moins d'une fois par jour *vs*. au moins une fois par jour						1,25 (1,12, 1,39)	<0,001
Statut tabagique							
Non-fumeurs	1 288	984	1,00 (Réf.)	--			
Anciens fumeurs de longue date	638	421	1,10 (0,96, 1,26)	0,17			
Anciens fumeurs récents	175	123	1,28 (1,04, 1,56)	0,02			
Fumeurs actuels	134	86	0,97 (0,77, 1,23)	0,82	0,09		
Fumeurs actuels ou ayant arrêté depuis peu *vs*. non-fumeurs ou ayant arrêté depuis longtemps						1,12 (0,97, 1,30)	0,13
Consommation d'alcool							
Non-buveurs	349	260	0,81 (0,70, 0,94)	0,004			
Ancien buveurs	37	28	1,05 (0,72, 1,54)	0,80			
Buveurs modérés	1 450	1 055	1,00 (Réf.)	--			
Gros buveurs	399	271	1,00 (0,76, 1,31)	0,99	0,03		
Non-buveurs, anciens ou gros buveurs *vs*. buveurs modérés						0,91 (0,82, 1,01)	0,07

Sur les 2 235 participants (53,5% de femmes) inclus dans les analyses, 1 614 (59,8% de femmes) ont développé une dépendance pour la mobilité durant le suivi.

[a] Ajusté sur le sexe, le statut marital, leur interaction, l'éducation et les autres comportements de santé.

[b] P de tendance.

Tableau 31. Résultats des associations entre les comportements de santé et le risque de dépendance pour les ADL ou IADL

Caractéristiques	N	Dép, n	Modèle 2[a] RR (IC à 95%)	Modèle 2[a] P	Modèle 2[a] P	Modèle 3[a] RR (IC à 95%)	Modèle 3[a] P
Activité physique							
Élevée	975	267	1,00 (Réf.)	--			
Intermédiaire	2 010	720	1,40 (1,22, 1,62)	<0,001			
Faible	944	429	1,86 (1,59, 2,17)	<0,001	<0,001[b]		
Faible ou intermédiaire *vs*. élevée						1,56 (1,36, 1,79)	<0,001
Consommation de fruits et légumes							
Au moins une fois par jour	1 300	438	1,00 (Réf.)	--			
Quatre à six fois par semaine	1 477	570	1,20 (1,06, 1,36)	0,004			
Moins de quatre fois par semaine	1 152	408	1,19 (1,04, 1,37)	0,01	0,007[b]		
Moins d'une fois par jour *vs*. au moins une fois par jour						1,19 (1,06, 1,33)	0,003
Statut tabagique							
Non-fumeurs	2 395	935	1,00 (Réf.)	--			
Anciens fumeurs de longue date	1 040	316	1,03 (0,88, 1,19)	0,73			
Anciens fumeurs récents	282	103	1,35 (1,09, 1,67)	0,005			
Fumeurs actuels	212	62	1,07 (0,82, 1,40)	0,61	0,06		
Fumeurs actuels ou ayant arrêté depuis peu *vs*. non-fumeurs ou ayant arrêté depuis longtemps						1,19 (1,01, 1,41)	0,04
Consommation d'alcool							
Non-buveurs	717	274	1,07 (0,93, 1,22)	0,37			
Ancien buveurs	86	34	1,22 (0,86, 1,73)	0,27			
Buveurs modérés	2 503	903	1,00 (Réf.)	--			
Gros buveurs	623	205	0,95 (0,81, 1,11)	0,51	0,47		
Non-buveurs, anciens ou gros buveurs *vs*. buveurs modérés						1,03 (0,91, 1,16)	0,67

Sur les 3 929 participants (60,6% de femmes) inclus dans les analyses, 1 416 (67,7% de femmes) ont développé une dépendance pour les ADL ou IADL durant le suivi.

[a] Ajusté sur le sexe, le statut marital, leur interaction, l'éducation et les autres comportements de santé.

[b] P de tendance.

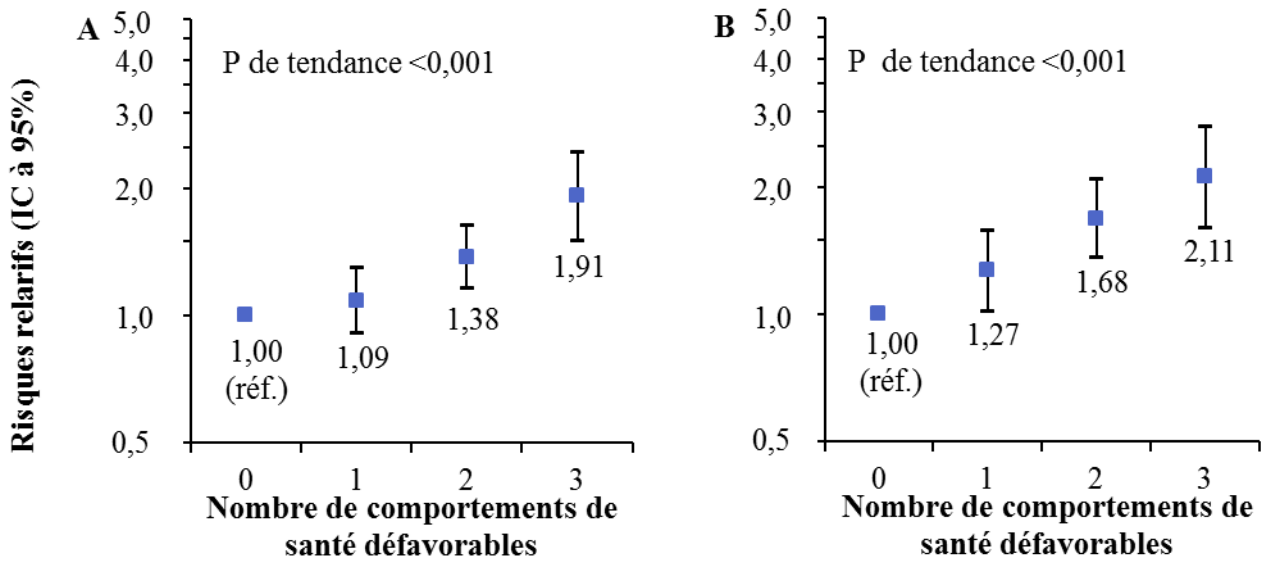


Figure 27. Association entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance pour la mobilité (panel A) et les ADL ou IADL (panel B)

Tableau 32. Résultats des associations entre les comportements de santé et le risque de dépendance chez les hommes et les femmes

Caractéristiques	Hommes (N=1 572)					Femmes (N=2 410)				
	N	Dép, n	RR (IC à 95%)	P	P	N	Dép, n	RR (IC à 95%)	P	P
Activité physique										
Élevée	385	62	1,00 (Réf.)	--		596	146	1,00 (Réf.)	--	
Intermédiaire	788	173	1,56 (1,16, 2,10)	0,003		1 248	457	1,50 (1,24, 1,81)	<0,001	
Faible	399	140	2,14 (1,56, 2,93)	<0,001	<0,001[a]	566	258	2,07 (1,69, 2,53)	<0,001	<0,001[a]
Consommation de fruits et légumes										
Au moins une fois par jour	430	79	1,00 (Réf.)	--		887	291	1,00 (Réf.)	--	
Quatre à six fois par semaine	640	176	1,75 (1,33, 2,29)	<0,001		856	332	1,12 (0,95, 1,31)	0,17	
Moins de quatre fois par semaine	502	120	1,44 (1,07, 1,94)	0,02	0,02[a]	667	238	1,20 (1,00, 1,43)	0,05	0,04[a]
Statut tabagique										
Non-fumeurs	456	111	1,00 (Réf.)	--		1 972	716	1,00 (Réf.)	--	
Anciens fumeurs de longue date	802	180	1,08 (0,85, 1,37)	0,51		254	86	1,05 (0,84, 1,32)	0,65	
Anciens fumeurs récents	192	56	1,65 (1,19, 2,29)	0,003		92	34	1,21 (0,87, 1,69)	0,25	
Fumeurs actuels	122	28	1,25 (0,79, 1,96)	0,34	0,03	92	25	1,23 (0,84, 1,79)	0,28	0,51
Consommation d'alcool										
Non-buveurs	96	19	0,97 (0,61, 1,55)	0,91		630	219	1,03 (0,88, 1,21)	0,72	
Ancien buveurs	31	7	0,94 (0,43, 2,06)	0,88		56	26	1,65 (1,12, 2,43)	0,01	
Buveurs modérés	1 027	251	1,00 (Réf.)	--		1 511	542	1,00 (Réf.)	--	
Gros buveurs	418	98	0,96 (0,76, 1,23)	0,76	0,99	213	74	0,91 (0,72, 1,16)	0,46	0,09

Les analyses sont ajustées sur le statut marital, l'éducation et les autres comportements de santé.

[a] P de tendance.

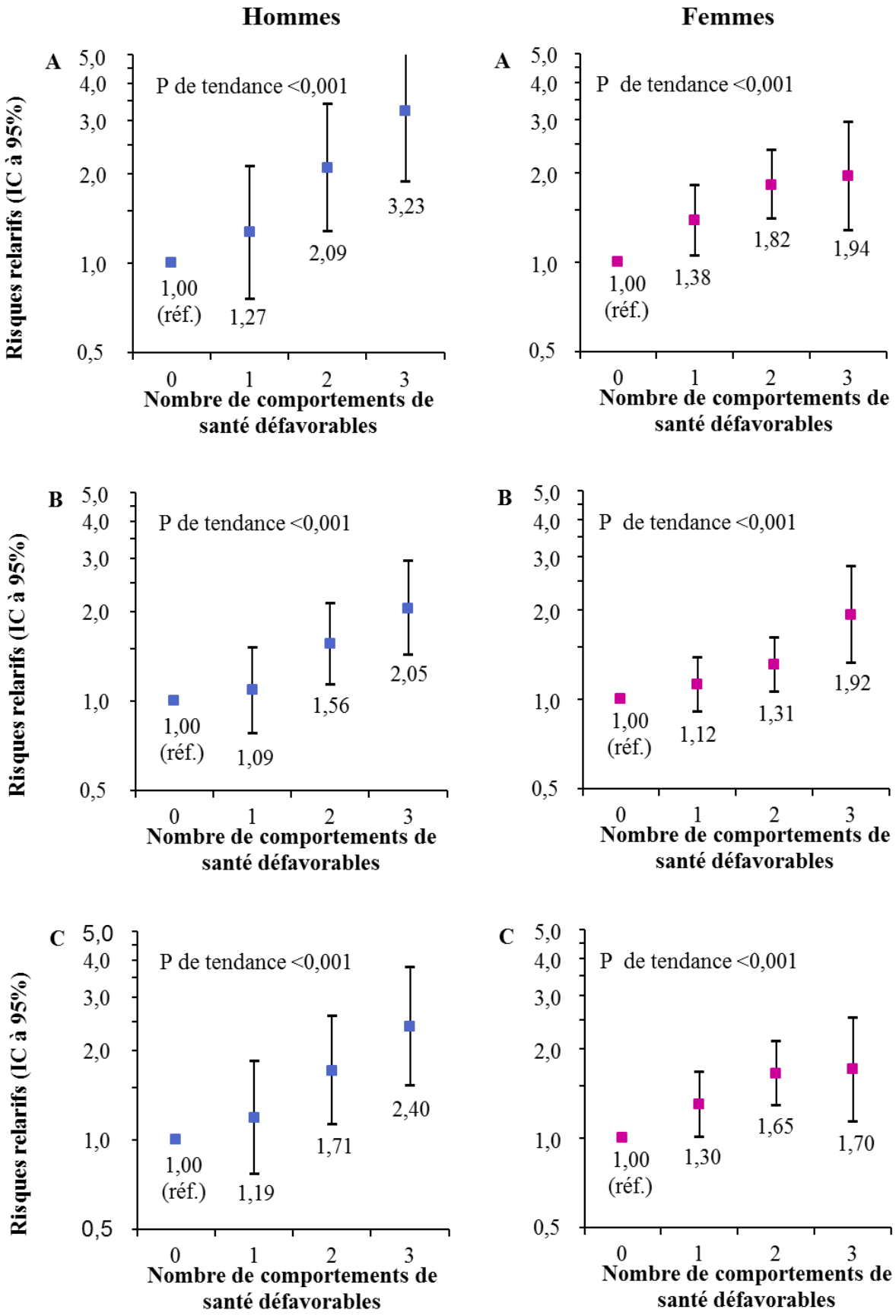


Figure 28. Association entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance définie par l'indicateur hiérarchisé binaire (panel A), la mobilité (panel B) et les ADL ou IADL (panel C) chez les hommes et les femmes

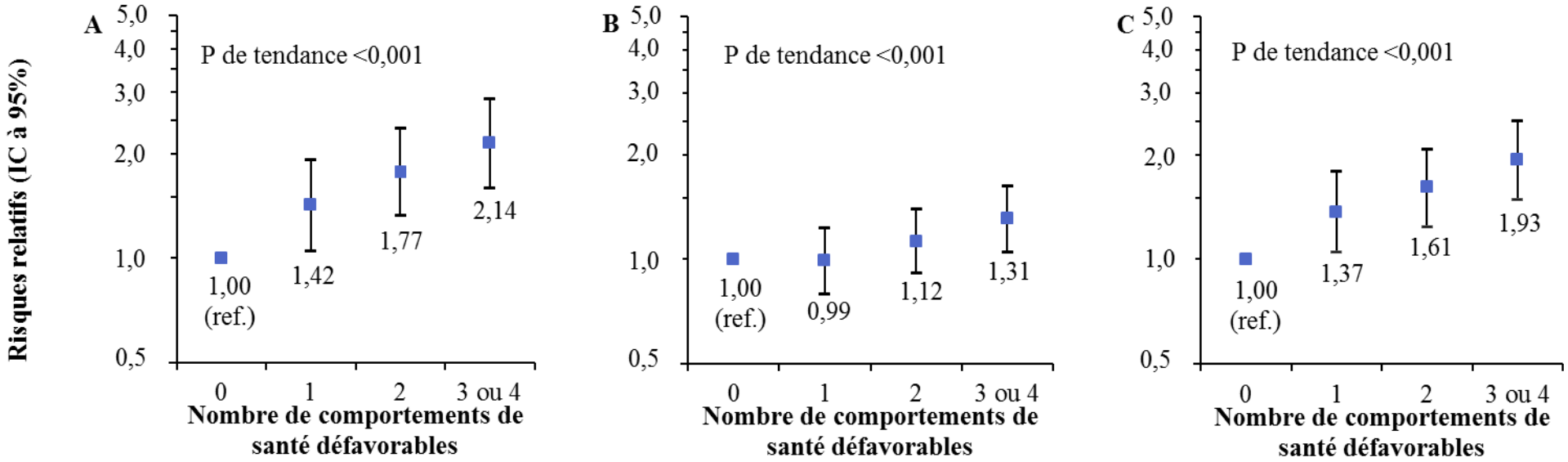


Figure 29. Association entre le nombre de comportements de santé défavorables (en incluant l'alcool) et le risque de dépendance définie par l'indicateur hiérarchisé binaire (panel A), la mobilité (panel B) et les ADL ou IADL (panel C)

Tableau 33. Définition alternative de l'activité physique

Activité physique	N	RR (IC à 95%)	P
A- marcher plus d'une heure par jour, faire de l'exercice plus d'une fois par semaine	981	1,00 (Réf.)	
B- marcher moins d'une heure par jour, faire de l'exercice plus d'une fois par semaine	212	0,95 (0,70, 1,29)	0,76
C- marcher plus d'une heure par jour, faire de l'exercice moins d'une fois par semaine	1 824	1,68 (1,43, 1,97)	<0,001
D- marcher moins d'une heure par jour, faire de l'exercice moins d'une fois par semaine	965	2,16 (1,82, 2,56)	<0,001
Faire de l'exercice moins d'une fois par semaine (C et D) *vs.* faire de l'exercice plus d'une fois par semaine (A et B)		1,85 (1,61, 2,12)	<0,001

Tableau 34. Impact de la définition alternative de l'activité physique sur l'association entre le nombre de comportements de santé défavorables et le risque de dépendance

Nombre de comportements de santé défavorables[a]	RR (IC à 95%)	P	P
0	1,00 (Réf.)		
1	1,50 (1,19, 1,89)	0,001	
2	2,12 (1,69, 2,64)	<0,001	
3	2,73 (2,03, 3,69)	<0,001	<0,001[b]

[a] L'activité physique défavorable est définie comme faire de l'exercice moins d'une fois par semaine (quel que soit le niveau de marche).
[b] P de tendance.

Tableau 35. Impact de différentes définitions pour définir la limite entre anciens fumeurs depuis peu et depuis longtemps sur l'association entre le statut tabagique et le risque de dépendance

Statut tabagique	N	RR (IC à 95%)	P
15 ans[a]			
Non-fumeurs	2 428	1,00 (Réf.)	--
Ancien fumeurs depuis plus de 15 ans	1 056	1,02 (0,88, 1,19)	0,78
Ancien fumeurs depuis moins de 15 ans	284	1,42 (1,14, 1,76)	0,002
Fumeurs actuels	214	1,13 (0,85, 1,51)	0,39
Fumeurs actuels ou ayant arrêté depuis peu *vs.* non-fumeurs ou ayant arrêté depuis longtemps		1,29 (1,09, 1,54)	0,004
10 ans[a]			
Non-fumeurs	2 428	1,00 (Réf.)	--
Ancien fumeurs depuis plus de 10 ans	1 185	1,04 (0,90, 1,21)	0,59
Ancien fumeurs depuis moins de 10 ans	155	1,60 (1,21, 2,10)	0,001
Fumeurs actuels	214	1,13 (0,85, 1,51)	0,39
Fumeurs actuels ou ayant arrêté depuis peu *vs.* non-fumeurs ou ayant arrêté depuis longtemps		1,32 (1,08, 1,61)	0,01
5 ans[a]			
Non-fumeurs	2 428	1,00 (Réf.)	--
Ancien fumeurs depuis plus de 5 ans	1 265	1,06 (0,92, 1,23)	0,41
Ancien fumeurs depuis moins de 5 ans	75	1,96 (1,36, 2,82)	<0,001
Fumeurs actuels	214	1,13 (0,85, 1,51)	0,39
Fumeurs actuels ou ayant arrêté depuis peu *vs.* non-fumeurs ou ayant arrêté depuis longtemps		1,32 (1,05, 1,65)	0,02

[a] Temps utilisé pour définir les anciens fumeurs ayant arrêté depuis longtemps ou depuis peu.

Tableau 36. Définition alternative de la consommation d'alcool à risque (exclusion des non-buveurs ou des gros buveurs)

Caractéristiques	RR (IC à 95%)	P	P
Exclusion des non-buveurs			
Anciens ou gros buveurs *vs.* buveurs modérés	1,03 (0,88, 1,21)	0,69	
Nombre de comportements de santé défavorables			
0	1,00 (Réf.)		
1	1,46 (1,08, 1,99)	0,01	
2	1,89 (1,40, 2,54)	<0,001	
3 ou 4	2,08 (1,51, 2,86)	<0,001	<0,001[a]
Exclusion des gros buveurs			
Anciens ou non-buveurs *vs.* buveurs modérés	1,09 (0,94, 1,25)	0,26	
Nombre de comportements de santé défavorables			
0	1,00 (Réf.)		
1	1,45 (1,09, 1,93)	0,01	
2	1,87 (1,42, 2,48)	<0,001	
3 ou 4	2,38 (1,77, 3,20)	<0,001	<0,001[a]

[a] P de tendance.

Tableau 37. Définition alternative de la consommation d'alcool modérée

	1-21 verres par semaine pour les hommes et 1-14 verres par semaine pour les femmes[a]		1-11 verres par semaine pour les hommes et les femmes[a,b]		1-11 verres par semaine pour les hommes et 1-7 verres par semaine pour les femmes[a,c]	
Caractéristiques	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
Consommation d'alcool						
Non-buveurs	726	18,2	726	18,2	726	18,2
Ancien buveurs	87	2,2	87	2,2	87	2,2
Buveurs modérés	2 538	63,7	2 017	50,7	1 657	41,6
Gros buveurs	631	15,9	1 152	28,9	1 512	38,0
Nombre de comportements de santé défavorables						
0	246	6,2	205	5,2	168	4,2
1	1 017	25,6	907	22,8	801	20,1
2	1 694	42,5	1 574	39,5	1 550	38,9
3 ou 4	1 025	25,7	1 296	32,5	1 463	36,8

Caractéristiques	**RR (IC à 95%)**	**RR (IC à 95%)**	**RR (IC à 95%)**
Consommation d'alcool			
Non-buveurs	1,05 (0,90, 1,22)	1,05 (0,90, 1,21)	1,04 (0,89, 1,22)
Ancien buveurs	1,49 (1,05, 2,12)	1,49 (1,04, 2,12)	1,48 (1,04, 2,12)
Buveurs modérés	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
Gros buveurs	0,98 (0,83, 1,16)	0,97 (0,84, 1,12)	0,98 (0,86, 1,12)
Nombre de comportements de santé défavorables			
0	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
1	1,42 (1,05 – 1,92)	1,41 (1,02 – 1,94)	1,30 (0,90 – 1,89)
2	1,77 (1,33 – 2,37)	1,76 (1,29 – 2,40)	1,66 (1,16 – 2,37)
3 ou 4	2,14 (1,59 – 2,88)	2,08 (1,51 – 2,85)	2,01 (1,40 – 2,87)

[a] Définition de la consommation d'alcool modérée.

[b] Selon la définition du *Royal College of Psychiatrists* ; Royal College of Psychiatrists, Our invisible addicts, 2011. Disponible : www.rcpsych.ac.uk/files/pdfversion/cr165.pdf

[c] Selon la définition du *Royal College of Physicians* ; Royal College of Physicians, Science and Technology Select Committee inquiry on alcohol guidelines. London (UK): The College, 2011. Disponible : www.publications.parliament.uk/pa/cm201012/cmselect/cmsctech/writev/1536/ag22.htm

Tableau 38. Exclusion des participants dépendants qui redeviennent non dépendants au cours du suivi

Nombre de comportements de santé défavorables	Colonne A[a]			Colonne B[b]		
	RR (IC à 95%)	P	P	RR (IC à 95%)	P	P
0	1,00 (Réf.)			1,00 (Réf.)		
1	1,35 (1,01, 1,79)	0,04		1,37 (1,04, 1,81)	0,03	
2	1,94 (1,47, 2,56)	<0,001		1,97 (1,51, 2,58)	<0,001	
3	2,66 (1,87, 3,77)	<0,001	<0,001[c]	2,64 (1,87, 3,71)	<0,001	<0,001[c]

[a] Après exclusion de 297 participants qui redeviennent non dépendants au cours du suivi.

[b] Après exclusion de 243 participants qui redeviennent non dépendants et restent non dépendants jusqu'à la fin du suivi.

[c] P de tendance.

Tableau 39. Rapports de côte (régression logistique multinomiale) pour l'indicateur hiérarchisé de dépendance à chaque visite selon le nombre de comportements de santé défavorables

Nombre de comportements de santé défavorables	Complètement Independent	Dépendant pour la mobilité seulement	Dépendant pour la mobilité et les IADL mais pas pour les ADL	Dépendant pour les trois domaines
Visite 1 (n=3 748)				
0	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
1	1,00 (Réf.)	1,04 (0,81, 1,35)	3,39 (1,20, 9,62)	Non estimable[a]
2	1,00 (Réf.)	1,47 (1,15, 1,89)	5,41 (1,94, 15,10)	Non estimable[a]
3	1,00 (Réf.)	1,91 (1,35, 2,71)	5,18 (1,53, 17,48)	Non estimable[a]
Visite 2 (n=3 402)				
0	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
1	1,00 (Réf.)	1,29 (0,99, 1,69)	9,42 (2,25, 39,36)	0,57 (0,10, 3,18)
2	1,00 (Réf.)	1,80 (1,38, 2,33)	14,67 (3,55, 60,68)	1,32 (0,28, 6,17)
3	1,00 (Réf.)	2,30 (1,59, 3,34)	28,43 (6,27, 128,86)	Non estimable[b]
Visite 4 (n=2 575)				
0	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
1	1,00 (Réf.)	1,03 (0,75, 1,41)	2,18 (1,26, 3,76)	Non estimable[a]
2	1,00 (Réf.)	1,43 (1,04, 1,97)	4,16 (2,43, 7,12)	Non estimable[a]
3	1,00 (Réf.)	2,43 (1,48, 3,99)	12,20 (6,10, 24,40)	Non estimable[a]
Visite 5 (n=1 979)				
0	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
1	1,00 (Réf.)	0,78 (0,55, 1,12)	1,21 (0,75, 1,94)	0,66 (0,13, 3,50)
2	1,00 (Réf.)	1,42 (0,99, 2,04)	2,85 (1,78, 4,57)	2,04 (0,43, 9,70)
3	1,00 (Réf.)	1,97 (1,11, 3,52)	5,19 (2,61, 10,34)	Non estimable[b]
Visite 6 (n=1 480)				
0	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
1	1,00 (Réf.)	0,80 (0,52, 1,23)	1,36 (0,77, 2,42)	1,36 (0,15, 12,23)
2	1,00 (Réf.)	0,78 (0,50, 1,20)	1,61 (0,91, 2,85)	2,74 (0,34, 22,39)
3	1,00 (Réf.)	2,02 (1,00, 4,12)	4,22 (1,74, 10,23)	Non estimable[b]

[a] Les rapports de côte ne sont pas estimables car aucun des participants dépendants pour les trois domaines n'a zéro comportement de santé défavorable.

[b] Les rapports de côte ne sont pas estimables car aucun des participants dépendants pour les trois domaines n'a trois comportements de santé défavorables.

Annexe D. Résultats complémentaires pour l'association entre les trajectoires de comportements de santé et le risque de dépendance – Whitehall II

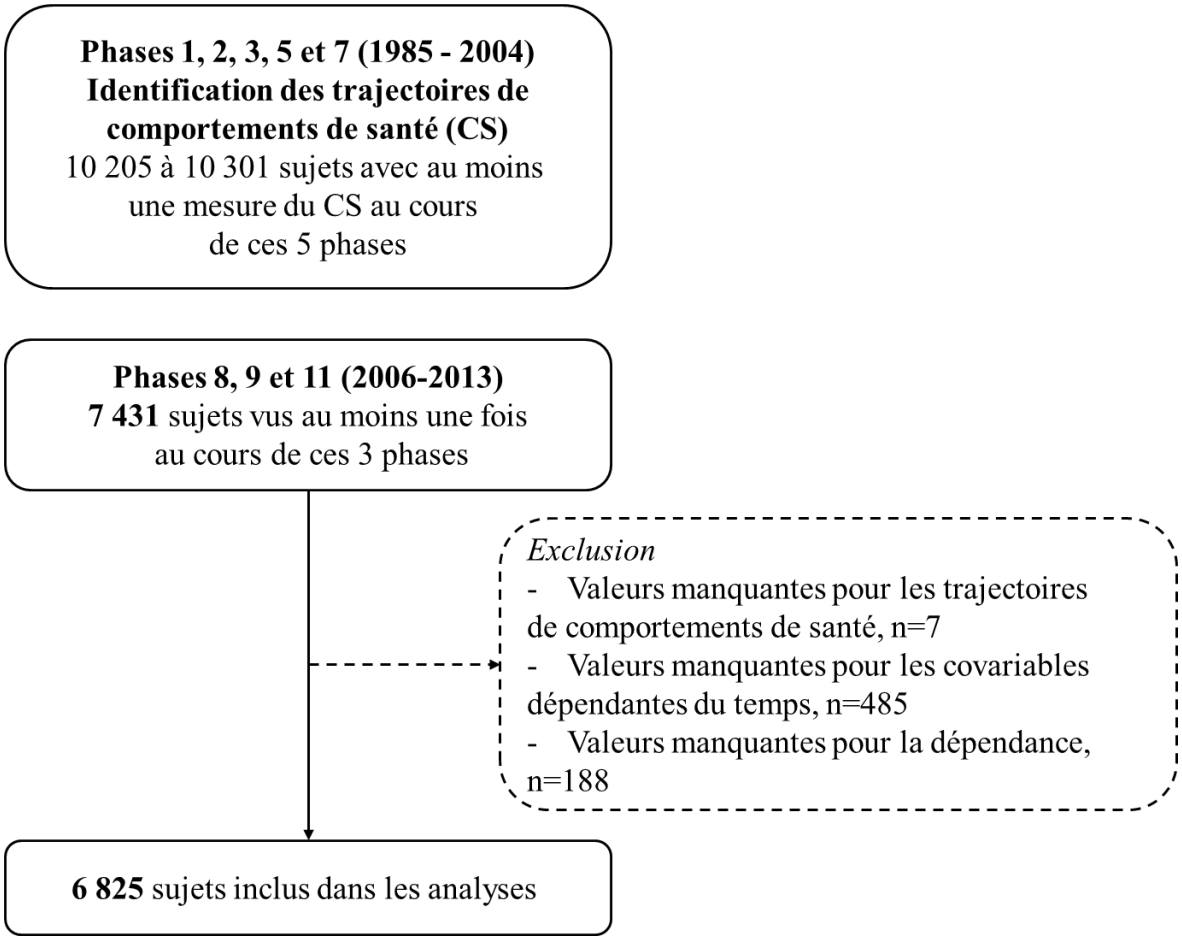


Figure 30. Etapes de la constitution de l'échantillon

Tableau 40. Caractéristiques des participants selon le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé

Caractéristiques	Nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé			Beta[a]
	0	1	2 ou 3	
N (%)	2 597 (38,1)	2 873 (42,1)	1 355 (19,9)	
Age à P8 (années)	64,2 (6,0)	63,6 (5,9)	63,7 (6,0)	-0,03***
Hommes	2 109 (81,2)	1 980 (68,9)	748 (55,2)	-0,34***
Statut marital				
Marié ou en cohabitation	2 178 (83,9)	2 100 (73,1)	836 (61,7)	Réf.
Divorcé, séparé ou veuf	246 (9,5)	374 (13,0)	264 (19,5)	0,20***
Célibataire	173 (6,7)	399 (13,9)	255 (18,8)	0,29***
Position socio-économique				
Elevée	1 463 (56,3)	1 282 (44,6)	372 (27,5)	-0,51***
Intermédiaire	1 015 (39,1)	1 283 (44,7)	667 (49,2)	-0,32***
Basse	119 (4,6)	308 (10,7)	316 (23,3)	Réf.
Trajectoires d'activité physique				
Faible en permanence	0 (0)	421 (14,7)	383 (28,3)	1,11***
Intermédiaire puis faible	0 (0)	1 518 (52,8)	852 (62,9)	1,02***
Intermédiaire puis élevée	1 078 (41,5)	386 (13,4)	55 (4,1)	-0,01
Elevée en permanence	1 519 (58,5)	548 (19,1)	65 (4,8)	Réf.
Trajectoires de consommation de fruits et légumes				
Faible en permanence	226 (8,7)	391 (13,6)	288 (21,3)	0,48***
Faible puis intermédiaire	252 (9,7)	314 (10,9)	193 (14,2)	0,33***
Intermédiaire en permanence	1 169 (45,0)	1 378 (48,0)	610 (45,0)	0,22***
Intermédiaire puis élevée	574 (22,1)	483 (16,8)	160 (11,8)	0,04
Elevée en permanence	376 (14,5)	307 (10,7)	104 (7,7)	Réf.
Trajectoires du statut tabagique				
Non-fumeurs permanents	1 407 (54,2)	1 486 (51,7)	474 (35,0)	Réf.
Anciens fumeurs de longue date	1 190 (45,8)	1 065 (37,1)	243 (17,9)	-0,07***
Anciens fumeurs récents	0 (0)	156 (5,4)	234 (17,3)	0,87***
Fumeurs permanents	0 (0)	166 (5,8)	404 (29,8)	0,97***
Trajectoires de consommation d'alcool				
Non-buveurs permanents	0 (0)	179 (6,2)	352 (26,0)	1,04***
Buveurs modérés qui arrêtent de boire	0 (0)	151 (5,3)	313 (23,1)	1,06***
Buveurs modérés permanents	2 259 (87,0)	1 966 (68,4)	292 (21,5)	Réf.
Buveurs modérés puis gros buveur	338 (13,0)	295 (10,3)	45 (3,3)	0,01
Gros buveurs permanents	0 (0)	282 (9,8)	353 (26,1)	1,01***

Tableau 40. (suite)

Caractéristiques	Nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé			Beta[a]
	0	1	2 ou 3	
Covariables dépendantes du temps				
IMC (kg/m²)[b]	25,6 (3,4)	26,0 (3,8)	26,7 (4,4)	0,07***
Score MMSE[b]	28,5 (1,1)	28,4 (1,3)	28,1 (1,4)	-0,08***
Symptômes dépressifs[c]	696 (26,8)	987 (34,4)	560 (41,3)	0,16***
Médicaments antidépresseurs[c]	156 (6,0)	277 (9,6)	159 (11,7)	0,15***
Fractures[c]	540 (20,8)	635 (22,1)	297 (21,9)	-0,02
Diabète[c]	259 (10,0)	385 (13,4)	285 (21,0)	0,25***
Prise d'anti-inflammatoires pour douleurs articulaires[c]	388 (14,9)	453 (15,8)	252 (18,6)	0,04
Cancers[c]	420 (16,2)	381 (13,3)	140 (10,3)	-0,12***
Arthrose[c]	1 025 (39,5)	1 166 (40,6)	596 (44,0)	0,00
Maladie de Parkinson[c]	13 (0,5)	27 (0,9)	10 (0,7)	0,18
AVC[c]	82 (3,2)	98 (3,4)	54 (4,0)	0,11*
Maladies coronariennes[c]	532 (20,5)	634 (22,1)	421 (31,1)	0,16***
Hypertension[c]	1 567 (60,3)	1 773 (61,7)	912 (67,3)	0,11***
Hypercholestérolémie[c]	1 337 (51,5)	1 554 (54,1)	798 (58,9)	0,10***

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (écart-type), les proportions par leurs effectifs (pourcentage).

* P<0,05 ; ** P<0,01 ; *** P<0,001

[a] Estimation des coefficients de régression par une régression linéaire entre l'augmentation d'une trajectoire défavorable des comportements de santé et les covariables, ajusté sur l'âge et le sexe ; pour les covariables quantitatives, les estimations sont exprimés pour l'augmentation d'un écart-type.

[b] Moyenne de toutes les mesures prises durant le suivi (entre les phases 1 et 11).

[c] Au moins une fois durant le suivi (entre les phases 1 et 11).

Tableau 41. Rôle des comorbidités expliquant l'association entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé et le risque de dépendance

Modèle	**PV**[a]
Modèle 1[b]	--
Modèle 1 + IMC	6,1
Modèle 1 + fonction cognitive[c]	1,0
Modèle 1 + symptômes dépressifs, médicaments psychotropes[d]	10,2
Modèle 1 + traumatismes[e]	-0,4
Modèle 1 + maladies chroniques[f]	3,9
Modèle 1 + maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risques[g]	8,8
Modèle complètement ajusté[h]	22,1

[a] Pourcentage de variation (PV) = $100\times(logRC_{\text{Modèle 1}} - logRC_{\text{Modèle } i})/logRC_{\text{Modèle 1}}$.

[b] Ajusté sur le sexe, l'âge à la phase 8, le statut marital, la position socio-économique, le temps et le temps × l'âge.

[c] Score au MMSE.

[d] Score au GHQ, utilisation de médicaments antidépresseurs.

[e] Fractures.

[f] Diabète, maladie de Parkinson, prise d'anti-inflammatoires pour douleurs articulaires, arthrose, cancer.

[g] AVC, maladies coronariennes, hypertension, hypercholestérolémie.

[h] Toutes les covariables sont incluses dans le modèle.

Tableau 42. Associations entre les trajectoires de comportements de santé et le risque de dépendance pour la mobilité

Trajectoires	Modèle 1b[a]		Modèle 2b[b]		Modèle 3b[c]	
	RC (IC à 95%)	P	RC (IC à 95%)	P	RC (IC à 95%)	P
Activité physique						
Activité physique faible en permanence ou intermédiaire puis faible *vs.* activité physique intermédiaire puis haute ou haute en permanence	1,59 (1,46, 1,74)	<0,001	1,52 (1,39, 1,66)	<0,001	1,40 (1,28, 1,54)	<0,001
Consommation de fruits et légumes						
Faible en permanence *vs.* toutes les autres trajectoires	1,73 (1,51, 1,97)	<0,001	1,54 (1,34, 1,76)	<0,001	1,52 (1,33, 1,74)	<0,001
Statut tabagique						
Anciens fumeurs récents ou fumeurs permanents *vs.* non-fumeurs permanents ou anciens fumeurs de longue date	1,97 (1,74, 2,24)	<0,001	1,85 (1,63, 2,10)	<0,001	1,76 (1,55, 2,01)	<0,001
Consommation d'alcool						
Non-buveurs permanents, buveurs modérés qui arrêtent ou gros buveurs permanents *vs.* buveurs modérés permanents ou buveurs modérés puis gros buveurs	1,36 (1,22, 1,50)	<0,001	1,28 (1,16, 1,42)	<0,001	1,16 (1,04, 1,29)	0,006

Sur les 6 871 participants inclus dans les analyses, 3 825 (55,7%) ont développé une dépendance pour la mobilité au moins une fois au cours du suivi.

[a] Ajusté sur le sexe, l'âge à la phase 8, le statut marital, la position socio-économique, le temps et le temps × l'âge.

[b] Ajusté sur le sexe, l'âge à la phase 8, le statut marital, la position socio-économique, le temps, le temps × l'âge et les autres comportements de santé.

[c] Ajusté sur le sexe, l'âge à la phase 8, le statut marital, la position socio-économique, le temps, le temps × l'âge, les autres comportements de santé et les covariables dépendantes du temps (indice de masse corporelle, la fonction cognitive, les symptômes dépressifs et les médicaments psychotropes, les fractures, les maladies chroniques, les maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque)

Tableau 43. Associations entre les trajectoires de comportements de santé et le risque de dépendance pour les ADL ou IADL

Trajectoires	Modèle 1b[a]		Modèle 2b[b]		Modèle 3b[c]	
	RC (IC à 95%)	P	RC (IC à 95%)	P	RC (IC à 95%)	P
Activité physique						
Activité physique faible en permanence ou intermédiaire puis faible *vs.* activité physique intermédiaire puis haute ou haute en permanence	1,58 (1,41, 1,76)	<0,001	1,53 (1,37, 1,70)	<0,001	1,37 (1,22, 1,54)	<0,001
Consommation de fruits et légumes						
Faible en permanence *vs.* toutes les autres trajectoires	1,30 (1,11, 1,51)	0,001	1,16 (0,99, 1,35)	0,07	1,10 (0,93, 1,29)	0,26
Statut tabagique						
Anciens fumeurs récents ou fumeurs permanents *vs.* non-fumeurs permanents ou anciens fumeurs de longue date	1,62 (1,41, 1,87)	<0,001	1,56 (1,35, 1,79)	<0,001	1,50 (1,29, 1,74)	<0,001
Consommation d'alcool						
Non-buveurs permanents, buveurs modérés qui arrêtent ou gros buveurs permanents *vs.* buveurs modérés permanents ou buveurs modérés puis gros buveurs	1,34 (1,19, 1,52)	<0,001	1,29 (1,14, 1,45)	<0,001	1,18 (1,04, 1,34)	0,01

Sur les 6 872 participants inclus dans les analyses, 1 828 (26,6%) ont développé une dépendance pour les ADL ou IADL au moins une fois au cours du suivi.

[a] Ajusté sur le sexe, l'âge à la phase 8, le statut marital, la position socio-économique, le temps et le temps × l'âge.

[b] Ajusté sur le sexe, l'âge à la phase 8, le statut marital, la position socio-économique, le temps, le temps × l'âge et les autres comportements de santé.

[c] Ajusté sur le sexe, l'âge à la phase 8, le statut marital, la position socio-économique, le temps, le temps × l'âge, les autres comportements de santé et les covariables dépendantes du temps (indice de masse corporelle, la fonction cognitive, les symptômes dépressifs et les médicaments psychotropes, les fractures, les maladies chroniques, les maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risque).

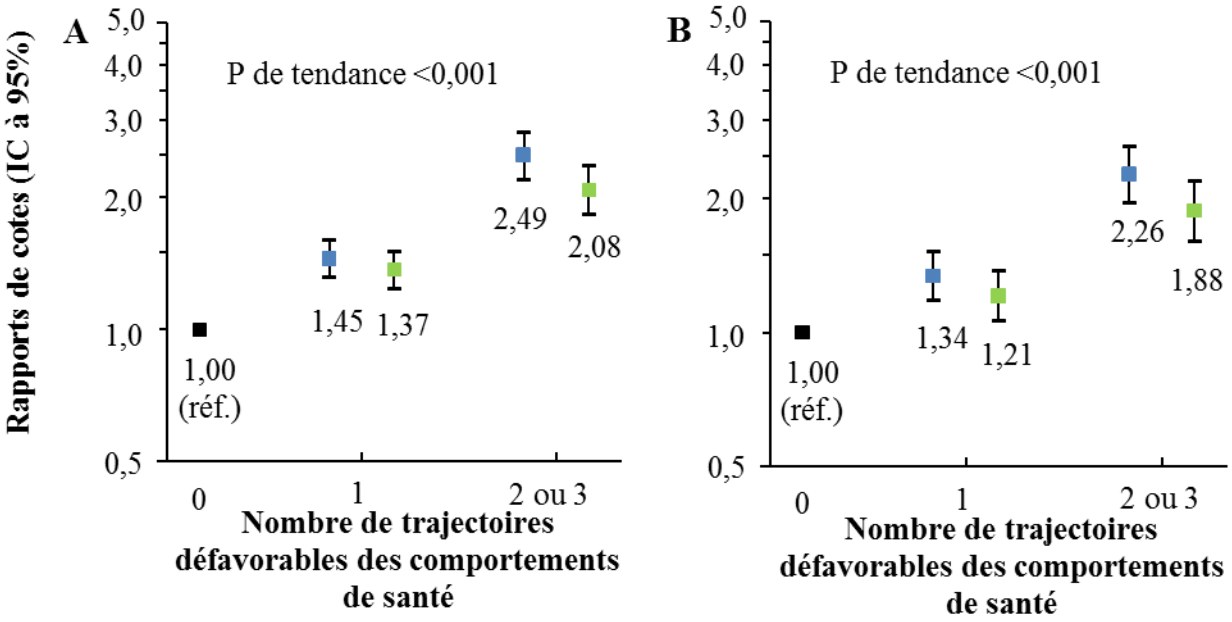


Figure 31. Association entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé et le risque de dépendance pour la mobilité (A) et les ADL ou IADL (B), avant (bleu) et après (vert) ajustement sur les covariables dépendantes du temps

Tableau 44. Associations entre les trajectoires de comportements de santé et le risque de dépendance chez les hommes et les femmes

	Hommes (N=4837)					Femmes (N=1988)				
Trajectoires	**N**	**Dép, n**	**RC (IC à 95%)**	**P**	**P**	**N**	**Dép, n**	**RC (IC à 95%)**	**P**	**P**
Activité physique										
Faible en permanence	368	99	2,39 (1,79, 3,18)	<0,001		436	154	2,28 (1,58, 3,29)	<0,001	
Intermédiaire puis faible	1 588	274	1,60 (1,31, 1,95)	<0,001		782	239	1,98 (1,42, 2,77)	<0,001	
Intermédiaire puis élevée	1 054	169	1,18 (0,94, 1,47)	0,15		465	94	1,08 (0,74, 1,57)	0,71	
Elevée en permanence	1 827	227	1,00 (Réf.)	--	<0,001	305	54	1,00 (Réf.)	--	<0,001
Consommation de fruits et légumes										
Faible en permanence	703	137	1,32 (0,94, 1,85)	0,11		202	60	0,94 (0,62, 1,44)	0,79	
Faible puis intermédiaire	576	94	1,07 (0,74, 1,54)	0,72		183	56	1,07 (0,71, 1,63)	0,74	
Intermédiaire en permanence	2 260	367	1,13 (0,84, 1,53)	0,41		897	250	0,92 (0,68, 1,25)	0,60	
Intermédiaire puis élevée	830	108	1,01 (0,71, 1,43)	0,96		387	92	0,92 (0,65, 1,30)	0,64	
Elevée en permanence	468	63	1,00 (Réf.)	--	0,37	319	83	1,00 (Réf.)	--	0,92
Statut tabagique										
Non-fumeurs permanents	2 270	301	1,00 (Réf.)	--		1 097	305	1,00 (Réf.)	--	
Anciens fumeurs de longue date	1 946	316	1,18 (0,98, 1,42)	0,07		552	127	0,89 (0,70, 1,14)	0,36	
Anciens fumeurs récents	257	57	1,88 (1,35, 2,62)	<0,001		133	37	1,05 (0,70, 1,58)	0,82	
Fumeurs permanents	364	95	2,25 (1,70, 2,99)	<0,001	<0,001	206	72	1,42 (1,03, 1,95)	0,03	0,10
Consommation d'alcool										
Non-buveurs permanents	251	37	0,89 (0,60, 1,32)	0,56		280	102	1,47 (1,11, 1,94)	0,007	
Buveurs modérés qui arrêtent de boire	219	52	1,48 (1,07, 2,05)	0,02		245	96	1,63 (1,23, 2,17)	0,001	
Buveurs modérés permanents	3 312	492	1,00 (Réf.)	--		1 205	286	1,00 (Réf.)	--	
Buveurs modérés puis gros buveur	521	84	1,08 (0,83, 1,40)	0,58		157	31	0,88 (0,57, 1,36)	0,57	
Gros buveurs permanents	534	104	1,25 (0,97, 1,60)	0,08	0,11	101	26	1,02 (0,64, 1,62)	0,94	0,004

Les modèles sont ajustés sur l'âge à la phase 8, le statut marital, la position socio-économique, le temps, le temps × l'âge et les autres comportements de santé.

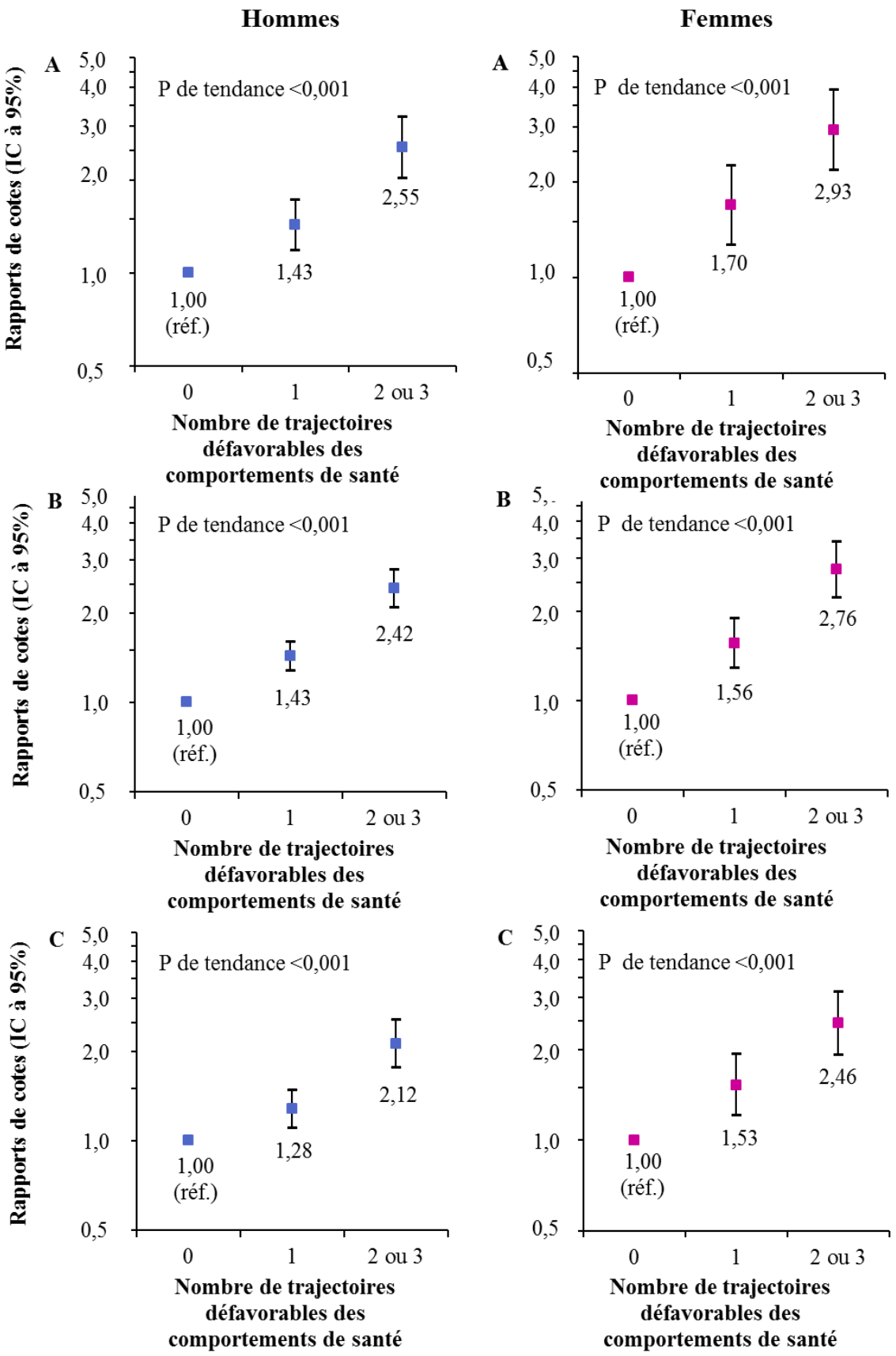


Figure 32. Association entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé et le risque de dépendance définie par l'indicateur hiérarchisé binaire (A), la mobilité (B) et les ADL ou IADL (C) chez les hommes et les femmes

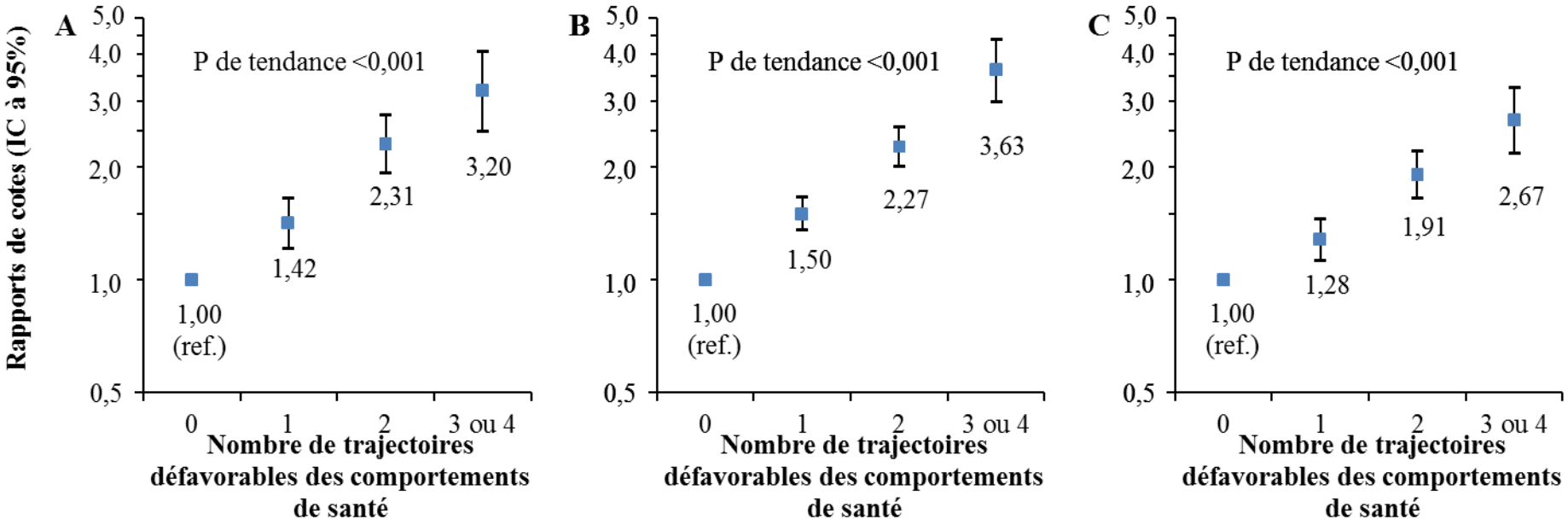


Figure 33. Association entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé (en incluant la consommation de fruits et légumes) et le risque de dépendance définie par l'indicateur hiérarchisé binaire (A), la mobilité (B) et les ADL ou IADL (C)

Tableau 45. Impact d'une définition alternative de la consommation d'alcool à risque

	Définition des trajectoires défavorables de consommation d'alcool			
	Non-buveurs permanents, buveurs modérés qui arrêtent de boire, ou gros buveurs permanents (définition principale)		Non-buveurs permanents, buveurs modérés qui arrêtent de boire, gros buveurs permanents, ou buveurs modérés puis gros buveurs	
Caractéristiques	**OR (95% CI)**	**P**	**OR (95% CI)**	**P**
Trajectoires défavorables de consommation d'alcool *vs.* trajectoires favorables	1,41 (1,23, 1,61)	<0,001	1,31 (1,15, 1,48)	<0,001
Nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé				
0	1,00 (Réf.)		1,00 (Réf.)	
1	1,53 (1,31, 1,78)	<0,001	1,42 (1,21, 1,66)	<0,001
2 or 3	2,69 (2,26, 3,19)	<0,001	2,48 (2,09, 2,94)	<0,001

Tableau 46. Résultats des associations entre le nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé et l'indicateur hiérarchisé de dépendance (régression logistique multinomiale de type GEE)

Nombre de trajectoires défavorables des comportements de santé	Complètement Independent	Dépendant pour la mobilité seulement	Dépendant pour la mobilité et les IADL mais pas pour les ADL	Dépendant pour les trois domaines
0	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
1	1,00 (Réf.)	1,41 (1,27, 1,57)	1,55 (1,30, 1,85)	2,30 (1,76, 3,01)
2 ou 3	1,00 (Réf.)	2,21 (1,93, 2,53)	3,70 (3,03, 4,52)	4,24 (3,13, 5,75)

Annexe E. Résultats complémentaires pour l'association entre les trajectoires d'IMC et le déclin de la vitesse de marche et le risque de dépendance – 3C

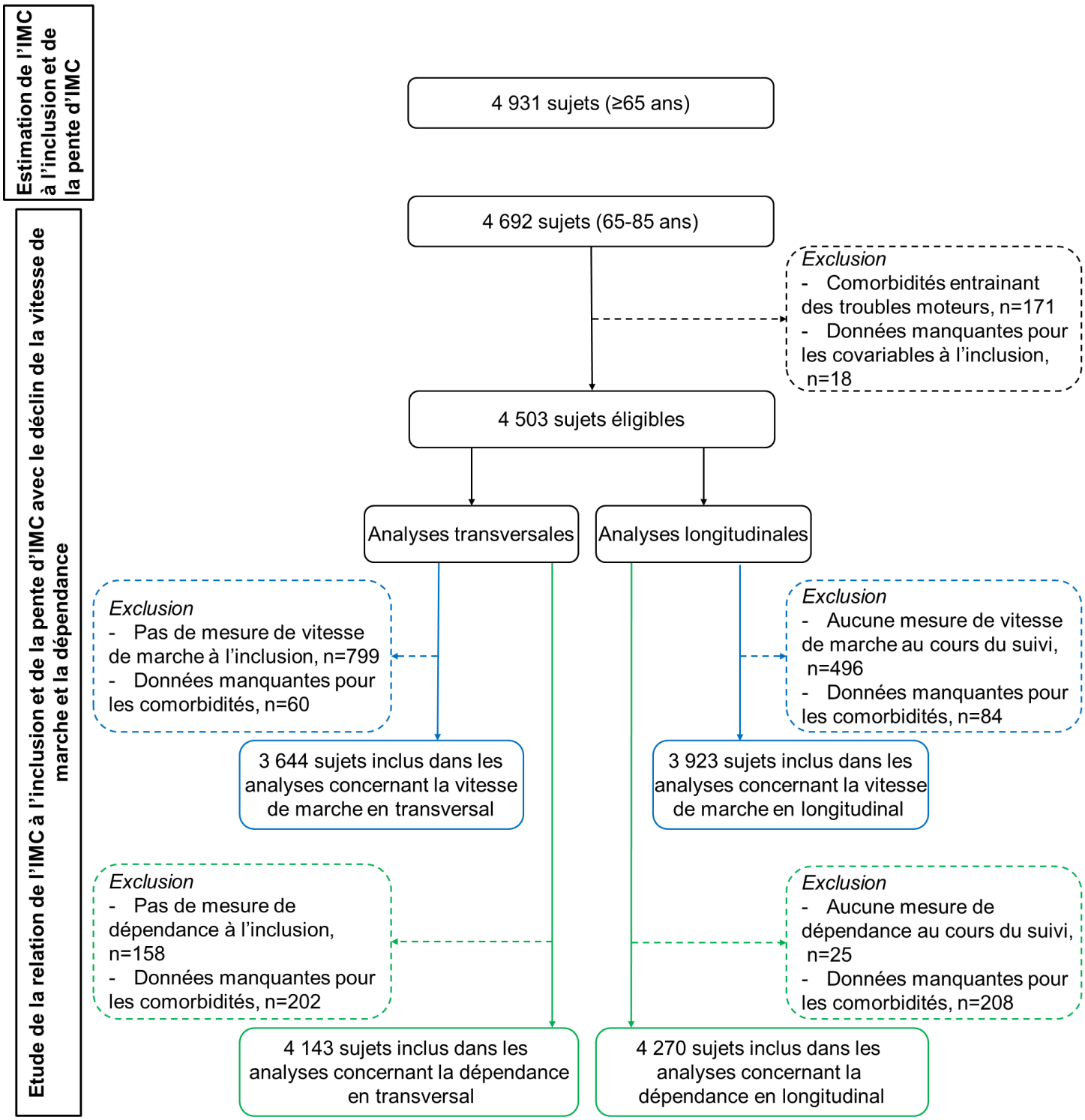


Figure 34. Etapes de la constitution de l'échantillon

Tableau 47. Caractéristiques des participants selon leur dépendance à la fin du suivi

Caractéristiques	Total	Non dépendant	Dépendant	RC[a]
Covariables à l'inclusion				
N (%)	4 270	3 234 (75,7)	1 036 (24,3)	
Age (années)	73,7 (4,8)	73,4 (4,8)	74,4 (4,7)	1,24***
Hommes	1 634 (38,3)	1 362 (42,1)	272 (26,3)	0,49***
Statut marital				
Marié	2 504 (58,6)	1 917 (59,3)	587 (56,7)	Réf.
Divorcé, séparé ou veuf	1 404 (32,9)	1 030 (31,8)	374 (36,1)	0,85
Célibataire	362 (8,5)	287 (8,9)	75 (7,2)	0,63**
Education				
Aucune étude ou certificat d'études primaires	1 484 (34,8)	1 075 (33,2)	409 (39,5)	Réf.
CAP, BEP ou BEPC	1 375 (32,2)	1 043 (32,3)	332 (32,0)	0,85
Baccalauréat ou études supérieures	1 411 (33,0)	1 116 (34,5)	295 (28,5)	0,78**
Taille (cm)	161,8 (8,7)	162,3 (8,7)	160,0 (8,6)	0,97
IMC (kg/m²)	25,8 (4,1)	25,5 (3,9)	26,5 (4,6)	1,31***
Normal	1 988 (46,6)	1 560 (48,2)	428 (41,3)	Réf.
Surpoids	1 681 (39,4)	1 288 (39,8)	393 (37,9)	1,26**
Obèse	601 (14,1)	386 (11,9)	215 (20,8)	2,23***
Covariables dépendantes du temps				
Score MMSE[b]	27,3 (1,7)	27,4 (1,6)	27,1 (1,8)	0,83***
Symptômes dépressifs[c]	1 700 (39,8)	1 113 (34,4)	587 (56,7)	2,24***
Médicaments psychotropes[c]	1 822 (42,7)	1 254 (38,8)	568 (54,8)	1,69***
Fractures[c]	763 (17,9)	512 (15,8)	251 (24,2)	1,51***
Chutes[c]	1 244 (29,1)	834 (25,8)	410 (39,6)	1,74***
Activité physique faible[c]	1 657 (38,8)	1 071 (33,1)	586 (56,6)	2,69***
Diabète[c]	555 (13)	396 (12,2)	159 (15,3)	1,44***
Dyspnée[c]	1 166 (27,3)	700 (21,6)	466 (45,0)	2,78***
Prise d'AINS pour douleurs articulaires[c]	968 (22,7)	632 (19,5)	336 (32,4)	1,85***
Prothèse de hanche ou de genou pour arthrose[c]	392 (9,2)	242 (7,5)	150 (14,5)	2,11***
AVC[c]	205 (4,8)	147 (4,5)	58 (5,6)	1,33
Maladie coronarienne ou artérite des membres inférieurs[c]	801 (18,8)	574 (17,7)	227 (21,9)	1,51***
Hypertension[c]	3 838 (89,9)	2 882 (89,1)	956 (92,3)	1,51**
Hypercholestérolémie[c]	1 973 (46,2)	1 495 (46,2)	478 (46,1)	1,01

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (écart-type), les variables qualitatives par leurs effectifs (pourcentage).

* P<0,05 ; ** P<0,01 ; *** P<0,001

[a] Rapports de cotes provenant d'une régression logistique sur le statut de dépendance, ajusté sur l'âge à l'inclusion et le sexe ; pour les variables quantitatives, les rapports de cotes sont exprimés pour l'augmentation d'un écart-type.

[b] Moyenne de toutes les mesures prises durant le suivi.

[c] Au moins une fois durant le suivi.

Tableau 48. Caractéristiques des participants selon leur IMC à l'inclusion (n=3 644)

Caractéristiques	Total	IMC normal	Surpoids	Obèse
Covariables à l'inclusion				
N (%)	3 644	1 726 (47,4)	1 427 (39,2)	491 (13,5)
Age (années)	73,4 (4,7)	73,6 (4,8)	73,4 (4,6)	72,8 (4,4)
Hommes	1 394 (38,3)	537 (31,1)	670 (47,0)	187 (38,1)
Statut marital				
Marié	2 185 (60,0)	989 (57,3)	912 (63,9)	284 (57,8)
Divorcé, séparé ou veuf	1 147 (31,5)	544 (31,5)	420 (29,4)	183 (37,3)
Célibataire	312 (8,6)	193 (11,2)	95 (6,7)	24 (4,9)
Education				
Aucune étude ou certificat d'études primaires	1 251 (34,3)	500 (29)	538 (37,7)	213 (43,4)
CAP, BEP ou BEPC	1 181 (32,4)	595 (34,5)	424 (29,7)	162 (33)
Baccalauréat ou études supérieures	1 212 (33,3)	631 (36,6)	465 (32,6)	116 (23,6)
Taille (cm)	161,7 (8,8)	161,3 (8,6)	162,5 (8,7)	160,8 (9,3)
Covariables dépendantes du temps				
Score MMSE[a]	27,3 (1,8)	27,4 (1,7)	27,2 (1,7)	26,9 (2,0)
Symptômes dépressifs[b]	1 173 (32,2)	575 (33,3)	443 (31,0)	155 (31,6)
Médicaments psychotropes[b]	1 274 (35,0)	638 (37,0)	470 (32,9)	166 (33,8)
Fractures[b]	486 (13,3)	230 (13,3)	188 (13,2)	68 (13,8)
Chutes[b]	749 (20,6)	374 (21,7)	288 (20,2)	87 (17,7)
Activité physique faible[b]	1 338 (36,7)	545 (31,6)	556 (39,0)	237 (48,3)
Diabète[b]	424 (11,6)	120 (7,0)	183 (12,8)	121 (24,6)
Dyspnée[b]	798 (21,9)	284 (16,5)	341 (23,9)	173 (35,2)
Prise d'AINS pour douleurs articulaires[b]	814 (22,3)	340 (19,7)	341 (23,9)	133 (27,1)
Prothèse de hanche ou de genou pour arthrose[b]	305 (8,4)	105 (6,1)	153 (10,7)	47 (9,6)
AVC[b]	165 (4,5)	81 (4,7)	65 (4,6)	19 (3,9)
Maladie coronarienne ou artérite des membres inférieurs[b]	627 (17,2)	259 (15)	277 (19,4)	91 (18,5)
Hypertension[b]	3 194 (87,7)	1 419 (82,2)	1 312 (91,9)	463 (94,3)
Hypercholestérolémie[b]	1 596 (43,8)	678 (39,3)	684 (47,9)	234 (47,7)

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (écart-type), les variables qualitatives par leurs effectifs (pourcentage).

[a] Moyenne de toutes les mesures prises durant le suivi.

[b] Au moins une fois durant le suivi.

Tableau 49. Estimations de l'IMC à l'inclusion et du changement d'IMC au cours du temps (n=4 931)

Caractéristiques	Coefficient (IC à 95%)	P
Intercept	26,00 (25,76, 26,23)	<0,001
Sexe (hommes *vs.* femmes)	0,79 (0,56, 1,02)	<0,001
Age (centré sur 65 ans)	-0,07 (-0,09, -0,05)	<0,001
IMC déclaré *vs.* mesuré à chaque visite	-0,19 (-0,23, -0,16)	<0,001
Temps (changement sur dix ans)	1,13 (0,96, 1,30)	<0,001
Temps × sexe	-0,15 (-0,32, 0,01)	0,07
Temps × âge	-0,08 (-0,10, -0,07)	<0,001

Tableau 50. Caractéristiques des participants à l'inclusion, selon leur groupe de changement d'IMC au cours du suivi (n=3 644)

Caractéristiques	IMC diminuant	Evolution normale	IMC augmentant
N (%)	467 (12,8)	2 755 (75,6)	422 (11,6)
Age (années)	75,4 (4,9)	73,3 (4,6)	71,8 (4,2)
Hommes	161 (34,5)	1 109 (40,3)	124 (29,4)
Statut marital			
Marié	258 (55,2)	1 718 (62,4)	209 (49,5)
Divorcé, séparé ou veuf	157 (33,6)	807 (29,3)	183 (43,4)
Célibataire	52 (11,1)	230 (8,3)	30 (7,1)
Education			
Aucune étude ou certificat d'études primaires	166 (35,5)	929 (33,7)	156 (37,0)
CAP, BEP ou BEPC	152 (32,5)	900 (32,7)	129 (30,6)
Baccalauréat ou études supérieures	149 (31,9)	926 (33,6)	137 (32,5)
Taille (cm)	160,7 (8,9)	162,0 (8,8)	161,0 (8,2)
IMC (kg/m²)	26,9 (4,5)	25,4 (3,9)	26,3 (4,0)
Normal	181 (38,8)	1 372 (49,8)	173 (41,0)
Surpoids	178 (38,1)	1 065 (38,7)	184 (43,6)
Obèse	108 (23,1)	318 (11,5)	65 (15,4)

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (écart-type), les variables qualitatives par leurs effectifs (pourcentage).

Tableau 51. Estimation du déclin de la vitesse de marche selon l'IMC à l'inclusion et le changement d'IMC (n=3 923)

Déclin de la vitesse de marche[a] (cm/s sur dix ans) (IC à 95%)	IMC à l'inclusion		
Changement d'IMC	**Normal**	**Surpoids**	**Obèse**
IMC diminuant	N=198 (5,1%) -19,0 (-24,0, -14,0)	N=211 (5,4%) -21,5 (-26,7, -16,3)	N=93 (2,4%) -22,5 (-30,0, -15,0)
Evolution normale	N=1434 (36,6%) -12,7 (-15,3, -10,2)	N=1202 (30,6%) -14,9 (-17,6, -12,2)	N=317 (8,1%) -18,3 (-22,8, -13,8)
IMC augmentant	N=173 (4,4%) -18,5 (-22,9, -14,1)	N=214 (5,5%) -17,2 (-21,0, -13,4)	N=81 (2,1%) -25,1 (-31,5, -18,7)

[a] Estimations obtenues à partir d'un modèle linéaire mixte ajusté sur l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans), le sexe (référence, femmes), l'éducation (référence, bas niveau), la taille à l'inclusion (centré sur 162 cm), l'IMC estimé à l'inclusion (référence, IMC normal) et les interactions âge × taille, sexe × IMC à l'inclusion, temps × âge, temps × taille, temps × IMC à l'inclusion, temps × changement d'IMC, temps × IMC à l'inclusion × changement d'IMC.

Tableau 52. Rôle des comorbidités expliquant les associations de l'obésité, l'IMC décroissant ou croissant avec le déclin de la vitesse de marche (n=3 923)

	Obèse à l'inclusion × déclin de la vitesse de marche sur dix ans	**IMC diminuant × déclin de la vitesse de marche sur dix ans**	**IMC augmentant × déclin de la vitesse de marche sur dix ans**
Modèle	**PV[a]**	**PV[a]**	**PV[a]**
Modèle 1[b]	--	--	--
Modèle 1 + fonction cognitive[c]	1,8	1,5	-0,6
Modèle 1 + symptômes dépressifs, médicaments psychotropes[d]	-1,7	5,8	-0,7
Modèle 1 + traumatismes[e]	-2,5	-0,5	0,2
Modèle 1 + activité physique	3,3	0,2	1,6
Modèle 1 + maladies chroniques[f]	28,0	-4,1	9,4
Modèle 1 + maladies cardiovasculaires et leurs facteurs de risques[g]	0,4	-1,1	3,2
Modèle 2 : Modèle complètement ajusté[h]	26,1	1,0	11,7

[a] Pourcentage de variation = $100\times(\text{Coefficient}_{\text{Modèle 1}} - \text{Coefficient}_{\text{Modèle } i})/\ \text{Coefficient}_{\text{Modèle 1}}$.

[b] Modèle 1 : Modèle ajusté sur l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans), le sexe (référence, femmes), l'éducation (référence, bas niveau), la taille à l'inclusion (centré sur 162 cm), l'IMC estimé à l'inclusion (référence, IMC normal), les interactions âge × taille, sexe × IMC à l'inclusion, temps × âge, temps × taille.

[c] Score au MMSE.

[d] Score au CES-D, utilisation de médicaments psychotropes.

[e] Fractures, chutes.

[f] Diabète, dyspnée, prise d'AINS pour douleurs articulaires, prothèse de hanche ou de genou pour arthrose.

[g] AVC, maladies coronariennes, artérites des membres inférieurs, hypertension, hypercholestérolémie.

[h] Toutes les covariables sont incluses dans le modèle.

Tableau 53. Caractéristiques des participants selon s'ils sont maigres ou ont IMC normal à l'inclusion (n=1 726)

Caractéristiques	Maigres	IMC normal	P ajusté sur le sexe
N (%)	71 (4,1)	1 655 (95,9)	
Age (années)	74,6 (5,5)	73,5 (4,7)	0,06
Hommes	6 (8,5)	531 (32,1)	<0,001
Statut marital			
Marié	34 (47,9)	955 (57,7)	
Divorcé, séparé ou veuf	21 (29,6)	523 (31,6)	
Célibataire	16 (22,5)	177 (10,7)	0,04
Education			
Aucune étude ou certificat d'études primaires	25 (35,2)	475 (28,7)	
CAP, BEP ou BEPC	22 (31)	573 (34,6)	
Baccalauréat ou études supérieures	24 (33,8)	607 (36,7)	0,68
Changement d'IMC			
IMC diminuant	8 (11,3)	173 (10,5)	
Evolution normale	57 (80,3)	1315 (79,5)	
IMC augmentant	6 (8,5)	167 (10,1)	0,87
Vitesse de marche (cm/s)	149,2 (27,3)	156,9 (30,8)	0,60
Dépendant au moins une fois au cours du suivi	26 (29,6)	402 (21,2)	0,22

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (écart-type), les variables qualitatives par leurs effectifs (pourcentage).

Tableau 54. Association longitudinale de l'IMC et du changement d'IMC avec la vitesse de marche et la dépendance : exclusion des personnes maigres

Mesure de performance physique			
Vitesse de marche (cm/s)	**Coefficient (IC à 95%)[a]**	**P**	**P**
Déclin de la vitesse de marche sur dix ans	-12,96 (-15,48, -10,44)	<0,001	
IMC à l'inclusion × déclin de la vitesse de marche sur dix ans			
Normal	Réf.		
Surpoids	-1,67 (-3,93, 0,58)	0,15	
Obèse	-5,77 (-9,39, -2,16)	0,002	0,003[c]
Changement d'IMC × déclin de la vitesse de marche sur dix ans			
IMC diminuant	-5,89 (-9,06, -2,72)	<0,001	
Evolution normale	Réf.		
IMC augmentant	-4,24 (-6,90, -1,59)	0,002	<0,001[d]
Dépendance	**RC (IC à 95%)[b]**	**P**	**P**
Temps (pour dix ans)	17,15 (10,87, 27,07)	<0,001	
IMC à l'inclusion × risque de dépendance sur dix ans			
Normal	Réf.		
Surpoids	1,02 (0,70, 1,48)	0,94	
Obèse	1,37 (0,84, 2,23)	0,20	0,37[c]
Changement d'IMC × risque de dépendance sur dix ans			
IMC diminuant	1,61 (1,16, 2,24)	0,005	
Evolution normale	Réf.		
IMC augmentant	1,37 (1,02, 1,83)	0,04	0,001[d]

[a] Modèle linéaire mixte ajusté sur l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans), le sexe (référence, femmes), l'éducation (référence, bas niveau), la taille à l'inclusion (centré sur 162 cm), l'IMC estimé à l'inclusion (référence, IMC normal), les interactions âge × taille, sexe × IMC à l'inclusion, temps × âge, temps × taille. Ce modèle se base sur 3 860 participants.

[b] Modèle logistique mixte ajusté l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans), le sexe (référence, femmes), le statut marital (référence, personnes mariées), la taille à l'inclusion (centré sur 162 cm), l'IMC estimé à l'inclusion (référence, IMC normal) et les interactions sexe × âge, sexe × statut marital, temps × âge, temps × taille. Ce modèle se base sur 4 203 participants.

[c] P de tendance linéaire.

[d] P de tendance quadratique (polynômes orthogonaux).

Tableau 55. Association longitudinale de l'IMC et du changement d'IMC avec la vitesse de marche : analyse basée sur une méthode de modèles conjoints prenant en compte les données manquantes de vitesse de marche (n=3 923)

Caractéristiques	Coefficient (IC à 95%)[a]	P
Déclin de la vitesse de marche sur dix ans	-13,15 (-15,67, -10,62)	<0,001
IMC à l'inclusion × déclin de la vitesse de marche sur dix ans		
Normal	Réf.	
Surpoids	-1,74 (-3,97, 0,50)	0,13
Obèse	-6,30 (-9,91, -2,68)	0,001
Changement d'IMC × déclin de la vitesse de marche sur dix ans		
IMC diminuant	-5,99 (-9,15, -2,84)	<0,001
Evolution normale	Réf.	
IMC augmentant	-4,29 (-6,94, -1,65)	0,001

[a] Modèle ajusté sur l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans), le sexe (référence, femmes), l'éducation (référence, bas niveau), la taille à l'inclusion (centré sur 162 cm), l'IMC estimé à l'inclusion (référence, IMC normal), les interactions âge × taille, sexe × IMC à l'inclusion, temps × âge, temps × taille.

Tableau 56. Association longitudinale de l'IMC et du changement d'IMC avec la vitesse de marche : analyses basées sur les participants qui n'ont pas développé de démence au cours du suivi ou qui ne sont pas décédés (n=2 871)

Caractéristiques	Coefficient (IC à 95%)[a]	P	P
Déclin de la vitesse de marche sur dix ans	-12,29 (-14,85, -9,73)	<0,001	
IMC à l'inclusion × déclin de la vitesse de marche sur dix ans			
Normal	Réf.		
Surpoids	-2,29 (-4,59, 0,01)	0,05	
Obèse	-6,82 (-10,58, -3,07)	<0,001	<0,001[b]
Changement d'IMC × déclin de la vitesse de marche sur dix ans			
IMC diminuant	-4,52 (-7,83, -1,21)	0,01	
Evolution normale	Réf.		
IMC augmentant	-4,41 (-7,09, -1,73)	0,001	<0,001[c]

[a] Modèle ajusté sur l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans), le sexe (référence, femmes), l'éducation (référence, bas niveau), la taille à l'inclusion (centré sur 162 cm), l'IMC estimé à l'inclusion (référence, IMC normal), les interactions âge × taille, sexe × IMC à l'inclusion, temps × âge, temps × taille.

[b] P de tendance linéaire.

[c] P de tendance quadratique.

Tableau 57. Association transversale de l'IMC avec la vitesse de marche usuelle (n=3 779)

Caractéristiques	Coefficient (IC à 95%)[a]	P	P[b]
Intercept	118,45 (116,74, 120,16)	<0,001	
IMC à l'inclusion (kg/m²)			
Normal	Réf.		
Surpoids	-3,91 (-5,18, -2,64)	<0,001	
Obèse	-11,06 (-12,84, -9,28)	<0,001	<0,001

[a] Modèle ajusté sur l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans), le sexe (référence, femmes), l'éducation (référence, bas niveau) et la taille à l'inclusion (centré sur 162 cm).
[b] P de tendance.

Tableau 58. Association longitudinale de l'IMC et du changement d'IMC avec la vitesse de marche usuelle (n=4 060)

Caractéristiques	Coefficient (IC à 95%)[a]	P	P
Déclin de la vitesse de marche sur dix ans	-3,20 (-5,14, -1,26)	0,001	
IMC à l'inclusion × déclin de la vitesse de marche sur dix ans			
Normal	Réf.		
Surpoids	-2,85 (-4,54, -1,15)	0,001	
Obèse	-2,99 (-5,66, -0,31)	0,03	0,002[b]
Changement d'IMC × déclin de la vitesse de marche sur dix ans			
IMC diminuant	-4,23 (-6,60, -1,85)	0,001	
Evolution normale	Réf.		
IMC augmentant	-2,89 (-4,85, -0,93)	0,004	<0,001[c]

[a] Modèle ajusté sur l'âge à l'inclusion (centré sur 65 ans), le sexe (référence, femmes), l'éducation (référence, bas niveau), la taille à l'inclusion (centré sur 162 cm), l'IMC estimé à l'inclusion (référence, IMC normal) et les interactions temps × âge, temps × sexe et temps × taille.
[b] P de tendance linéaire.
[c] P de tendance quadratique.

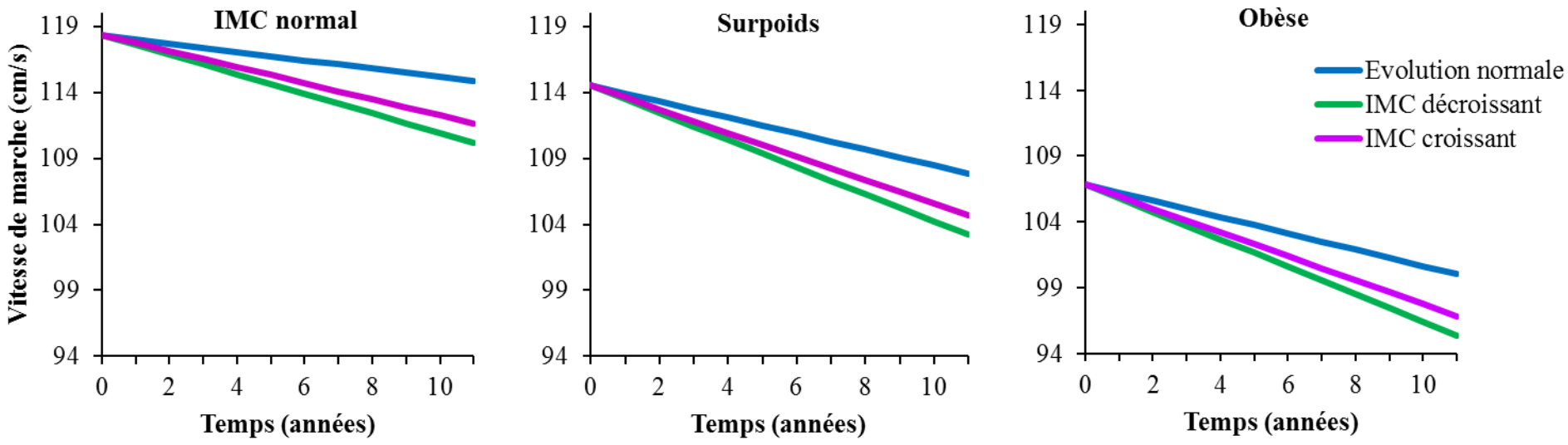


Figure 35. Trajectoires de vitesse de marche usuelle prédites selon l'IMC estimé à l'inclusion et le changement estimé d'IMC

Annexe F. « Decline in fast gait speed as a predictor of disability in older adults » - Article publié dans le *Journal of the American Geriatrics Society*

Decline in Fast Gait Speed as a Predictor of Disability in Older Adults

Fanny Artaud, MSc,[*†] *Archana Singh-Manoux, PhD,*[*†‡] *Aline Dugravot, MSc,*[*†] *Christophe Tzourio, MD, PhD,*[§‖] *and Alexis Elbaz, MD, PhD*[*†]

OBJECTIVES: To determine whether fast gait speed at study baseline and change in gait speed had independent associations with disability onset.

DESIGN: Cohort study with 11-year follow-up (1999–2010).

SETTING: Three-City Study center, Dijon, France.

PARTICIPANTS: Community-dwelling individuals aged 65 to 85 (N = 3,814, 61% female).

MEASUREMENTS: Fast gait speed (over 6 m) was assessed up to five times and disability (mobility (Rosow-Breslau scale), instrumental activities of daily living (IADLs; Lawton-Brody scale), basic activities of daily living (ADLs; Katz scale)) six times. A hierarchical disability indicator was constructed; participants were considered disabled if they reported difficulties with mobility and IADLs or with mobility, IADLs, and ADLs. The association between baseline fast gait speed and its slope of change and disability incidence was examined using joint models for longitudinal and time-to-event data.

RESULTS: Over follow-up, 628 participants (68% women) developed disability. Mean fast gait speed at baseline was 1.54 m/s, and annual decline was 0.017 m/s. The hazard ratio of disability per standard deviation (SD) (−0.22 m/s) slower baseline fast gait speed was 1.77 (95% confidence interval (CI) = 1.60–1.94) and for one-SD (−0.013 m/s) faster annual decline was 1.38 (95% CI = 1.10–1.73) when both parameters were included in a sex- and age-adjusted model. All associations remained statistically significant in multivariable models, except for slope of change when chronic conditions were added to the model; of chronic conditions, dyspnea was the main contributor.

CONCLUSION: Accelerated decline in fast gait speed was associated with disability independent of baseline fast gait speed. These results confirm the importance of measuring gait speed repeatedly in elderly adults to identify those at higher risk of disability and the need to identify determinants of decline, because they are likely to be targets for prevention and treatment to reduce disability risk. **J Am Geriatr Soc 63:1129–1136, 2015.**

Key words: aged; cohort study; disability; epidemiology; motor decline

From the *INSERM, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Epidemiology of Ageing and Age-Related Diseases, Villejuif; †UMRS 1018, University Versailles St-Quentin, Versailles, France; ‡Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK; §INSERM U897, Neuroepidemiology Team; and ‖University of Bordeaux, Bordeaux, France.

Address correspondence to Alexis Elbaz, INSERM, U1018, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, F-94807, Villejuif, France. E-mail: alexis.elbaz@inserm.fr

DOI: 10.1111/jgs.13442

Given increasing life expectancy, the burden of disability is expected to rise. Disability is associated with risk of hospitalization, institutionalization, and death.[1–3] Identifying persons at risk of disability before they become disabled may allow preventive strategies to be implemented.[4]

Previous research has shown that slow gait speed is a robust predictor of onset of disability,[5–8] but the majority of these studies used a single measure of gait speed to predict subsequent disability. There are two shortcomings with this approach. One, a single assessment might simply reflect low vitality and poor general health. If so, attempts to improve gait speed are unlikely to reduce risk of disability. Two, measurement error is more likely to bias findings from studies that use single assessments. Decline in gait speed has been shown to be associated with mortality,[9–11] but few studies have examined its association with disability, with inconsistent findings.[12–15]

Whether baseline fast gait speed and change in fast gait speed over follow-up were independently associated with incidence of disability over 11 years of follow-up was examined in a cohort of French community-dwelling older adults from the Dijon center of the Three-City (3C) Study.

METHODS

Study Population

The 3C Study recruited community-dwelling individuals aged 65 and older from electoral rolls in three French cities in 1999 to 2001 (Bordeaux, Dijon, Montpellier).[16]

JAGS 63:1129–1136, 2015
© 2015, Copyright the Authors
Journal compilation © 2015, The American Geriatrics Society
0002-8614/15/$15.00

The present study is based on data from Dijon (n = 4,931), where a specific study on physical performance was undertaken on adults aged 65 to 85. Participants younger than 85 were invited to the study center to be interviewed in person and for additional investigations at baseline and after 2 (Wave 1, 2001–02), 4 (Wave 2, 2003–04), 7 (Wave 4, 2006–07), 9 (Wave 5, 2008–09), and 11 (Wave 6, 2010–12) years. Older participants were seen at home; from Wave 2 onward, all participants were offered the opportunity of being seen at home. Wave 3 (2005–06) consisted only of a self-administered questionnaire.

The ethical committee of the Kremlin-Bicêtre University-Hospital (France) approved the study protocol, and all participants gave written informed consent.

Gait Speed

Gait speed was measured in participants younger than 85 who visited the study center at baseline and Waves 2, 4, 5, and 6 using two photoelectric cells (6 m apart) connected to a chronometer. Participants were asked to walk at usual and fast (without running) speeds. They started walking 3 m before the start line and stopped walking after the end line so that the measure included neither acceleration nor deceleration time. At Wave 6, for participants younger than 85 who were seen at home, portable photoelectric cells (Racetime2 kit light radio, MicroGate) were used using the same protocol as at the study center. Gait speed was therefore measured at home over 6 m in most instances (85%); shorter distances (3.5–5.9 m) were used if there was not enough space at home.

Gait speed (m/s) was computed as distance (m) divided by the time taken to walk this distance (seconds). Short-term reproducibility was assessed using two measures 5 minutes apart in a random sample of 51 participants (mean age 80.1 ± 3.4). Intraclass correlation coefficients (standard errors (SEs)) were 0.84 (0.02) for usual speed and 0.92 (0.02) for fast speed.[17] Given greater annual decline (−0.017 vs −0.005 m/s), in agreement with other reports,[18,19] and greater interindividual variability (random variability of the slope (SE) 0.0002 (0.00002) vs 0.0001 (0.00001)) in fast speed than usual speed, fast speed was used in the analyses.

Disability

Three disability domains (Data S1) were assessed six times (baseline, Waves 1, 2, 4, 5, 6). Mobility was assessed using the French translation of the Rosow and Breslau scale, which evaluates the ability to perform heavy work around the house, walk half a mile, and climb stairs.[20] The French version of the Lawton-Brody instrumental activity of daily living (IADL) scale evaluates the ability to use a telephone, manage drugs and money, use public or private transportation, and shop and, additionally for women, prepare meals and do housework and laundry.[21] Basic activities of daily living (ADLs) were assessed using the French version of the Katz scale, which evaluates whether participants need help with bathing, dressing, toileting, transferring from bed to chair, and eating; incontinence was excluded because it reflects organ impairment rather than functional limitation.[22] For each domain, participants were considered disabled if they could not perform at least one activity without a given level of help, as defined according to the respective instrument.

A hierarchical disability indicator was constructed[23] that defines four levels of increasing disability by summing up responses to the three dichotomized disability items in a hierarchy (0 = fully independent, 1 = dependent only in relation to the Rosow scale, 2 = dependent on the Rosow and IADL scales but not the ADL scale, 3 = dependent in all domains). This approach has the advantage of taking three disability domains into account simultaneously; it has a reproducibility coefficient of 0.99 and a scalability coefficient of 0.98.[23,24] Few people were disabled in all three domains, leading to the creation of two groups: 2/3 (moderate/severe disability) and 0/1 (no/light disability).

Covariates

Sociodemographic measures drawn from study baseline included age, sex, education (no education to primary school, secondary school, high school to university), and marital status (married; divorced, separated, widowed; single). An unhealthy behaviors score was established as the number of unhealthy behaviors (range 0–4) using measures from study baseline: low to intermediate physical activity (walking <1 h/d or exercising <1 time/wk); consumption of fruits and vegetables less than once per day; current or recent ex-smoker (quit smoking <15 years before baseline); never, former, or heavy drinker (>21 alcoholic drinks/wk for men, >14 for women).[25]

Anthropometric measures included body mass index (BMI) and height. Weight was measured during clinical examinations or self-reported during interviews at all waves. Height was measured or self-reported at baseline and Wave 4. When both measures were available, clinical assessments were used. BMI (kg/m^2) was calculated as weight divided by height squared; baseline height was used to compute BMI at baseline and Waves 1 and 2, and height from Wave 4 was used to compute BMI at Waves 4 to 6.

The following covariates were assessed at study baseline and at each wave of data collection. Cognition was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE), with higher scores corresponding to better function. Depressive symptoms were measured using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), with scores of 16 or greater corresponding to high depressive symptoms;[26] use of psychotropic drugs (antidepressants, anxiolytics, benzodiazepines, hypnotics) was also recorded. Trauma included history of bone fracture or recurrent falls (≥2 falls) over the 2 years preceding each visit. Chronic conditions included self-reported diabetes mellitus, Parkinson's disease, vision difficulties (difficulty recognizing familiar faces at a distance of ≤4 m, with or without glasses), deafness, dyspnea (New York Heart Association Class II, III, or IV: breathless with minor effort, during ordinary activity, or at rest), regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for joint pain, and knee or hip replacement for osteoarthritis. Cardiovascular disease and risk factors included stroke, coronary heart disease, lower-limb arteritis, hypertension (systolic

blood pressure ≥140 mmHg, diastolic blood pressure ≥90 mmHg, or antihypertensive medication), and lipid-lowering drugs as a surrogate for hypercholesterolemia. Expert committees validated incident stroke and coronary heart disease events using hospital and other medical records.[27]

Statistical Analysis

Individuals who were disabled at baseline or had missing data for any of the covariates, for whom disability status was unknown at all waves, or for whom fast gait speed was never measured during follow-up were excluded. Because fast gait speed was measured between age 65 and 85 only, follow-up for disability was restricted to that range. Disability was assessed at each wave, so its precise date of onset was unknown; the midpoint between the data collection wave at which the participant was deemed to have disability and the previous one was therefore used as the date of disability onset. Follow-up was until: (a) Wave 6 for participants who remained disability free and for whom fast gait speed was measured at that wave; (b) date of onset of disability for participants in whom fast gait speed was assessed at the previous wave; (c) date of last assessment at which fast gait speed was measured for all other participants censored as nondisabled at that date.

Participant characteristics were described as a function of disability status at the end of follow-up. Change in fast gait speed was first examined as a function of disability status using a linear mixed model, including the intercept and slope as random effects and a backward scale for time (in years). In addition to an indicator of disability status at the end of follow-up and its interaction with time, the model was adjusted for age at the end of follow-up, sex, and the interaction between sex and time.

To examine the association between baseline fast gait speed and change in fast gait speed over time and the incidence of disability, a joint modeling approach was used that jointly estimates the parameters of longitudinal and survival submodels (Data S1). The intercept and slope (change over time) of the longitudinal submodel were treated as random effects, and sex and baseline age (centered at 65) and their interactions with time were treated as fixed effects. A Weibull function was used for the survival submodel, adjusted for sex and baseline age (centered at 65). Because the independent effects of baseline fast gait speed and change therein on the incidence of disability was of interest, the random intercept (corresponding to individual differences in baseline fast gait speed) and slope (corresponding to individual differences in the slope of change in fast gait speed) were included in the survival submodel to estimate hazard ratios (HRs).[28,29]

The role of covariates in explaining the association between fast gait speed and disability was assessed by including them in the survival submodel from the baseline assessment (sociodemographic measures, unhealthy behaviors, height) or as time-dependent variables (BMI, MMSE tertiles, depressive symptomatology, trauma, chronic conditions, cardiovascular disease, and risk factors). Models with covariates were compared with one without them; their contribution was estimated as percentage change in HRs as $100 \times (\log HR_{Model1} - \log HR_{Model\ 1})/\log HR_{Model1}$.

To exclude reverse causation bias, participants who developed disability in the first 4 (Waves 1–2) and 7 years of follow-up (Waves 1–4) were excluded from sensitivity analyses. The main analyses did not take into account the possibility that some participants may recover from disability; the analysis were repeated by excluding participants who recovered from disability and remained disability free throughout the remaining follow-up.

Analyses were performed using SAS 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) and Stata 12.1 (stjm command; StataCorp LP, College Station, TX); *P*-values were two-sided and those ≤.05 were considered statistically significant.

RESULTS

At study baseline, 379 (8.1%) of 4,692 individuals aged 65 to 85 were disabled and excluded from the analyses. After excluding individuals with missing data for covariates (n = 66), disability status (n = 25), or fast gait speed (394 participants with missing measures at all waves and 60 with missing measures before they became disabled), the analyses were based on 3,814 participants. Excluded participants (n = 499) were older (76.2 vs 73.2, $P < .001$) and less educated (no education to primary school, 38.5% vs 33.8%, age-adjusted $P = .02$) than those included in the analyses.

During a total follow-up of 11 years (mean 5.1 ± 4.2 years), 3,814 participants contributed 20,338 person-years; 628 (68.0% women) developed disability (incidence, 30.9/1,000 person-years). Table 1 shows that participants who developed disability were more likely to be female, to be married, to walk more slowly, and to be in worse health. In particular, there was a strong association between dyspnea and disability over follow-up (odds ratio (OR) = 2.23, $P < .001$). Mean fast gait speed at baseline was 1.54 ± 0.30 m/s. Older and less-educated participants, women, and those in worse health walked more slowly; dyspnea had the strongest effect (beta = −11.65, $P < .001$) (Table S1).

In an unadjusted linear mixed model, mean annual decline in fast gait speed was −0.017 m/s. Those who walked faster at baseline experienced somewhat greater decline over follow-up than those who walked more slowly (covariance of random intercept and slope = −8.26, SE = 1.93, $P < .001$), although this effect was not strong, as evidenced in the spread of participants in the cross-tabulation of quartiles of the individual predictions (best linear unbiased prediction) of intercepts and slopes (Table S2).

Figure 1 presents predicted trajectories of fast gait speed according to disability status at the end of follow-up for 75-year-old women (estimates in Table S3). Those who developed disability during follow-up had a 20% ($P < .001$) faster annual decline in fast gait speed (−0.024 m/s, 95% confidence interval (CI) = −0.028, −0.021) than those who remained disability free (−0.020 m/s, 95% CI = −0.022, −0.019).

Table 2 shows the association between fast gait speed at baseline and change in fast gait speed and incidence of disability. In the simplest model (Model 0), the HR of disability per SD (−0.22 m/s) slower fast gait speed at baseline (random intercept) was 1.73 (95% CI = 1.57–1.90). In a model with the random intercept and slope (Model 1), the HR of disability per SD was 1.77 (95% CI = 1.60–1.94) for

Table 1. Participant Characteristics, Overall and According to Disability Status at the End of Follow-Up

Characteristic	Overall, N = 3,814	Not Disabled, n = 3,186 (83.5%)	Disabled, n = 628 (16.5%)[a]	Odds Ratio (95% Confidence Interval)[b]
Covariates at study baseline				
Age, mean ± SD	73.2 ± 4.6	73.3 ± 4.7	73.0 ± 4.0	0.94 (0.86–1.02)
Men, n (%)	1,493 (39.1)	1,292 (40.6)	201 (32.0)	0.69 (0.58–0.83)
Marital status, n (%)				
Married	2,287 (60.0)	1,897 (59.5)	390 (62.1)	1.87 (1.29–2.70)
Divorced, separated, or widowed	1,211 (31.8)	1,009 (31.7)	202 (32.2)	1.55 (1.06–2.26)
Single	316 (8.3)	280 (8.8)	36 (5.7)	Ref.
Education, n (%)				
No education or primary school	1,289 (33.8)	1,072 (33.6)	217 (34.6)	1.04 (0.84–1.28)
Secondary school	1,235 (32.4)	1,026 (32.2)	209 (33.3)	1.04 (0.84–1.29)
High school or university degree	1,290 (33.8)	1,088 (34.1)	202 (32.2)	Ref.
Number of unhealthy behaviors, n (%)[c]				
0	233 (6.1)	203 (6.4)	30 (4.8)	Ref.
1	958 (25.1)	818 (25.7)	140 (22.3)	1.17 (0.76–1.78)
2	1,563 (41.0)	1,301 (40.8)	262 (41.7)	1.40 (0.93–2.11)
3 or 4	916 (24.0)	750 (23.5)	166 (26.4)	1.57 (1.03–2.39)
Height, cm, mean ± SD	161.9 ± 8.7	162.1 ± 8.7	160.8 ± 8.7	0.95 (0.84–1.07)
Fast gait speed, m/s, mean ± SD	1.54 ± 0.30	1.55 ± 0.30	1.49 ± 0.30	0.84 (0.76–0.93)
Time-dependent covariates				
Body mass index, kg/m^2, mean ± SD[d]	25.8 ± 3.9	25.7 ± 3.9	26.2 ± 4.1	1.17 (1.08–1.27)
Mini-Mental State Examination score, mean ± SD[d]	27.4 ± 1.7	27.4 ± 1.7	27.4 ± 1.8	0.96 (0.88–1.04)
Depressive symptoms, n (%)[e]	1,227 (32.2)	968 (30.4)	259 (41.2)	1.52 (1.27–1.82)
Psychotropic drug use, n (%)[e]	1,457 (38.2)	1,177 (36.9)	280 (44.6)	1.30 (1.09–1.54)
Bone fracture, n (%)[e]	530 (13.9)	424 (13.3)	106 (16.9)	1.24 (0.98–1.57)
Falls, n (%)[e]	1,009 (26.5)	799 (25.1)	210 (33.4)	1.44 (1.19–1.73)
Diabetes mellitus, n (%)[e]	462 (12.1)	369 (11.6)	93 (14.8)	1.41 (1.10–1.81)
Parkinson's disease, n (%)[e]	70 (1.8)	50 (1.6)	20 (3.2)	2.15 (1.27–3.64)
Vision difficulties, n (%)[e]	583 (15.3)	457 (14.3)	126 (20.1)	1.45 (1.16–1.81)
Deafness, n (%)[e]	631 (16.5)	508 (15.9)	123 (19.6)	1.39 (1.11–1.74)
Dyspnea, n (%)[e]	743 (19.5)	543 (17.0)	200 (31.8)	2.23 (1.84–2.70)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for joint pain, n (%)[e]	826 (21.7)	663 (20.8)	163 (26.0)	1.28 (1.05–1.56)
Knee or hip replacement for osteoarthritis, n (%)[e]	337 (8.8)	250 (7.8)	87 (13.9)	1.89 (1.46–2.46)
Cardiovascular disease, n (%)[e,f]	834 (21.9)	664 (20.8)	170 (27.1)	1.55 (1.27–1.89)
Hypertension, n (%)[e]	3,301 (86.5)	2,741 (86.0)	560 (89.2)	1.41 (1.08–1.86)
Hypercholesterolemia, n (%)[e]	1,716 (45.0)	1,411 (44.3)	305 (48.6)	1.18 (0.99–1.40)

[a] Dependent according to the Rosow and instrumental activity of daily living scales with or without the activity of daily living scale (dichotomized hierarchical indicator of disability).
[b] From logistic regression of disability status adjusted for sex; per 1-standard deviation (SD) increase for continuous covariates.
[c] The score of unhealthy behaviors was missing for 144 (4%) participants. An additional "missing" category was included for this variable rather than deleting these subjects.
[d] Mean of all measures taken during follow-up.
[e] At least one report over the follow-up.
[f] Stroke, coronary heart disease, or lower-limb arteritis.

slower fast gait speed at baseline and 1.38 (95% CI = 1.10–1.73) for 1-SD (−0.013 m/s per year) decrease in the random slope (representing faster decline in fast gait speed). For baseline fast gait speed, the association remained significant in the fully adjusted model (HR = 1.54, 95% CI = 1.39–1.72); covariates explained 23.6% of the association. The highest percentage reduction was for chronic conditions (10.4%). For change in fast gait speed, the association became nonsignificant in the fully adjusted model (HR = 1.05, 95% CI = 0.83–1.32); covariates explained 86.3% of the association. The highest percentage reduction was for chronic conditions (58.9%). Dyspnea was the chronic condition that played the strongest role, for baseline speed (6.6%) and change (42.1%).

Participants who developed disability during the first 4 to 7 years of follow-up were excluded from sensitivity analyses (Table 3). Baseline fast gait speed remained associated with disability, with HRs in the same range as in main analyses. The HR for change in fast gait speed was similar to that of main analyses when excluding the first 4 years and tended to be somewhat stronger when excluding the first 7 years. During follow-up, 178 participants recovered from disability and remained disability free throughout follow-up. Analyses excluding these participants showed associations that were even stronger than those from the main analyses (Table S4).

DISCUSSION

Based on a large cohort of French community-dwelling older adults followed over 11 years, slower fast gait speed

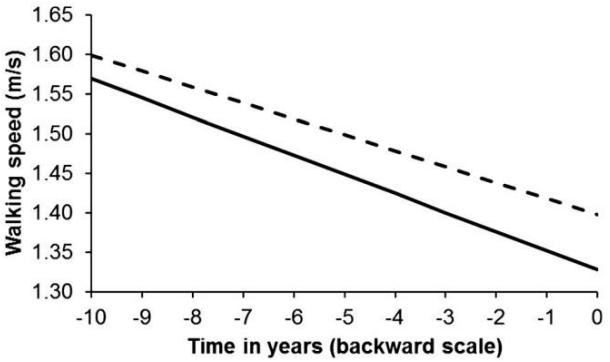


Figure 1. Predicted trajectories of fast gait speed in disabled (solid line) and not disabled (dashed line) women aged 75 at the end of follow-up. Fast gait speed was modeled using a linear mixed model including a random intercept and slope with a backward time scale. Estimates from this model are presented in Table S3.

at baseline and faster decline in fast gait speed thereafter were independent predictors of incident disability. The strength of the association was stronger for fast gait speed at baseline, but HRs were in the same range as that associated with decline (1.4 to 1.8). Chronic conditions, especially dyspnea, explained the largest part of the associations. Finally, fast gait speed at baseline was associated with incident disability 7 years after, independent of change in fast gait speed over this period.

These findings extend those of previous studies showing that poor physical performance is associated with disability,[5–8] although few studies have examined the role of change in physical performance. One study in Americans aged 65 and older showed that poor grip strength and slow gait speed 11 years after baseline and faster decline in grip strength and stride length 5 to 11 years after baseline independently predicted three domains of disability (mobility, upper-extremity function, ADLs) 18 years after baseline.[14] Another study in Americans aged 72 and older examined the association between physical performance (gait speed, timed chair stands, speed of turning) and their change between baseline and Year 1 and ADL disability;[12] decline in physical performance was associated with disability at Year 1 after adjusting for baseline performance but was not associated with disability at Year 3 after adjusting for physical performance at Year 1. These contradictory results may result from the small interval used to determine change in performance and from the long interval between the last gait speed measure and the disability assessment for the second analysis. In addition, change was assessed based on two measures only, which may be subject to regression to the mean. Another study of 93 disabled women aged 65 and older assessed weekly over 24 weeks examined the short-term effect of change in physical function (summary score including gait speed, standing balance, rising from a chair) on ADLs and mobility.[13] At each time point, baseline and change in physical performance were independently associated with disability. Finally, a study in Italians aged 65 and older reported that

Table 2. Incidence of Disability in Relation to Fast Gait Speed at Study Baseline and Change in Fast Gait Speed Over Follow-Up: Analyses Based on a Joint Model

	Fast Gait Speed at Baseline[a]		Slope of Change in Fast Gait Speed[b]	
Model	HR (95% Confidence Interval)	% Change[c]		
0[d,e]	1.73 (1.57–1.90)			
1[e,f]	1.77 (1.60–1.94)		1.38 (1.10–1.73)	
1 + Sociodemographic characteristics[g]	1.81 (1.64–2.00)	−4.1	1.43 (1.14–1.79)	−10.9
1 + Number of unhealthy behaviors	1.72 (1.56–1.90)	4.6	1.36 (1.08–1.71)	4.5
1 + Anthropometric characteristics[h]	1.76 (1.59–1.94)	0.9	1.37 (1.08–1.75)	1.6
1 + Cognitive function[i]	1.81 (1.64–2.00)	−4.2	1.45 (1.14–1.85)	−14.9
1 + Depressive symptoms, psychotropic drugs[j]	1.77 (1.60–1.95)	−0.3	1.35 (1.05–1.73)	6.9
1 + Trauma[k]	1.83 (1.66–2.02)	−6.4	1.40 (1.11–1.77)	−4.3
1 + Chronic conditions[l]	1.66 (1.51–1.84)	10.4	1.14 (0.90–1.45)	58.9
1 + Cardiovascular disease and its risk factors[m]	1.78 (1.62–1.97)	−1.7	1.37 (1.08–1.73)	3.5
Fully adjusted[n]	1.54 (1.39–1.72)	23.6	1.05 (0.83–1.32)	86.3

[a] Per 1-standard deviation (SD) decrease in the random intercept (−0.22 m/s).
[b] Per 1-SD decrease in the random slope (−0.013 m/s per year).
[c] Percentage change = 100 × (log hazard ratio $(HR)_{Model\ 1}$—$logHR_{Model\ i}$)/$logHR_{Model\ 1}$.
[d] Model 0 included only the random intercept in the survival submodel.
[e] Adjusted for sex (reference female) and age at baseline (centered at 65).
[f] Model 1 included the random intercept and slope in the survival submodel.
[g] Baseline marital status and education.
[h] Baseline height and time-dependent body mass index.
[i] Mini-Mental State Examination score (time-dependent).
[j] Center for Epidemiologic Studies Depression Scale or use of psychotropic drugs (time-dependent).
[k] Bone fracture, falls (time-dependent).
[l] Diabetes mellitus, Parkinson's disease, vision difficulties, deafness, dyspnea, nonsteroidal anti-inflammatory drug use for joint pain, knee or hip replacement for osteoarthritis (time-dependent).
[m] Stroke, coronary heart disease, lower-limb arteritis, hypertension, hypercholesterolemia (time-dependent).
[n] All covariates are included in the model.

Table 3. Incidence of Disability in Relation to Fast Gait Speed at Study Baseline and Change in Fast Gait Speed Over Follow-Up: Analyses Based on a Joint Model Excluding the First 4 and 7 Years of Follow-Up

Model	Baseline Fast Gait Speed[a]	Change in Fast Gait Speed[b]
	HR (95% Confidence Interval) % Change[c]	
Exclusion of the first 4 years[d]		
Model 1[e]	1.74 (1.51–2.01)	1.32 (0.98–1.78)
Fully adjusted model[f]	1.61 (1.37–1.89) 14.3	1.04 (0.76–1.42) 85.1
Exclusion of the first 7 years[g]		
Model 1[e]	1.65 (1.26–2.17)	1.61 (1.04–2.50)
Fully adjusted model[f]	1.59 (1.17–2.17) 7.3	1.30 (0.79–2.12) 45.4

[a] Per 1-standard deviation (SD) decrease in the random intercept (−0.22 m/s).
[b] Per 1-SD decrease in the random slope (−0.013 m/s per year).
[c] Percentage change = 100 × (log hazard ratio $(HR)_{Model\ 1}$—$logHR_{Model\ i}$)/$logHR_{Model\ 1}$.
[d] Based on 1,849 participants (n = 1,112 women, 60.1%), of whom 272 (n = 181 women, 66.5%) developed disability.
[e] Adjusted for sex (reference female) and age at baseline (centered at 65).
[f] All covariates included in the model. (See Table 2 for a description of the covariates.)
[g] Based on 1,211 participants (n = 726 women, 60.0%), of whom 77 (n = 52 women, 67.5%) developed disability.

the latest assessed lower extremity performance is a strong predictor of incident mobility and ADL disability independent of previous performance.[30] That study measured physical performance twice (3 years apart) and examined incident disability 6 and 9 years later, whereas the current study measured fast gait speed five times and disability six times over 11 years. The small interval between the two assessments of physical performance and the long interval between the first measure and the disability assessment may account for inconsistent findings.

Using up to five assessments to estimate change in fast gait speed over 11 years, it was shown that it predicted disability independent of fast gait speed at the start of the study. Therefore, assessment of change in fast gait speed, in addition to single assessments, allows the identification of persons whose fast gait speed is initially fine but experience faster decline over follow-up as being at risk of disability. Although those who walked faster tended to have a more-pronounced decline in fast gait speed over follow-up, the correlation was not strong, and participants were relatively evenly distributed across quartiles of initial fast gait speed and change in fast gait speed.

Disability is a long-term process that results from the accumulation of deficits over time. Thus, fast gait speed at study baseline may be a stronger predictor of disability occurring early during follow-up. This hypothesis was tested by excluding cases of disability arising in the 4 to 7 years after the start of the study, and it was found that baseline fast gait speed continued to predict disability at least 7 years later, independent of change in fast gait speed. Therefore, slower fast gait speed is an early marker of future disability and is present several years before disability onset.

The covariates played a stronger role in explaining the association between disability and change in fast gait speed than with baseline fast gait speed. Baseline covariates do not capture all of the lifecourse exposure history of participants before the baseline assessment, whereas changes in covariates over the study period are likely to better capture change in important confounders after the baseline assessment; therefore, it is likely that residual confounding is more important for the baseline association than for the association with change. Multiple factors are likely to be involved in the association between fast gait speed and disability. Dyspnea had the strongest association with fast gait speed and disability and the strongest role in explaining their association. Dyspnea may result from heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and obesity, all of which are risk factors for slow gait speed and disability.[24,31] The results of the current study confirm that better prevention or management of chronic diseases may reduce the risk of disability.

These findings need to be considered in light of some limitations. First, joint models cannot accommodate the interval-censored nature of these data, requiring the use of the midpoint between the wave at which disability was reported and the previous wave to define the date of disability onset. Nevertheless, this approach is reasonable when intervals between assessments are not too large.[32] Second, the possibility that some people may recover from disability was not taken into account, although analyses excluding these people did not change the conclusions. Third, fast rather than usual gait speed was used for the analyses, mainly because the former has a steeper decline and larger interindividual heterogeneity than the latter; these results therefore apply to this measure only. Although clinicians may use it less often than usual gait speed, fast gait speed has been implemented in many studies and settings and is simple to measure; the findings are in favor of its clinical value. Fourth, participants excluded from the analyses were older at baseline and less educated but not significantly different from other participants in terms of sex and marital status. Although the absolute risk of disability was probably underestimated, this would be unlikely to bias the estimate of the associations. Fifth, because fast gait speed was measured only between the ages of 65 and 85, the findings cannot be generalized beyond this age range.

This study's main strengths include its large size and long follow-up with up to six disability and five fast gait speed measures, allowing a precise estimate of fast gait speed decline to be obtained. Physical performance was assessed using an objective and highly reproducible measure. Joint models have several advantages over time-dependent Cox proportional hazard models. By modeling the longitudinal variable as a random process (fast gait speed), they allow more-precise examination of the association between the longitudinal process and outcome by taking measurement error into account.[33] These models are remarkably flexible, whereas time-dependent Cox proportional hazards models allow only the association between the current value of the longitudinal process and the incidence of the outcome to be examined, not allowing the analysis of change in exposure.

In conclusion, in French older adults, slower fast gait speed at baseline was a robust predictor of disability, even assessed 7 years before disability. Moreover, change in fast

gait speed was associated with disability onset over 11 years of follow-up, independent of initial fast gait speed. These results show the importance of repeated physical and disability assessments in older adults to better identify those at higher risk of becoming disabled.

ACKNOWLEDGMENTS

Conflict of Interest: The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this paper. Fanny Artaud is the recipient of a doctoral grant from the EHESP (Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique), Rennes, France. Archana Singh-Manoux receives research support from the National Institutes of Health (National Institute on Aging R01AG013196 (PI), R01AG034454 (PI)).

The 3C Study was supported by 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-Synthélabo Company. The Fondation pour la Recherche Médicale funded 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 Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Program, "Cohortes et collections de données biologiques," Mutuelle Générale de l'Education Nationale, Institut de la Longévité, Conseil Général de la Côte d'or, Fondation Plan Alzheimer.

Author Contributions: Artaud, Elbaz: study design and research. Artaud: data analysis. Dugravot: statistical analysis. Artaud, Singh-Manoux, Elbaz: writing of the paper. Tzourio, Elbaz: data acquisition. Artaud, Elbaz: primary responsibility for final content. All authors read and approved the final manuscript.

Sponsor's Role: None.

REFERENCES

1. Fried LP, Guralnik JM. Disability in older adults: Evidence regarding significance, etiology, and risk. J Am Geriatr Soc 1997;45:92–100.
2. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. JAMA 1998;279:585–592.
3. Gaugler JE, Duval S, Anderson KA et al. Predicting nursing home admission in the U.S.: A meta-analysis. BMC Geriatr 2007;7:13.
4. Daniels R, Metzethin S, van Rossum E et al. Interventions to prevent disability in frail community-dwelling older persons: An overview. Eur J Ageing 2010;7:37–55.
5. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM et al. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. N Engl J Med 1995;332:556–561.
6. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF et al. Lower extremity function and subsequent disability: Consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000;55A:M221–M231.
7. Rosano C, Newman AB, Katz R et al. Association between lower digit symbol substitution test score and slower gait and greater risk of mortality and of developing incident disability in well-functioning older adults. J Am Geriatr Soc 2008;56:1618–1625.
8. den Ouden ME, Schuurmans MJ, Arts IE et al. Physical performance characteristics related to disability in older persons: A systematic review. Maturitas 2011;69:208–219.
9. Perera S, Studenski S, Chandler JM et al. Magnitude and patterns of decline in health and function in 1 year affect subsequent 5-year survival. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005;60A:894–900.
10. White DK, Neogi T, Nevitt MC et al. Trajectories of gait speed predict mortality in well-functioning older adults: The Health, Aging and Body Composition study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2013;68A:456–464.
11. Sabia S, Dumurgier J, Tavernier B et al. Change in fast walking speed preceding death: Results from a prospective longitudinal cohort study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014;69A:354–362.
12. Gill TM, Williams CS, Mendes de Leon CF et al. The role of change in physical performance in determining risk for dependence in activities of daily living among nondisabled community-living elderly persons. J Clin Epidemiol 1997;50:765–772.
13. Mendes de Leon CF, Guralnik JM, Bandeen-Roche K. Short-term change in physical function and disability: The Women's Health and Aging Study. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 2002;57B:S355–S365.
14. Hirsch CH, Buzkova P, Robbins JA et al. Predicting late-life disability and death by the rate of decline in physical performance measures. Age Ageing 2012;41:155–161.
15. McDermott MM, Liu K, Ferrucci L et al. Decline in functional performance predicts later increased mobility loss and mortality in peripheral arterial disease. J Am Coll Cardiol 2011;57:962–970.
16. The 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: Design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. Neuroepidemiology 2003;22:316–325.
17. Dumurgier J, Elbaz A, Dufouil C et al. Hypertension and lower walking speed in the elderly: The Three-City Study. J Hypertens 2010;28:1506–1514.
18. Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20–79 years: Reference values and determinants. Age Ageing 1997;26:15–19.
19. Ko SU, Stenholm S, Metter EJ et al. Age-associated gait patterns and the role of lower extremity strength—results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Arch Gerontol Geriatr 2012;55:474–479.
20. Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. J Gerontol 1966;21:556–559.
21. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9:179–186.
22. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychological function. JAMA 1963;185:914–919.
23. Barberger-Gateau P, Rainville C, Letenneur L et al. A hierarchical model of domains of disablement in the elderly: A longitudinal approach. Disabil Rehabil 2000;22:308–317.
24. Peres K, Verret C, Alioum A et al. The disablement process: Factors associated with progression of disability and recovery in French elderly people. Disabil Rehabil 2005;27:263–276.
25. Artaud F, Dugravot A, Sabia S et al. Unhealthy behaviours and disability in older adults: Three-City Dijon cohort study. BMJ 2013;347:f4240.
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. Psychiatrie Psychobiologie 1989;4:163–166.
27. Blachier M, Dauvilliers Y, Jaussent I et al. Excessive daytime sleepiness and vascular events: The Three City Study. Ann Neurol 2012;71:661–667.
28. Diggle PJ, Sousa I, Chetwynd AG. Joint modelling of repeated measurements and time-to-event outcomes: The fourth Armitage lecture. Stat Med 2008;27:2981–2998.
29. Crowther MJ, Abrams KR, Lambert PC. Joint modelling of longitudinal and survival data. Stata J 2013;13:165–184.
30. Stenholm S, Guralnik JM, Bandinelli S et al. The prognostic value of repeated measures of lower extremity performance: Should we measure more than once? J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014;69A:894–899.
31. Lang IA, Llewellyn DJ, Alexander K et al. Obesity, physical function, and mortality in older adults. J Am Geriatr Soc 2008;56:1474–1478.
32. Law CG, Brookmeyer R. Effects of mid-point imputation on the analysis of doubly censored data. Stat Med 1992;11:1569–1578.
33. Rizopoulos D, Takkenberg JJ. Tools & techniques—statistics: Dealing with time-varying covariates in survival analysis—joint models versus Cox models. EuroIntervention 2014;10:285–288.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Data S1. Methods.

Table S1. Participants' Characteristics and Their Association with Fast Gait Speed at Study Baseline.

Table S2. Cross-Tabulation of Sex-Specific Quartiles of the Predicted Intercept (Representing Baseline Fast Gait Speed) and Slope (Representing Change in Fast Gait Speed) of a Nonadjusted Linear Mixed Model of Fast Gait Speed.

Table S3. Linear Mixed Model Estimates of Change in Fast Gait Speed According to Disability Status at the End of the Follow-Up.

Table S4. Incidence of Disability in Relation to Fast Gait Speed at Study Baseline and Change in Fast Gait Speed over the Follow-Up: Exclusion of 178 Participants who Recovered from Disability and Remained Disability-Free During the Follow-Up.

Please note: Wiley-Blackwell is not responsible for the content, accuracy, errors, or functionality of any supporting materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.

Annexe G. « Unhealthy behaviours and disability in older adults: Three-City Dijon cohort study » - Article publié dans le *British Medical Journal*

BMJ

BMJ 2013;347:f4240 doi: 10.1136/bmj.f4240 (Published 23 July 2013)

RESEARCH

Unhealthy behaviours and disability in older adults: Three-City Dijon cohort study

OPEN ACCESS

Fanny Artaud *PhD candidate*[1 2], Aline Dugravot *statistician*[1 2], Séverine Sabia *research associate*[3], Archana Singh-Manoux *research director*[1 2 3 4], Christophe Tzourio *professor of epidemiology*[5 6], Alexis Elbaz *research director*[1 2 3]

[1]INSERM, Centre for research in Epidemiology and Population Health (CESP), U1018, Social and occupational determinants of health, F-94807, Villejuif, France; [2]Université de Versailles St-Quentin, UMRS 1018, F-78035, Versailles, France; [3]Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK; [4]Centre de Gérontologie, Hôpital Ste Périne, AP-HP, France; [5]INSERM U708, Neuroepidemiology, Bordeaux, France; [6]Université de Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France

Abstract

Objectives To examine the individual and combined associations of unhealthy behaviours (low/intermediate physical activity, consuming fruit and vegetables less than once a day, current smoking/short term ex-smoking, never/former/heavy alcohol drinking), assessed at start of follow-up, with hazard of disability among older French adults and to assess the role of potential mediators, assessed repeatedly, of these associations.

Design Population based cohort study.

Setting Dijon centre of Three-City study.

Participants 3982 (2410 (60.5%) women) French community dwellers aged 65 or over included during 1999-2001; participants were disability-free at baseline when health behaviours were assessed.

Main outcome measure Hierarchical indicator of disability (no, light, moderate, severe) combining data from three disability scales (mobility, instrumental activities of daily living, basic activities of daily living) assessed five times between 2001 and 2012.

Results During the 12 year follow-up, 1236 participants (861 (69.7%) women) developed moderate or severe disability. Interval censored survival analyses (adjusted for age, sex, marital status, and education) showed low/intermediate physical activity (hazard ratio 1.72, 95% confidence interval 1.48 to 2.00), consuming fruit and vegetables less than once a day (1.24, 1.10 to 1.41), and current smoking/short term ex-smoking (1.26, 1.05 to 1.50) to be independently associated with an increased hazard of disability, whereas no robust association with alcohol consumption was found. The hazard of disability increased progressively with the number of unhealthy behaviours independently associated with disability (P<0.001); participants with three unhealthy behaviours had a 2.53 (1.86 to 3.43)-fold increased hazard of disability compared with those with none. Reverse causation bias was verified by excluding participants who developed disability in the first four years of follow-up; these analyses on 890 disability events yielded results similar to those in the main analysis. 30.5% of the association between the unhealthy behaviours score and disability was explained by body mass index, cognitive function, depressive symptoms, trauma, chronic conditions, and cardiovascular disease and its risk factors; the main contributors were chronic conditions and, to a lesser extent, depressive symptoms, trauma, and body mass index.

Conclusions An unhealthy lifestyle is associated with greater hazard of incident disability, and the hazard increases progressively with the number of unhealthy behaviours. Chronic conditions, depressive symptoms, trauma, and body mass index partially explained this association.

Introduction

Disability is commonly defined as a "difficulty or dependency in carrying out activities essential to independent living, including essential roles, tasks needed for self-care and living independently in a home, and desired activities important to one's quality of life."[1] As the risk of disability increases with age, the burden of disability is expected to increase owing to the ageing of populations worldwide, despite declining trends in prevalence of disability in some European studies.[2 3] The number of disabled people in France is projected to increase by 50% between 2000 and 2040.[4] Identifying potentially modifiable risks factors of disability may help to define preventive strategies and slow this progression.

Previous research has shown that unhealthy behaviours (physical inactivity, poor diet, smoking, alcohol abstinence or consumption beyond recommended limits) have an adverse effect on health. Increasing evidence shows that some unhealthy

Correspondence to: A Elbaz alexis.elbaz@inserm.fr

Extra material supplied by the author (see http://www.bmj.com/content/347/bmj.f4240?tab=related#webextra)

No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

behaviours tend to cluster in individuals.[5 6] The risk of obesity, diabetes, cancer, poor cognitive function, stroke, sudden cardiac death, and mortality increases with the number of unhealthy behaviours.[7-18] Unhealthy behaviours such as lack of physical activity, poor diet, smoking, alcohol abstinence, and heavy alcohol consumption have also been shown to be associated with an increased risk of disability in older people.[19-28] However, few studies have examined the combined effect of unhealthy behaviours on disability.[21 29 30] Furthermore, pathways involved in the association between unhealthy behaviours and disability are poorly understood.

Our objective was to investigate the relation between unhealthy behaviours, with each behaviour examined separately and in combination, and the hazard of disability over a 12 year follow-up in a cohort of French older people from the Dijon centre of the Three-City (3C) study. To assess the robustness of associations between unhealthy behaviours and disability, we used repeated measures of disability and a statistical method that takes into account interval censoring and competing risks of death. A further objective was to examine the role of potential mediators (body mass index, cognitive function, depressive symptoms, trauma, chronic conditions, and cardiovascular disease and its risk factors) in the association between unhealthy behaviours and disability.

Methods

Study population

The 3C study is a prospective cohort study that recruited community dwelling older people aged 65 years or over from electoral rolls in three French cities (Bordeaux, Dijon, Montpellier) in 1999-2001.[31] The first six years of follow-up were common to the three study centres; subsequently, each centre had specific aims. The study reported here is based on data from Dijon (n=4931; response rate 35%), where investigators were particularly interested in physical function and disability.

After the baseline examination (wave 0), participants were interviewed in person after two (wave 1, 2001-02), four (wave 2, 2003-04), seven (wave 4, 2006-07), nine (wave 5, 2008-09), and 11 years (wave 6, 2010-12); wave 3 (2005-06) consisted of a self administered questionnaire that did not include disability measures. During the follow-up, every effort was made to contact participants directly or through their relatives and physicians. Over the follow-up, an increasing proportion of participants were seen at their residence (including institutions) rather than at the study centre.

Disability

Disability status was assessed six times over 12 years, at baseline and waves 1, 2, 4, 5, and 6. Three domains of disability were assessed (see supplementary methods): mobility, instrumental activities of daily living, and basic activities of daily living. Mobility was assessed with the French translation of the Rosow and Breslau scale, which evaluates the ability to do heavy work around the house, walk half a mile, and climb stairs.[32] The French version of the Lawton-Brody instrumental activities of daily living scale evaluates the ability to use a telephone, manage drugs and money, use public or private transport, and do shopping and, additionally for women, to prepare meals and do housework and laundry.[33] Basic activities of daily living were assessed through the French version of the Katz scale that evaluates whether participants need help with bathing, dressing, toileting, transferring from bed to chair, and eating; we excluded incontinence as it reflects organ impairment rather than functional limitation.[34] For each disability domain, we considered participants to be disabled if they could not perform at least one activity without a given level of help, as defined by the respective instrument.

We constructed a hierarchical disability indicator,[35] which defines four levels of increasing disability by summing up responses to the three dichotomised disability items in a hierarchy (0=fully independent; 1=dependent only in relation to the Rosow scale; 2=dependent on the Rosow and instrumental activities of daily living scales but not the basic activities of daily living scale; 3=dependent in all domains). This approach has the advantage of taking three disability domains into account simultaneously; this indicator has a reproducibility coefficient of 0.99 and a scalability coefficient of 0.98.[35 36] Few people were disabled in the three domains, and we compared people in groups 2/3 (moderate/severe) with those in groups 0/1 (no/light disability).

Unhealthy behaviours

Data on health behaviours came from the baseline questionnaire. We categorised behaviours as healthy/unhealthy a priori on the basis of previous findings; we did sensitivity analyses to ensure that findings were robust to categorisations used in the analysis.

Physical activity was assessed through questions on frequency of daily walking and exercise (for example, gym, swimming, cycling) and categorised as high (walking more than one hour a day and exercising more than once a week), low (walking less than one hour a day and exercising less than once a week), and intermediate (all others). We considered low or intermediate physical activity levels to be unhealthy behaviours.

Consumption of fruit and vegetables was assessed through questions on frequency of consumption of raw and cooked fruit and vegetables. Responses were on a six point scale ("never" to "at least once a day"). We classified participants as consuming fruit or vegetables at least once a day, four to six times a week, and less than four times a week. We considered eating fruit or vegetables less than once a day to be an unhealthy behaviour in the analysis.

Smoking status was assessed through questions on cigarettes smoked during different periods of adult life and age at which participants started or quit smoking. Using these data, we categorised smoking status as never smoker, long term ex-smoker (quit smoking at least 15 years before baseline), short term ex-smoker (quit smoking less than 15 years before baseline), and current smoker. The 15 year cut-off allows a distinction to be made between people who stopped smoking in midlife and those who stopped smoking later in life, close to the baseline examination, when smoking cessation is more likely to be due to health problems.[15 29] We considered current smoking and short term ex-smoking to be unhealthy behaviours.

Consumption of alcohol was assessed by questions on weekly number of alcoholic drinks. We categorised alcohol consumption as never drinker, former drinker, light to moderate drinker (1-21 alcoholic drinks a week for men and 1-14 for women),[37] and heavy drinker. Other studies among older adults have also used this definition.[12 16 38] We considered alcohol drinking other than light to moderate to be an unhealthy behaviour.

Covariates

Baseline sociodemographic measures considered to be potential confounders included age, sex, education (no education/primary school, secondary school, high school/university), and marital status (married, divorced/separated/widowed, single).

No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

On the basis of previous literature, we identified characteristics that may mediate the relation between unhealthy behaviours and disability. Cardiovascular disease, stroke, diabetes, cognitive and visual impairment, dyspnoea, and depression have been associated with the hierarchical indicator of disability.[36] Depressive symptoms, falls, and hearing/visual impairment have been associated with greater risk of incident disability in basic activities of daily living in women.[39] Finally, high body mass index, osteoarthritis, hip fracture, and cancer are also associated with an increased risk of disability.[40-43] These covariates were assessed at baseline and each wave of data collection.

Body mass index was calculated as weight divided by height squared and categorised as less than 25 (normal weight), 25 to less than 30 (overweight), and 30 or above (obese). Cognitive function was assessed through a global test (mini-mental state examination), with higher scores corresponding to better function; we categorised the scores in thirds. Depressive symptoms were measured by the Centre for Epidemiologic Studies depression scale; scores of 16 and above correspond to high depressive symptoms.[44] Trauma included a history of bone fracture or recurrent falls (at least two falls) in the previous two years. Chronic conditions included self reported diabetes, Parkinson's disease, vision difficulties (difficulty in recognising familiar faces at a distance of 4 m or less, with or without glasses), deafness, dyspnoea (New York Heart Association classification), non-steroidal anti-inflammatory drug use for joint pain, and cancer. Cardiovascular disease and its risk factors included stroke, coronary heart disease, lower limb arteritis, hypertension (systolic blood pressure ≥140 mm Hg, diastolic blood pressure ≥90 mm Hg, or antihypertensive drugs), and lipid lowering drugs as a surrogate for hypercholesterolaemia. Incident stroke and coronary heart disease events were validated by expert committees set up by the study to classify these events by using hospital and medical records.[45]

Statistical analysis

We described participants' characteristics as a function of disability status at the end of the follow-up and the number of unhealthy behaviours at baseline. Disability was assessed at each wave, but the precise date of onset was unknown. In addition, participants could have become disabled between two visits and died before the next visit without having been seen and identified as being disabled. To take into account the interval censored nature of our data and competing risks of death, we used a multistate model with transitions between three states (disease-free, disabled, dead) and a Weibull distribution for the hazards. This approach takes interval censoring into account and allows those who die between two waves of data collection to become disabled before dying.[46] All participants who developed disability over the follow-up were interval censored between the wave when disability was ascertained and the previous wave. Participants who remained alive without disability over the follow-up were right censored at the last wave. We used age as the timescale, with entry time defined as the participant's age at baseline. Models were adjusted for confounders (sex, education, marital status) and the interaction between sex and marital status, because preliminary analyses showed that the association between marital status and disability was modified by sex.

We estimated the hazard of disability over the follow-up associated with baseline unhealthy behaviours, for each behaviour on its own and in combination. We firstly did analyses for the dichotomised hierarchical indicator of disability and then repeated them for each domain separately; because few participants were disabled in basic activities of daily living, we combined those disabled in basic activities of daily living or instrumental activities of daily living.[23] People disabled for the corresponding domain at baseline were excluded from the analyses.

We first built separate models for each unhealthy behaviour (model 1). To assess their independent effects, we then included all unhealthy behaviours in a single multivariable model, either as categorical (model 2) or binary variables (unhealthy/healthy) (model 3). Finally, we examined the relation between disability and an unhealthy behaviours score (hazard ratio per unit increase in the unhealthy behaviours score), constructed as the number of unhealthy behaviours independently associated with disability in model 3 (low/intermediate physical activity; consumption of fruit and vegetables less than once a day; current smoking and short term ex-smoking) and ranging from zero to three.[9 12-15]

Interactions between unhealthy behaviours and sex were not statistically significant; our primary analyses are therefore reported for men and women combined, with adjustment for sex. In supplementary tables, we show analyses stratified by sex because the hazard of disability was higher in women and behaviours varied as a function of sex.

We ran several sensitivity analyses. We examined alternative definitions of unhealthy behaviours to assess the pertinence of the a priori definitions used. Disability is a progressive process, and declining function preceding onset of disability may influence health behaviours at baseline, particularly for disability occurring shortly after the baseline examination (reverse causation); to assess this potential bias, we excluded participants with incident disability at waves 1 or 2 (that is, those who developed disability during the first four years of the follow-up). Our main analyses do not take into account the possibility that some participants may recover from disability; we therefore excluded these cases and repeated the analysis. Time to event analyses require a binary outcome; to take into account the ordinal nature of the disability indicator, we used multinomial logistic regression at each wave, with the hierarchical score as the dependent variable.

We examined the extent to which the association between unhealthy behaviours and disability was explained by mediators (body mass index, cognitive function, depressive symptoms, trauma, chronic conditions, cardiovascular disease and risk factors) by estimating the percentage reduction as $100\times(\beta_{model\ 1}-\beta_{model\ i})/\beta_{model\ 1}$, where β is a regression coefficient from a survival model including time dependent covariates.

We did analyses with SAS 9.3 and the R (2.14) SmoothHazard package. P values are two sided, and we considered those of 0.05 or below to be statistically significant.

Results

At baseline, 488 (9.9%) of 4931 participants were disabled and excluded from the analyses; a further 195 participants dropped out of the study before wave 1 and did not die during the follow-up. These participants were less physically active (17.7% *v* 24.7% in the high category; P=0.05) and less likely to consume alcohol lightly to moderately (49.5% *v* 63.7%; P<0.001) than were those who remained in the study; no major differences existed in age, sex, diet, smoking, and number of unhealthy behaviours (all P>0.05). Moreover, 266 participants had missing data on at least one health behaviour (n=254) or the outcome (n=12). Our analyses are therefore based on 3982 participants (2410 (60.5%) women) (supplementary figure A). Compared with participants included in the analyses, those excluded (n=461) were older (75.1 *v* 73.9 years; P<0.001), more likely

No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

to consume fruit and vegetables less than once a day (72.1% *v* 66.9%; age adjusted P=0.02), and less likely to drink alcohol lightly to moderately (56.3% *v* 63.7%; age adjusted P=0.01). No differences existed for sex, physical activity, smoking, and number of unhealthy behaviours (all age adjusted P>0.05).

During a total follow-up of 12 years (mean 6.8 (SD 3.4) years), 3982 participants contributed 27 141 person years and 1236 (861 (69.7%) women) developed disability (incidence 45.5/1000 person years). Incidence of disability increased from 3.4/1000 in participants aged 65-70 years to 288.0/1000 in those over 90 years. During the follow-up, 992 participants died, of whom 702 were not disabled at their last examination before death. Among participants who remained disability-free and alive, 937 were last seen at wave 6, 296 at wave 5, 293 at wave 4, 361 at wave 2, and 155 at wave 1; no differences existed for diet (age adjusted P=0.37), smoking (age adjusted P=0.90), and alcohol consumption (age adjusted P=0.70) between participants seen at wave 6 and those censored before; participants censored before wave 6 tended to be older (73.1 *v* 70.9 years; P<0.001) and less physically active (24.5% *v* 37.4% in the high category; age adjusted P<0.001).

Table 1⇓ shows participants' characteristics overall and by disability status. Participants who developed disability were older and less likely to be men, less likely to be married, and less educated than were participants without disability. They were also less physically active, consumed fewer fruits and vegetables, and had a higher number of unhealthy behaviours and a worse health profile. Overall, those who became disabled were less often ever-smokers, but this pattern resulted from confounding by sex and age. Unhealthy behaviours clustered in individuals; those with one unhealthy behaviour were more likely to also have other unhealthy behaviours (odds ratios ranging from 1.2 to 1.5). Approximately 26% of participants had one unhealthy behaviour, 42% had two, 23% had three, 3% had four, and 6% had none. Unhealthy behaviours were more frequent in older participants and in men. In age and sex adjusted analyses, lower education and being married were associated with a greater number of unhealthy behaviours (supplementary table A).

Table 2⇓ shows that in separate models for each unhealthy behaviour (model 1), participants reporting low or intermediate physical activity had a 1.76 (95% confidence interval 1.51 to 2.05)-fold higher hazard of disability. Participants who consumed fruit and vegetables less than once a day had a 1.29 (1.14 to 1.45)-fold increased hazard of disability. Current smokers and short term ex-smokers had a 1.29 (1.09 to 1.54)-fold increased hazard of disability compared with never smokers and long term ex-smokers. Only former drinkers had a higher hazard of disability (hazard ratio 1.49, 1.05 to 2.12) compared with light to moderate drinkers. Model 2 included all four unhealthy behaviours simultaneously as categorical variables; hazard ratios were similar to those in model 1. Model 3 corresponds to similar analyses with behaviours simplified as dichotomous variables, showing that smoking, low/intermediate physical activity, and poor diet remained associated with disability.

Supplementary table B shows analyses for mobility and disability in activities of daily living (basic or instrumental). Low/intermediate physical activity and low consumption of fruit and vegetables were associated with impairment of mobility; we found no association for smoking and alcohol. Low/intermediate physical activity, low consumption of fruit and vegetables, and smoking were associated with disability in basic or instrumental activities of daily living, whereas alcohol was not.

Although the interactions between sex and unhealthy behaviours were not statistically significant (all P>0.30), stratified analyses showed some sex differences (supplementary table C). The association of physical activity with disability was of a similar magnitude in both sexes, and hazard ratios were higher in men than in women for consumption of fruit and vegetables and number of unhealthy behaviours. We found no association with smoking in women; in men, short term ex-smokers had an increased hazard of disability compared with never smokers. For alcohol, we found no association in men; in women, former drinkers had an increased hazard of disability compared with light to moderate drinkers.

The hazard of disability increased with the number of unhealthy behaviours (figure⇓). The hazard ratio per unit increase in the unhealthy behaviour score was 1.39 (1.29 to 1.51) for the hierarchical indicator, 1.24 (1.16 to 1.33) for mobility impairment, and 1.31 (1.22 to 1.40) for disability in basic or instrumental activities of daily living. For the hierarchical indicator, participants with three unhealthy behaviours had a 2.53 (1.86 to 3.43)-fold increased hazard of disability. This association seemed stronger in men (hazard ratio 3.23, 1.88 to 5.54) than in women (1.94, 1.28 to 2.95) (P for difference=0.60) (supplementary table C). Hazard ratios for disability in basic or instrumental activities of daily living (2.11, 1.60 to 2.78, overall; 2.40, 1.52 to 3.80, in men; 1.70, 1.14 to 2.54, in women) and mobility impairment (1.91, 1.50 to 2.44, overall; 2.05, 1.43 to 2.96, in men; 1.92, 1.33 to 2.79, in women) were lower. In sensitivity analyses, we added alcohol consumption to the score; hazard ratios increased with the number of unhealthy behaviours but were smaller than hazard ratios based on the original score (supplementary figure B).

We examined alternative definitions of unhealthy behaviours. For physical activity, a small number of people (n=212) who did not walk but exercised regularly did not have an increased hazard of disability. However, grouping them with those who walked and exercised instead of in the unhealthy category had a small effect (hazard ratio 1.85, 1.61 to 2.12) (supplementary table D). Including this definition in the score of unhealthy behaviours also had little effect (supplementary table E). Using different lag times to distinguish short term and long term ex-smokers had little influence on the association between current smoking/short term ex-smoking and disability (supplementary table F) and minimal influence on the association between the score of unhealthy behaviours and disability (data not shown). For alcohol, we excluded first heavy drinkers and then abstainers from the analyses to assess the suitability of grouping them together and found similar results (supplementary table G); using alternative thresholds to define light to moderate drinkers (for example, 1-11 drinks a week; 1-11 drinks a week in men and 1-7 in women) yielded similar conclusions (data not shown).

In further sensitivity analyses, we excluded 346 participants (28% of those who developed disability) who developed disability during the first four years of follow-up; these analyses were based on 2584 participants, of whom 890 developed disability (table 3⇓). Hazard ratios were similar for physical activity and strengthened for consumption of fruit and vegetables and for smoking compared with original analyses. Conclusions for alcohol consumption were unchanged.

During the follow-up, 297 participants (24% of those who developed disability) recovered from disability; 243 of them remained disability-free throughout the follow-up. Analyses excluding these participants yielded similar results to those in the main analysis (supplementary table H). Analyses based on multinomial logistic regression showed that odds ratios increased

No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

in both rows and columns, leading us to conclude that for a given number of unhealthy behaviours the hazard increased with increasing levels of disability and that for each level of disability the hazard increased with the number of unhealthy behaviours (supplementary table I).

Table 4⇓ shows the role played by potential mediators in the association between the number of unhealthy behaviours and disability. For the score of unhealthy behaviours, 30.5% of the association was explained by the mediators included in the model. The highest percentage reductions were for chronic conditions (11.5%), followed by depressive symptoms (9.0%), trauma (7.1%), and body mass index (5.6%).

Discussion

In analyses based on a large cohort of French community dwelling older adults, three modifiable unhealthy behaviours—physical inactivity, poor diet, and smoking—were independently associated with an increased hazard of disability over a 12 year follow-up. The hazard of disability increased progressively with the number of unhealthy behaviours. Compared with people without unhealthy behaviours, those with three unhealthy behaviours had a 2.5-fold increased hazard of disability. Among several potential mediators, chronic conditions, and, to a lesser extent, depressive symptoms, trauma, and body mass index partially explained this association.

What this study adds

Previous research has shown an increased risk of disability in physically inactive people,[19-22] those with an unhealthy diet,[23-25] current smokers,[19 21 26 27] alcohol abstainers,[19 21 22 28] and heavy alcohol drinkers.[21] However, not all studies took into account multiple behaviours simultaneously. Thus, confounding cannot be ruled out as a potential explanation because unhealthy behaviours are known to cluster.[5 6] For instance, one study showed that the inverse association between moderate alcohol consumption and incident limitation of mobility was considerably attenuated after adjustment for education, income, body mass index, and other lifestyle variables such as smoking and physical activity.[28] In our study, physical inactivity, low consumption of fruit and vegetables, and smoking were associated with disability and remained associated in models in which all unhealthy behaviours were included simultaneously. Our results thus suggest independent associations for three of the four behaviours considered.

Moreover, apart from notable exceptions, most studies have examined health behaviours separately and not their combined effect. One study examined the combined effect of smoking, alcohol consumption, physical activity, and sleep on the risk of walking and bathing disability in people aged 60 years and over in Taiwan.[21] Not smoking, moderate alcohol consumption, regular exercise, and sleeping six to eight hours a day were inversely and independently associated with the risk of disability. Another study examined the association of smoking, alcohol intake, physical activity, and diet with impairment of mobility in obese and non-obese people aged 70-79 years in the United States.[29] Current and former smoking, former alcohol intake, low physical activity, and an unhealthy diet were risk factors for incident limitation of mobility in non-obese older people, whereas in obese people the association was evident only for low physical activity. In agreement with our findings, both studies showed that behaviours had cumulative effects and that the risk of disability increased progressively with the number of unhealthy behaviours. A third study also showed, in both men and women, a combined effect of smoking, body mass index, and physical activity on the risk of disability in basic activities of daily living.[30]

Disability is a progressive process, and declining function is likely to influence health behaviours and therefore contribute to some of the observed associations between unhealthy behaviours and disability (reverse causation), particularly for physical activity and diet. An important contribution of our study was to examine the association between unhealthy behaviours at study inception and incident disability after exclusion of the participants who developed disability in the first four years of follow-up (about 30% of all incident cases). The results of these analyses, discussed below for each of the behaviours, yielded findings largely consistent with our main analyses, thus ruling out reverse causation as an explanation of our findings. Only one previous study, based on a total of 6.5 years of follow-up, considered reverse causation by excluding participants who developed disability in the first two years.[29] Our study, which had a longer follow-up and allowed us to exclude participants who developed disability in the first four years, provides more convincing evidence that the association between unhealthy behaviours and disability does not result from reverse causation.

Our findings are in line with studies on mortality,[12-15 17 18] chronic diseases,[8] or cognition,[9] showing unhealthy behaviours to have cumulative effects. These findings have important public health implications, as these behaviours are potentially modifiable, and interventions aimed at promoting a healthy lifestyle may help to prevent the onset of disability. In addition, our findings suggest that interventions targeting multiple behaviours may carry greater benefit than simpler interventions.

Possible explanations

In our study, low or intermediate physical activity was strongly associated with disability. This association may partly reflect the fact that declining function preceding disability could affect physical activity (reverse causation); excluding participants disabled at baseline may not be sufficient to remove this effect. In analyses excluding the first years of follow-up, the association of physical activity with disability was very similar, suggesting that reverse causation does not fully account for this association. Regarding diet, previous analyses based on the Bordeaux-3C study showed that adherence to a Mediterranean-type diet was associated with the risk of disability in basic or instrumental activities of daily living in women but not in men, although reasons for this difference were unclear.[23] In our study, consumption of fruit and vegetables was associated with disability in both sexes, even in analyses excluding the first years of follow-up. Regarding smoking, participants who quit smoking more than 15 years before study inception did not have an increased hazard of disability compared with never smokers, whereas more recent ex-smokers and current smokers had an increased hazard of disability that persisted in analyses excluding the first years of follow-up.

Our results for alcohol consumption were less robust. Former drinkers represented a small proportion of the sample (2.2%) and had a 50% greater hazard of disability; this association was no longer statistically significant after adjustment for other behaviours. In older populations, it has been suggested that poor health increases the likelihood of not drinking alcohol. However, in our analysis this association remained present and strengthened in analyses excluding the first years of follow-up, suggesting that it was not fully explained by former drinkers developing disability soon after baseline. Abstainers and heavy drinkers did not have an increased hazard of disability.

No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

Participants reporting heavy drinking at baseline probably represent a selected group who survived until at least 65 years despite heavy drinking.

The most important contributors to the association between unhealthy behaviours and disability were chronic conditions (especially dyspnoea), depressive symptoms, trauma, and higher body mass index. Dyspnoea is a hallmark of heart failure, which is a major cause of disability in older people. Body mass index is an important risk factor for disability,[19 29 47 48] and the prevalence of obesity increases with the number of unhealthy behaviours.[7] A previous study also showed that body mass index partially explained the association between alcohol consumption and impairment of mobility.[28] Cognitive function and cardiovascular disease and its risk factors made modest contributions to the association in our study. For some of these covariates (such as hypertension), results can be explained by a lack of strong associations with health behaviours. Although we considered these covariates measured over the follow-up to mediate the association between unhealthy behaviours measured at baseline and disability, some of the mediators may have a bidirectional association with behaviours over the follow-up.

Strengths and weaknesses of study

Our findings need to be considered in the light of some limitations. Firstly, disability was self reported, even though the validity of this measure has been well established with respect to objective measures of physical and cognitive function.[49-51] Secondly, the main analyses did not take into account the possibility that some people recover from disability. However, analyses excluding these people did not change our results. Thirdly, time to event analyses do not allow categorical outcomes, leading us to dichotomise the hierarchical indicator of disability; analyses based on multinomial logistic regression showed that risk increased with increasing levels of disability and with the number of unhealthy behaviours. Fourthly, health behaviours were assessed at baseline and we were not able to take into account changes before baseline or over the follow-up. Owing to the potential for reverse causation, time dependent health behaviours may in fact lead to overestimate some of the associations. In addition, health behaviours are relatively stable over time in older people, except in those with serious illness or just before death.[52 53] Fifthly, health behaviours were assessed using relatively simple questions and a risk of some misclassification exists; this, however, would bias the examined associations towards the null. We defined behaviours a priori, on the basis of previous studies; sensitivity analyses that assessed alternative definitions yielded results largely consistent with our main findings. Sixthly, participants excluded from the analyses were older at baseline but not significantly different from other participants except for alcohol consumption and fruit and vegetable intake. Although we probably underestimated the absolute risk of disability, this would be unlikely to bias the estimate of the association between unhealthy behaviours and disability. Seventhly, we have probably underestimated the role of some mediators, particularly stroke, because participants with severe stroke during the follow-up may have dropped out of the study. Finally, at baseline, participants were community dwelling, well functioning older adults and therefore in better health than people who did not participate. Although this may lead to underestimation of the incidence of disability, provided that follow-up is adequate, the association between baseline exposures and the incidence of an outcome is unlikely to be biased.[54] Selection bias may, however, have an effect on estimation of the role of mediators by biasing their baseline association with unhealthy behaviours[55]; our use of time dependent covariates attenuates this concern.

This study's main strengths include its large size and length of follow-up with regular assessments of disability. The main outcome is a hierarchical indicator of disability that combines information from three disability scales ordered in a hierarchy that better describes the evolution of disability.[35] In addition, we used a statistical method that takes interval censoring and competing risk of death into account. Finally, associations between unhealthy behaviours and disability remained present after exclusion of the first years of follow-up, suggesting that the associations of disability with low physical activity and poor diet were not explained by disability occurring close to the assessments of these behaviours. For people who quit smoking recently (defined as stopping smoking in the 15 years before the baseline examination), the observed hazard of disability also suggests that reverse causation did not contribute to the association between smoking and disability.

Conclusion

This cohort study among French older adults suggests that an unhealthy lifestyle, characterised by physical inactivity, an unhealthy diet, and smoking, is associated with greater hazard of disability, which increased progressively with the number of unhealthy behaviours. Health behaviours are potentially modifiable, and our findings may be useful for policy makers regarding the potential benefit of multi-behaviour interventions compared with single behaviour interventions.

We thank Célia Touraine for her help in implementing interval censored analyses.

Contributors: FA, SS, AS-M, and AE designed the study. FA did the statistical analyses. AD provided assistance with the statistical analyses. FA and AE drafted the manuscript. All authors critically revised the manuscript for important intellectual content. CT obtained funding and supervised the study. FA and AE are the guarantors.

Funding: The 3C study is 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-Synthélabo Company. The Fondation pour la Recherche Médicale funded 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 Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Program, "Cohortes et collections de données biologiques," Mutuelle Générale de l'Education Nationale, Institut de la Longévité, Conseil Général de la Côte d'or, and Fondation Plan Alzheimer. This research was also funded by Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES, N°063/11-DAS). FA is the recipient of a doctoral grant from the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Paris, France, and the EHESP (Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique), Rennes, France. The sponsors had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, the writing of the report, or the decision to submit the paper for publication.

Competing interests: All authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: CT has received research support from Agence Nationale de la Recherche (ANR) and Fondation Plan Alzheimer for the Three-City Study; CT has served on scientific advisory boards for Merck Sharp and Dohme and Fondation Plan Alzheimer and has received speaker honorariums from Abbott and Fondation Recherche HTA; no relationships with other companies that might have an interest in the submitted work in the previous three years;

No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

What is already known on this topic

Some evidence shows that unhealthy behaviours are associated with an increased risk of disability in older people, but their independent contribution to disability remains unclear

Few studies have examined the combined association of unhealthy behaviours with disability, and reverse causation may have contributed to the association in previous studies

The pathways involved in the association between unhealthy behaviours and disability are poorly understood

What this study adds

Low/intermediate physical activity, a diet poor in fruit and vegetables, and smoking, were independently associated with an increased hazard of disability

The hazard of disability increased progressively with the number of unhealthy behaviours; people with three unhealthy behaviours had more than a twofold increased hazard of disability

Similar conclusions were reached in analyses restricted to participants who developed disability more than four years after the assessment of behaviours, ruling out reverse causation as a major explanation

Chronic conditions, and to a lesser extent depressive symptoms, trauma, and body mass index, partially explained this association

no other non-financial interests that may be relevant to the submitted work.

Ethical approval: The study protocol was approved by the ethical committee of the Kremlin-Bicêtre University-Hospital (France), and all participants gave written informed consent.

Data sharing: No additional data available.

1 Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-63.
2 Peres K, Helmer C, Letenneur L, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P. Ten-year change in disability prevalence and related factors in two generations of French elderly community dwellers: data from the PAQUID study. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:229-35.
3 Donald IP, Foy C, Jagger C. Trends in disability prevalence over 10 years in older people living in Gloucestershire. *Age Ageing* 2010;39:337-42.
4 Duée M, Rebillard C. La dépendance des personnes âgées: une projection en 2040. *Données sociales—La société française* 2006;édition 2006:613-9.
5 Poortinga W. The prevalence and clustering of four major lifestyle risk factors in an English adult population. *Prev Med* 2007;44:124-8.
6 Pronk NP, Anderson LH, Crain AL, Martinson BC, O'Connor PJ, Sherwood NE, et al. Meeting recommendations for multiple healthy lifestyle factors: prevalence, clustering, and predictors among adolescent, adult, and senior health plan members. *Am J Prev Med* 2004;27(2 suppl):25-33.
7 Harrington J, Perry IJ, Lutomski J, Fitzgerald AP, Shiely F, McGee H, et al. Living longer and feeling better: healthy lifestyle, self-rated health, obesity and depression in Ireland. *Eur J Public Health* 2010;20:91-5.
8 Ford ES, Bergmann MM, Kroger J, Schienkiewitz A, Weikert C, Boeing H. Healthy living is the best revenge: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam study. *Arch Intern Med* 2009;169:1355-62.
9 Sabia S, Nabi H, Kivimaki M, Shipley MJ, Marmot MG, Singh-Manoux A. Health behaviors from early to late midlife as predictors of cognitive function: the Whitehall II study. *Am J Epidemiol* 2009;170:428-37.
10 Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008;118:947-954.
11 Chiuve SE, Fung TT, Rexrode KM, Spiegelman D, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Adherence to a low-risk, healthy lifestyle and risk of sudden cardiac death among women. *JAMA* 2011;306:62-9.
12 Hamer M, Bates CJ, Mishra GD. Multiple health behaviors and mortality risk in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:370-2.
13 Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med* 2008;5:e12.
14 Kvaavik E, Batty GD, Ursin G, Huxley R, Gale CR. Influence of individual and combined health behaviors on total and cause-specific mortality in men and women: the United Kingdom health and lifestyle survey. *Arch Intern Med* 2010;170:711-8.
15 Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292:1433-9.
16 Loef M, Walach H. The combined effects of healthy lifestyle behaviors on all cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2012;55:163-70.
17 Van Dam RM, Li T, Spiegelman D, Franco OH, Hu FB. Combined impact of lifestyle factors on mortality: prospective cohort study in US women. *BMJ* 2008;337:a1440.
18 Van den Brandt PA. The impact of a Mediterranean diet and healthy lifestyle on premature mortality in men and women. *Am J Clin Nutr* 2011;94:913-20.
19 LaCroix AZ, Guralnik JM, Berkman LF, Wallace RB, Satterfield S. Maintaining mobility in late life: II. Smoking, alcohol consumption, physical activity, and body mass index. *Am J Epidemiol* 1993;137:858-69.
20 Landi F, Russo A, Barillaro C, Cesari M, Pahor M, Danese P, et al. Physical activity and risk of cognitive impairment among older persons living in the community. *Aging Clin Exp Res* 2007;19:410-6.
21 Liao WC, Li CR, Lin YC, Wang CC, Chen YJ, Yen CH, et al. Healthy behaviors and onset of functional disability in older adults: results of a national longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:200-6.
22 Wang L, van Belle G., Kukull WB, Larson EB. Predictors of functional change: a longitudinal study of nondemented people aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1525-34.
23 Feart C, Peres K, Samieri C, Letenneur L, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Adherence to a Mediterranean diet and onset of disability in older persons. *Eur J Epidemiol* 2011;26:747-56.
24 Houston DK, Stevens J, Cai J, Haines PS. Dairy, fruit, and vegetable intakes and functional limitations and disability in a biracial cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Clin Nutr* 2005;81:515-22.
25 Vercambre MN, Boutron-Ruault MC, Ritchie K, Clavel-Chapelon F, Berr C. Long-term association of food and nutrient intakes with cognitive and functional decline: a 13-year follow-up study of elderly French women. *Br J Nutr* 2009;102:419-27.
26 Chakravarty EF, Hubert HB, Krishnan E, Bruce BB, Lingala VB, Fries JF. Lifestyle risk factors predict disability and death in healthy aging adults. *Am J Med* 2012;125:190-7.
27 Tsubota-Utsugi M, Ito-Sato R, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, et al. Health behaviors as predictors for declines in higher-level functional capacity in older adults: the Ohasama study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1993-2000.
28 Maraldi C, Harris TB, Newman AB, Kritchevsky SB, Pahor M, Koster A, et al. Moderate alcohol intake and risk of functional decline: the Health, Aging, and Body Composition study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1767-75.
29 Koster A, Penninx BW, Newman AB, Visser M, van Gool CH, Harris TB, et al. Lifestyle factors and incident mobility limitation in obese and non-obese older adults. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:3122-32.
30 Vita AJ, Terry RB, Hubert HB, Fries JF. Aging, health risks, and cumulative disability. *N Engl J Med* 1998;338:1035-41.
31 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.
32 Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. *J Gerontol* 1966;21:556-9.
33 Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-86.
34 Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychological function. *JAMA* 1963;185:914-9.
35 Barberger-Gateau P, Rainville C, Letenneur L, Dartigues JF. A hierarchical model of domains of disablement in the elderly: a longitudinal approach. *Disabil Rehabil* 2000;22:308-17.
36 Peres K, Verret C, Alioum A, Barberger-Gateau P. The disablement process: factors associated with progression of disability and recovery in French elderly people. *Disabil Rehabil* 2005;27:263-76.
37 Andrews G, Jenkins R. Management of mental disorders (UK edition). World Health Organization Collaborating Centre for Mental Health and Substance Abuse, 1999.
38 Sabia S, Singh-Manoux A, Hagger-Johnson G, Cambois E, Brunner EJ, Kivimaki M. Influence of individual and combined healthy behaviours on successful aging. *CMAJ* 2012;184:1985-92.
39 Rosso AL, Eaton CB, Wallace R, Gold R, Stefanick ML, Ockene JK, et al. Geriatric syndromes and incident disability in older women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:371-9.
40 Wong E, Stevenson C, Backholer K, Mannan H, Pasupathi K, Hodge A, et al. Adiposity measures as predictors of long-term physical disability. *Ann Epidemiol* 2012;22:710-6.
41 Ling SM, Xue QL, Simonsick EM, Tian J, Bandeen-Roche K, Fried LP, et al. Transitions to mobility difficulty associated with lower extremity osteoarthritis in high functioning older women: longitudinal data from the Women's Health and Aging Study II. *Arthritis Rheum* 2006;55:256-63.
42 Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, Ransom JE, Melton LJ. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1644-50.
43 Hewitt M, Rowland JH, Yancik R. Cancer survivors in the United States: age, health, and disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:82-91.
44 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. *Psychiatrie et psychobiologie* 1989;4:163-6.
45 Blachier M, Dauvilliers Y, Jaussent I, Helmer C, Ritchie K, Jouven X, et al. Excessive daytime sleepiness and vascular events: the Three City Study. *Ann Neurol* 2012;71:661-7.
46 Joly P, Commenges D, Helmer C, Letenneur L. A penalized likelihood approach for an illness-death model with interval-censored data: application to age-specific incidence of dementia. *Biostatistics* 2002;3:433-43.
47 Koster A, Patel KV, Visser M, van Eijk JT, Kanaya AM, de Rekeneire N, et al. Joint effects of adiposity and physical activity on incident mobility limitation in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:636-43.
48 Larrieu S, Peres K, Letenneur L, Berr C, Dartigues JF, Ritchie K, et al. Relationship between body mass index and different domains of disability in older persons: the 3C study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1555-60.
49 Fried LP, Young Y, Rubin G, Bandeen-Roche K. Self-reported preclinical disability identifies older women with early declines in performance and early disease. *J Clin Epidemiol* 2001;54:889-901.
50 Young Y, Boyd CM, Guralnik JM, Fried LP. Does self-reported function correspond to objective measures of functional impairment? *J Am Med Dir Assoc* 2010;11:645-53.

No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

51 Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Amieva H, Helmer C, Dartigues JF. The disablement process: a conceptual framework for dementia-associated disability. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:60-6.
52 Buck B, Frosini F. Clustering of unhealthy behaviours over time: implications for policy and practice. King's Fund, 2012 (available at www.kingsfund.org.uk/publications/unhealthy_behaviours.html).
53 Glynn RJ, Bouchard GR, LoCastro JS, Laird NM. Aging and generational effects on drinking behaviors in men: results from the normative aging study. *Am J Public Health* 1985;75:1413-9.
54 Criqui MH. Response bias and risk ratios in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1979;109:394-9.
55 Morimoto LM, White E, Newcomb PA. Selection bias in the assessment of gene-environment interaction in case-control studies. *Am J Epidemiol* 2003;158:259-63.

Accepted: 25 June 2013

Cite this as: *BMJ* 2013;347:f4240

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 3.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/.

Tables

Table 1| **Characteristics of participants at baseline—overall and according to disability status at end of follow-up. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise**

Characteristic	Overall	Not disabled	Disabled*	P value†	P value† (age and sex adjusted)
Baseline covariates					
No (%)	3982	2746 (69.0)	1236 (31.0)	—	—
Mean (SD) age	73.9 (5.2)	73.0 (4.8)	75.7 (5.5)	<0.001	<0.001
Male sex	1572 (39.5)	1197 (43.6)	375 (30.3)	<0.001	<0.001
Marital status:				<0.001	0.002
Married	2358 (59.2)	1664 (60.6)	694 (56.1)		
Divorced, separated, or widowed	1294 (32.5)	840 (30.6)	454 (36.7)		
Single	330 (8.3)	242 (8.8)	88 (7.1)		
Education:				0.004	0.02
No education or primary school	1368 (34.4)	899 (32.7)	469 (37.9)		
Secondary school	1277 (32.1)	900 (32.8)	377 (30.5)		
High school or university	1337 (33.6)	947 (34.5)	390 (31.6)		
Physical activity‡:				<0.001	<0.001
High	981 (24.6)	773 (28.2)	208 (16.8)		
Intermediate	2036 (51.1)	1406 (51.2)	630 (51.0)		
Low	965 (24.2)	567 (20.6)	398 (32.2)		
Consumption of fruit and vegetables:				0.14	0.03
At least once a day	1317 (33.1)	947 (34.5)	370 (29.9)		
4-6 times a week	1496 (37.6)	988 (36.0)	508 (41.1)		
<4 times a week	1169 (29.4)	811 (29.5)	358 (29.0)		
Smoking:				<0.001	0.12
Never smoker	2428 (61.0)	1601 (58.3)	827 (66.9)		
Long term ex-smoker (quit ≥15 years)	1056 (26.5)	790 (28.8)	266 (21.5)		
Short term ex-smoker (quit <15 years)	284 (7.1)	194 (7.1)	90 (7.3)		
Current smoker	214 (5.4)	161 (5.9)	53 (4.3)		
Alcohol:				0.07	0.39
Never drinker	726 (18.2)	488 (17.8)	238 (19.3)		
Former drinker	87 (2.2)	54 (2.0)	33 (2.7)		
Light to moderate drinker§	2538 (63.7)	1745 (63.5)	793 (64.2)		
Heavy drinker	631 (15.8)	459 (16.7)	172 (13.9)		
No of unhealthy behaviours:				<0.001	<0.001
0	355 (8.9)	279 (10.2)	76 (6.1)		
1	1378 (34.6)	1000 (36.4)	378 (30.6)		
2	1961 (49.2)	1274 (46.4)	687 (55.6)		
3	288 (7.2)	193 (7.0)	95 (7.7)		
Time dependent covariates					
No (%)	3844	2613 (68.0)	1231 (32.0)	—	—
Mean (SD) body mass index¶	25.8 (4.0)	25.6 (3.7)	26.1 (4.3)	<0.001	<0.001
Mean (SD) mini-mental state examination score¶	27.1 (2.0)	27.3 (1.8)	26.8 (2.4)	<0.001	<0.001
Depressive symptoms**	1337 (34.8)	831 (31.8)	506 (41.1)	<0.001	<0.001
Bone fracture**	581 (15.1)	364 (13.9)	217 (17.6)	0.003	0.43
Falls**	1175 (30.6)	725 (27.7)	450 (36.6)	<0.001	0.002

No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

Table 1 (continued)

Characteristic	Overall	Not disabled	Disabled*	P value†	P value† (age and sex adjusted)
Diabetes**	506 (13.2)	335 (12.8)	171 (13.9)	0.36	0.03
Parkinson's disease**	77 (2.0)	34 (1.3)	43 (3.5)	<0.001	<0.001
Vision difficulties**	668 (17.4)	392 (15.0)	276 (22.4)	<0.001	<0.001
Deafness**	803 (20.9)	481 (18.4)	322 (26.2)	<0.001	<0.001
Dyspnoea**	876 (22.8)	469 (17.9)	407 (33.1)	<0.001	<0.001
NSAIDs for joint pain**	907 (23.6)	598 (22.9)	309 (25.1)	0.13	0.70
Cancer**	585 (15.2)	411 (15.7)	174 (14.1)	0.20	0.48
Stroke**	226 (5.9)	129 (4.9)	97 (7.9)	<0.001	<0.001
Coronary heart disease or lower limb arteritis**	697 (18.1)	445 (17.0)	252 (20.5)	0.01	0.002
Hypertension**	3369 (87.6)	2275 (87.1)	1094 (88.9)	0.11	0.46
Hypercholesterolaemia**	1739 (45.2)	1213 (46.4)	526 (42.7)	0.03	0.09

NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug.

*Dependent for Rosow and instrumental activities of daily living scales ± basic activities of daily living scale (dichotomised hierarchical indicator of disability).

†Analysis of covariance for continuous variables and Mantel-Haenszel χ^2 test for categorical variables.

‡High=walking more than one hour a day and exercising more than once a week; low=walking less than one hour a day and exercising less than once a week; intermediate=all others.

§1-21 drinks a week in men; 1-14 drinks a week in women.

¶Mean of all measures taken during follow-up.

**At least one report over follow-up.

No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

Table 2| **Hazard ratio of disability according to physical activity, consumption of fruit and vegetables, smoking, and alcohol drinking**

	Model 1*			Model 2†			Model 3†	
Characteristic	**HR (95% CI)**	**P value**	**P value**	**HR (95% CI)**	**P value**	**P value**	**HR (95% CI)**	**P value**
Physical activity‡:								
High	1.00 (reference)	—		1.00 (reference)	—		—	—
Intermediate	1.58 (1.35 to 1.86)	<0.001		1.53 (1.31 to 1.78)	<0.001		—	—
Low	2.16 (1.82 to 2.56)	<0.001	<0.001¶	2.10 (1.77 to 2.48)	<0.001	<0.001¶	—	—
Low or intermediate *v* high	1.76 (1.51 to 2.05)	<0.001		—	—		1.72 (1.48 to 2.00)	<0.001
Consumption of fruits and vegetables:								
At least once a day	1.00 (reference)	—		1.00 (reference)	—		—	—
4-6 times a week	1.27 (1.11 to 1.45)	<0.001		1.27 (1.11 to 1.45)	0.001		—	—
<4 times a week	1.31 (1.13 to 1.52)	<0.001	<0.001¶	1.25 (1.08 to 1.44)	0.003	0.003¶	—	—
Less than once a day *v* at least once a day	1.29 (1.14 to 1.45)	<0.001		—	—		1.24 (1.10 to 1.41)	0.001
Smoking:								
Never smoker	1.00 (reference)	—		1.00 (reference)	—		—	—
Long term ex-smoker (quit ≥15 years)	1.02 (0.88 to 1.19)	0.78		1.05 (0.90 to 1.24)	0.51		—	—
Short term ex-smoker (quit <15 years)	1.42 (1.14 to 1.76)	0.002		1.44 (1.15 to 1.80)	0.001		—	—
Current smoker	1.13 (0.85 to 1.51)	0.39	0.02	1.14 (0.85 to 1.53)	0.37	0.02	—	—
Current smoker or short term ex-smoker *v* never smoker or long term ex-smoker	1.29 (1.09 to 1.54)	0.004		—	—		1.26 (1.05 to 1.50)	0.01
Alcohol:								
Never drinker	1.05 (0.90 to 1.22)	0.53		1.04 (0.89 to 1.20)	0.64		—	—
Former drinker	1.49 (1.05 to 2.12)	0.03		1.38 (0.96 to 1.97)	0.08		—	—
Light to moderate drinker§	1.00 (reference)	—		1.00 (reference)	—		—	—
Heavy drinker	0.98 (0.83 to 1.16)	0.80	0.18	0.93 (0.79 to 1.10)	0.40	0.26	—	—
Never, former, or heavy drinker *v* light to moderate drinker	1.04 (0.93 to 1.17)	0.49		—	—		1.01 (0.90 to 1.13)	0.84

HR=hazard ratio.

*Adjusted for sex, marital status, their interaction, and education.

†Adjusted for sex, marital status, their interaction, education, and other behaviours.

‡High=walking more than one hour a day and exercising more than once a week; low=walking less than one hour a day and exercising less than once a week; intermediate=all others.

§1-21 drinks a week in men; 1-14 drinks a week in women.

¶P value for trend.

No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

Table 3| **. Hazard ratio of disability according to physical activity, consumption of fruit and vegetables, smoking, alcohol drinking, and number of unhealthy behaviours, excluding first four years of follow-up (n=2584)**

Characteristics	Events (n/N)	Model 1*			Model 2†			Model 3†	
		HR (95% CI)	P value	P value	HR (95% CI)	P value	P value	HR (95% CI)	P value
Physical activity‡:									
High	180/731	1.00 (reference)			1.00 (reference)			—	—
Intermediate	454/1295	1.59 (1.34 to 1.90)	<0.001		1.54 (1.29 to 1.84)	<0.001		—	—
Low	256/558	2.14 (1.77 to 2.60)	<0.001	<0.001¶	2.09 (1.71 to 2.54)	<0.001	<0.001¶	—	—
Low or intermediate *v* high		1.76 (1.49 to 2.08)	<0.001		—	—		1.71 (1.45 to 2.03)	<0.001
Consumption of fruit and vegetables:									
At least once a day	274/883	1.00 (reference)	—		1.00 (reference)	—		—	—
4-6 times a week	374/999	1.33 (1.14 to 1.56)	<0.001		1.31 (1.12 to 1.54)	0.001		—	—
<4 times a week	242/702	1.34 (1.13 to 1.60)	0.001	<0.001¶	1.25 (1.05 to 1.50)	0.01	0.01¶	—	—
Less than once a day *v* at least once a day		1.33 (1.15 to 1.54)	<0.001		—	—		1.27 (1.10 to 1.47)	0.001
Smoking:									
Never smoker	585/1609	1.00 (reference)	—		1.00 (reference)	—		—	—
Long term ex-smoker (quit ≥15 years)	195/657	1.01 (0.85 to 1.19)	0.94		1.03 (0.86 to 1.25)	0.72		—	—
Short term ex-smoker (quit <15 years)	68/184	1.39 (1.08 to 1.79)	0.01		1.39 (1.07 to 1.80)	0.01		—	—
Current smoker	42/134	1.26 (0.91 to 1.73)	0.16	0.06	1.25 (0.90 to 1.74)	0.18	0.08	—	—
Current smoker or short term ex-smoker *v* never smoker or long term ex-smoker		1.34 (1.10 to 1.65)	0.01		—	—		1.31 (1.07 to 1.60)	0.01
Alcohol:									
Never drinker	172/486	1.06 (0.89 to 1.26)	0.51		1.04 (0.87 to 1.23)	0.70		—	—
Former drinker	22/51	1.68 (1.08 to 2.64)	0.02		1.48 (0.96 to 2.29)	0.08		—	—
Light to moderate drinker§	573/1647	1.00 (reference)	—		1.00 (reference)	—		—	—
Heavy drinker	123/400	0.96 (0.78 to 1.17)	0.66	0.15	0.90 (0.74 to 1.11)	0.32	0.23	—	—
Never, former, or heavy drinker *v* light to moderate drinker		1.05 (0.91 to 1.20)	0.53		—	—		1.00 (0.92 to 1.09)	0.97
No of unhealthy behaviours:									
0	68/260	1.00 (reference)			—	—	—	—	—
1	278/949	1.26 (0.97 to 1.65)	0.08		—	—	—	—	—
2	474/1202	1.89 (1.46 to 2.44)	<0.001		—	—	—	—	—
3	70/173	2.68 (1.91 to 3.76)	<0.001	<0.001¶	—	—	—	—	—

HR=hazard ratio.

These analyses included 2584 participants (1602 (62.0%) women), of whom 890 (613 (68.9%) women) developed disability.

*Adjusted for sex, marital status, their interaction, and education.

†Adjusted for sex, marital status, their interaction, education, and other behaviours.

‡High=walking more than one hour a day and exercising more than once a week; low=walking less than one hour a day and exercising less than once a week; intermediate=all others.

No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

Table 3 (continued)

Characteristics	Events (n/N)	Model 1*			Model 2†			Model 3†	
		HR (95% CI)	P value	P value	HR (95% CI)	P value	P value	HR (95% CI)	P value

§1-21 drinks a week in men; 1-14 drinks a week in women.

¶P value for trend.

No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

Table 4| Role of potential mediators in explaining association between number of unhealthy behaviours and disability

Model	Hazard ratio (95% CI)*	Percentage reduction†
Model 1‡	1.40 (1.29 to 1.51)	—
Model 1 + body mass index	1.37 (1.26 to 1.49)	5.6
Model 1 + cognitive function§	1.39 (1.28 to 1.50)	2.1
Model 1 + depressive symptoms¶	1.36 (1.25 to 1.47)	9.0
Model 1 + trauma**	1.36 (1.26 to 1.48)	7.1
Model 1 + chronic conditions††	1.34 (1.24 to 1.46)	11.5
Model 1 + cardiovascular disease and its risk factors‡‡	1.38 (1.27 to 1.49)	3.9
Fully adjusted model§§	1.26 (1.16 to 1.37)	30.5

Analyses based on 3844 participants without missing values for any covariates.

*Per increase of one unhealthy behaviour.

†$100\times(\beta_{model\ 1}-\beta_{model\ j})/(\beta_{model\ 1})$.

‡Adjusted for sex, marital status, their interaction, and education.

§Mini-mental state examination score.

¶Centre for Epidemiologic Studies depression scale.

**Bone fracture, recurrent falls.

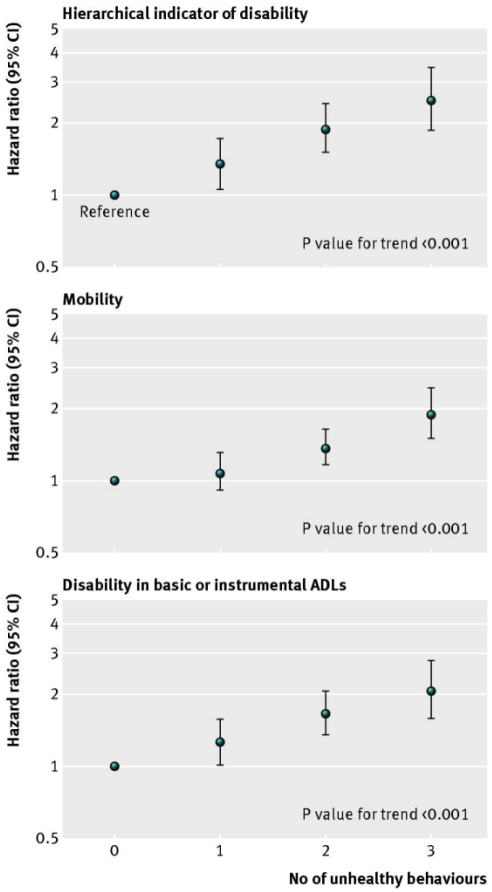
††Diabetes, Parkinson's disease, vision difficulties, deafness, dyspnoea, non-steroidal anti-inflammatory drug use for joint pain, cancer.

‡‡Stroke, coronary heart disease, lower limb arteritis, hypertension, hypercholesterolaemia.

§§All covariates included in model.

No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

Figure



Hazard ratio of disability according to number of unhealthy behaviours (low/intermediate physical activity, consumption of fruit and vegetables less than once a day, and current smoking or short term ex-smoking): hierarchical indicator of disability (top panel), mobility (middle panel), and disability in basic or instrumental activities of daily living (ADLs) (bottom panel). Hazard ratios (95% CIs) were computed using interval censored survival models with age as timescale and were adjusted for sex, marital status, their interaction, and education

No commercial reuse: See rights and reprints http://www.bmj.com/permissions Subscribe: http://www.bmj.com/subscribe

Annexe H. « Midlife trajectories of unhealthy behaviours and disability in early old age » - Article soumis

Midlife trajectories of unhealthy behaviours and disability in early old age

Fanny Artaud[1,2], Séverine Sabia[1,3,4], Aline Dugravot[1,4], Archana Singh-Manoux[1,3,4],Alexis Elbaz[1,4]

[1] INSERM, Centre for Research in Epidemiology and Population Health, U1018, Epidemiology of aging and age related diseases, F-94807, Villejuif, France;

[2] Univ Versailles St-Quentin, UMRS 1018, F-78035, Versailles, France;

[3] Department of Epidemiology and Public Health, University College London, UK;

[4] Univ Paris-Sud, UMRS 1018, F-94807, Villejuif, France.

Introduction

Remaining disability-free in old age represents a major challenge in ageing societies, where the absolute number of older and disabled persons is expected to increase dramatically due to the ageing of the population, despite trends of decreasing disability prevalence in recent decades in European countries (Donald et al., 2010; Falk et al., 2014; Peres et al., 2005a). In older persons, disability is an important cause of reduced quality of life, hospitalization, institutionalization, and death (Fried et al., 1998; Gaugler et al., 2007; Holmgren et al., 2014). The identification of potentially modifiable risk factors may help to define preventive strategies and slow this progression (Kim et al., 2013; Laan et al., 2013; Peres et al., 2005b).

Previous research has shown that the combination of unhealthy behaviours (physical inactivity, poor diet, smoking, alcohol abstinence or consumption beyond recommended limits), assessed once has an adverse effect on disability (Artaud et al., 2013; Koster et al., 2007). Most previous studies were performed in elderly people, in whom issues such as reverse causation and selection bias may lead to biased findings. As ageing and disability develop progressively over many years, it would be preferable to evaluate health behaviours in midlife, i.e., before the cascade of events leading to disability starts. Moreover, it has been shown that it is more difficult to change one's lifestyle at an old age than at a younger age (Buck et al., 2012). For these reasons, identifying unhealthy behaviours during midlife that are associated with the risk of disability later in life may be a better way to identify target populations that may be the focus of preventive strategies. Large studies with a long follow-

up are therefore needed, that also allow examining the role of trajectories of health behaviours rather than of a single measure, and there are still few studies that have examined this question (Vita et al., 1998; Ebrahim et al., 2000; Britton et al., 2008).

The aims of this study were to describe trajectories of four health behaviours (physical activity, diet, smoking, alcohol) over 17 years of follow-up, and their relation with disability in early old age in the Whitehall II cohort study.

Methods

Study population

The Whitehall II cohort study, established in 1985-1988, is a longitudinal study of 10,308 British civil servants (Marmot et al., 2005). All civil servants aged 35-55 years in 20 London-based departments were invited to participate (participation rate, 73%). The baseline examination (wave 1, 1985-88) included a clinical examination and a self-administered questionnaire. Subsequent phases have alternated between postal questionnaires alone (waves 2 (1988-90), 4 (1995-96), 6 (2001), and 8 (2006)) or accompanied by a clinical examination (waves 3 (1991-93), 5 (1997-99), 7 (2002-04), 9 (2007-09) and 11 (2012-13)). Participants gave a written consent, and the study was approved by the University College London Ethics Committee.

Disability

Disability status was assessed three times over 6 years, between 2006 and 2012-13. Three domains of disability were assessed: mobility, instrumental activities of daily living (IADL), and basic activities of daily living (ADL). Mobility disability was assessed based on the ability to walk half a mile and climb several flights of stairs. IADLs were assessed based on the ability to prepare a hot meal, do shopping for groceries, make telephone calls, take medications, do work around the house or garden, and manage money (paying bills, keeping track of expenses). ADLs were assessed based on the ability to bath, dress, eat, get in or out of bed, and use the toilets. For each disability domain, we considered participants as disabled if they could not perform at least one activity without help. We constructed a hierarchical disability indicator (Barberger-Gateau et al., 2000) that defines four levels of increasing disability by summing up responses to the three dichotomised disability items in a hierarchy (0=fully independent; 1=dependent only in relation to mobility; 2=dependent for mobility and IADLs but not ADLs; 3=dependent in all domains). This approach has the advantage of taking three disability domains into account simultaneously and respects the natural history of

disability. Few people were disabled in the three domains, and we compared participants in groups 2/3 (moderate/severe) to those in groups 0/1 (no/light disability).

Health behaviours

Four health behaviours (physical activity, fruit and vegetables consumption, smoking, alcohol drinking) were assessed through self-administered questionnaires five times during the first 17 years of the follow-up (1985-88, 1988-90, 1991-93, 1997-99, 2002-04).

Smoking status was assessed using questions on current and past cigarette smoking, and participants were categorized at each wave as current, ex-, or never-smokers.

Alcohol drinking was assessed using questions on the number of alcoholic drinks (measures of spirits, glasses of wine, pints of beer) consumed in the past seven days, converted to number of units of alcohol (1 unit = 8 g). We categorized alcohol drinking as no or occasional (no alcohol in the last week), moderate (1–14 units/wk for women; 1–21 units/wk for men), and heavy (≥ 14 units/wk for women; ≥ 21 units/wk for men) (Andrews et al., 1999).

At the first three assessments, participants were asked about frequency and duration of participation in mildly energetic (e.g., weeding, general housework, bicycle repair), moderately energetic (e.g., dancing, cycling, leisurely swimming), and vigorous (e.g., running, hard swimming, playing squash) physical activity. Examples of each level of physical activity were provided to allow similar interpretation of the items by the participants. In 1997-99 and 2002-04, the questionnaire included 20 items on frequency and duration of participation in different physical activities (e.g., walking, cycling, sports) that were used to compute hours per week of each intensity level. These data allowed us to categorize physical activity into high (≥ 2.5 h/wk moderately energetic or ≥ 1 h/wk vigorous physical activity), low (< 1 h/wk moderately energetic and < 1 h/wk vigorous physical activity), and intermediate (all others).

Consumption of fruit and vegetables was assessed using the question “How often do you eat fresh fruit or vegetables?”. Responses were on an 8-point scale ranging from seldom or never to two or more times a day. We classified participants as consuming fruit and vegetables at least twice daily, once daily, and less than once daily.

Covariates

As disability was assessed from 2006 onwards, we used the following sociodemographic covariates from the 2006 questionnaire: sex, age, marital status (married/cohabiting, divorced/separated/widowed, and single), socioeconomic status (administrative, professional/executive, clerical/support). Socioeconomic status is based on a 3-level civil

service employment grade, which represents a comprehensive marker of socioeconomic circumstances and is related to salary, social status, and level of responsibility (Marmot et al., 1991). It corresponds to the employment grade reached in 2006 or the one reached just before retirement for those who were retired.

For each of the following time-dependant covariates, we used the history between 1985-88 and the wave where disability was assessed, i.e., for disability assessed in 2006, we used history of covariates between 1985-88 and 2006; for disability assessed in 2007-09, we updated the history of covariates until this wave, and so on. History of a covariate was defined as at least one report since 1985-88; for continuous covariates, it was the mean of all measures taken between 1985-88 and the disability assessment.

Body mass index (BMI) was calculated as weight divided by height squared (kg/m²) and categorized as <24.9 (normal), 25–29.9 (overweight), and ≥30 kg/m2 (obese). Cognition was assessed using the mini-mental state examination (MMSE), with higher scores corresponding to better function. Depressive symptoms were derived from the 30-item General Health Questionnaire (GHQ), with scores ≥4 corresponding to high depressive symptoms (Stansfeld et al., 1998); use of antidepressant drugs was also recorded. Bone fractures were self-reported. Chronic conditions included diabetes (reported doctor-diagnosed diabetes, or fasting glucose ≥7.0 mmol/L, or use of diabetes medication), use of anti-inflammatory drugs for joint pain in the last 14 days, cancer (linkage to the National Health Service's cancer register), use of drugs for osteoarthritis or rheumatic arthritis in the last 14 days, and Parkinson's disease. Cardiovascular disease and risk factors included clinically verified stroke and coronary heart disease (myocardial infarction, definite angina) (Ferrie et al., 2006), hypertension (systolic blood pressure ≥140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥90 mm Hg or antihypertensive medication), and hypercholesterolemia (total cholesterol level ≥7.25 mmol/l or lipid lowering drugs use).

Statistical analysis

The trajectories of each of the four health behaviours over 17 years were defined using group-based trajectory models, based on all participants with at least one assessment over the 5 waves (10,205 to 10,301 participants depending on the health behaviour considered) (Nagin, 2005). This method allows grouping individuals with similar trajectories of health behaviours. We tested models including two to five trajectories. Several recommended criteria were used to determine the optimal number of trajectories. The Bayesian Information Criterion (BIC) is a measure of goodness of fit and was used to compare models with n and n-1 trajectories, lower values in absolute value correspond to better fit. The posterior probability of group

assignment refers to the likelihood that an individual belongs to a given trajectory group; all trajectories should have a mean posterior probability ≥0.70. Subjects were assigned to the trajectory for which they had the highest probability. All groups should contain at least 5% of participants. This method was implemented with the Proc TRAJ in SAS 9.3 (Jones et al., 2001).

Participants seen at least once between 2006 and 2012-13 were eligible for the analyses; we excluded participants who could not be assigned to at least one trajectory of health behaviours, with missing MMSE score before 2006, or for whom disability status was unknown at all three waves. We described participants' characteristics as a function of disability status (disabled at least once between 2006 and 2012-13), and the number of unhealthy behaviours trajectories.

In order to study the association between trajectories of health behaviours and disability, we used generalized estimating equations (GEE) logistic models. Models were adjusted for sociodemographic covariates (sex, age, marital status, socioeconomic status), time, and the significant time×age interaction. Interactions between time and trajectories of health behaviours were all non-significant (all p-values >0.13) and were therefore not included in the models. We first built separate models for each health behaviour (model 1); based on the results of these analyses, we defined unhealthy and healthy trajectories for each health behaviour and ran the analyses using these binary variables. To examine whether the associations of health behaviours with disability were independent, we then included the four behaviours in a single multivariable model, either as categorical or binary variables (model 2). A fully-adjusted model was further adjusted for time-dependent covariates (BMI, cognitive function, depressive symptoms, psychotropic drugs, bone fracture, chronic conditions, cardiovascular disease and risk factors; model 3). Finally, we examined the relation between a score of unhealthy trajectories and disability; this score was constructed as the number of trajectories of unhealthy behaviours independently associated with disability in model 3, and ranging from zero to three; as few participants had three unhealthy trajectories (3%), we combined those with two or three unhealthy trajectories.

We performed several sensitivity analyses. First, interactions between unhealthy behaviours and sex were not statistically significant; our primary analyses are therefore reported for men and women combined, with adjustment for sex. In supplementary tables, we show the results of analyses stratified by sex because the risk of disability was higher in women, and behaviours were sex-dependent. Second, we performed analyses for each domain of disability separately (mobility, IADLs, ADLs); because few participants were disabled in

ADLs, we combined them with those disabled IADLs (Feart et al., 2011). Third, in order to take into account the ordinal nature of the disability indicator, we used multinomial GEE analyses, with the hierarchical score as the dependent variable. Fourth, we examined alternative definitions of unhealthy behaviours trajectories to assess the pertinence of the a posteriori definitions used, particularly for the alcohol trajectories.

Analyses were performed using SAS 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina) and the R 3.0 (R-Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) multgee package; P-values are 2-sided and those ≤0.05 are considered statistically significant.

Results

Figure 1 shows trajectories of health behaviours. Four trajectories were identified for physical activity; persistent low (15.4%), intermediate then low (35.7%), intermediate then high (22.5%), persistent high (26.5%). Five trajectories of consumption of fruit and vegetables were identified: persistent low (13.7%), low then intermediate (12.3%), persistent intermediate (48.0%), intermediate then high (15.7%), persistent high (10.3%). Four trajectories of smoking were identified: never smoker (47.5%), long-term ex-smoker (who quit smoking before inclusion in the study in 1985-88, 34.2%), short-term ex-smoker (who quit smoking during the follow-up, 6.5%), persistent smoker (11.8%). Five trajectories of alcohol consumption were identified: never (10.5%), moderate then stopped (7.8%), persistent moderate (63.0%), moderate then heavy (9.4%), persistent heavy (9.3%).

Participants seen at least once in waves 8, 9, and 11 (between 2006 and 2012-13) were eligible for the analyses on the association between health behaviours trajectories and subsequent disability (N=7,431). Of those, participants not assigned to at least one trajectory (n=7), with missing MMSE score before 2006 (n=485) or disability status at all three waves (n=188) were excluded; 6,825 were finally included in the analyses. Compared with participants included in the analyses, those excluded (n=606, 8.2%) were older (64.9y vs. 63.9y, sex-adjusted P<0.001), more likely to be women (42.2% vs. 29.1%, age-adjusted P<0.001), or to have low socioeconomic status (27.4% vs. 10.9%, age- and sex-adjusted P<0.001); they had however a similar risk of disability (22.7% vs. 19.2%, age- and sex-adjusted P=0.33).

Table 1 shows participants' characteristics overall and by disability status. Of the 6,825 participants included in the analyses, 1,310 (19.2%) were disabled at least once between 2006 and 2012-13. Participants who developed disability at least once over the follow-up

were older, less likely to be men, married or cohabiting, and had a lower socioeconomic status than participants without disability. They were also less active, consumed fewer fruits and vegetables, were more often persistent or short-term ex-smokers, more often never, moderate who stopped, or persistent heavy drinkers and had a worse health profile.

Based on separate models for each categorical health behaviour (Table 2, Model 1), participants with persistent low or intermediate then low physical activity (unhealthy trajectories) had a higher risk of disability than participants with persistent high physical activity. Only participants with persistent low consumption of fruit and vegetables (unhealthy trajectory) had a higher risk of disability compared to participants with a persistent high consumption. Persistent or short-term ex-smokers (unhealthy trajectories) had an increased risk of disability compared to never smokers. Never, moderate who stopped, or persistent heavy drinkers (unhealthy trajectories) had a higher risk of disability compared to persistent moderate drinkers. Model 2 included all four health behaviours simultaneously as categorical variables; while results were similar for physical activity and smoking, the association became non-significant for consumption of fruit and vegetables (P=0.59). In addition, only moderate drinkers who stopped drinking had a higher risk of disability compared to persistent moderate drinkers, while the associations with never drinkers and persistent heavy drinkers became of borderline significance. In analyses based on binary (healthy/unhealthy) trajectories (Table 3), similar results were obtained for Models 1 and 2. After adjustment for time-dependent covariates, associations were weaker but remained significant for physical activity, smoking, and alcohol (Model 3).

The unhealthy trajectories score was constructed as the number of unhealthy behaviours independently associated with disability (Model 3) and ranging from zero to three. About 38% of participants had no unhealthy trajectory, 42% had one, and 20% had two or three. Unhealthy trajectories were less frequent in older participants and in men. In age- and sex-adjusted analyses, higher education, being married or cohabiting, and a better health profile were associated with a lower number of unhealthy behaviours (supplementary table 1). The risk of disability increased with the number of unhealthy behaviours trajectories (Figure 2); the OR of disability for two or three unhealthy trajectories was 2.69 (95% CI=2.26, 3.19) and 2.16 (95% CI=1.80, 2.60) after adjustment for time-dependent covariates. The OR per unit increase in the number of unhealthy behaviours trajectories was 1.64 (95% CI=1.50, 1.79; P<0.001) and 1.47 (95% CI=1.34, 1.62; P<0.001) after adjustment for time-dependent covariates.

Although interactions between sex and health behaviours were not statistically significant, sex-stratified analyses revealed some differences (supplementary table 2). The association of physical activity with disability was similar in both sexes. ORs were higher in men than women for fruit and vegetables consumption but non-significant. Only persistent smokers had higher risk of disability in women and the global association was not significant while the association between smoking and disability in men was stronger. For alcohol, only male moderate drinkers who stopped drinking had higher risk of disability with a global non-significant association, while female moderate drinkers who stopped drinking and never drinkers (but not persistent heavy drinkers) had an increased risk of disability compared to moderate drinkers. The association of the number of unhealthy behaviours trajectories with disability was slightly stronger in women than in men.

All four unhealthy behaviours trajectories were associated with mobility impairment (supplementary table 3); the OR of mobility impairment for participants with two or three unhealthy behaviours trajectories was 2.49 (95% CI=2.19, 2.82) and 2.08 (95% CI=1.83, 2.37) after adjustment for time-dependent covariates. As in the main analyses, all unhealthy behaviours trajectories were associated with disability in BIADL, except the consumption of fruit and vegetables; participants with two or three unhealthy behaviours trajectories had an OR of 2.26 (95% CI=1.96, 2.62) and 1.88 (95% CI=1.61, 2.19) after adjustment for time-dependent covariates.

Analyses based on multinomial GEE showed that odds ratios increased both in rows and columns, so that (i) for a given number of unhealthy behaviours, the strength of the association increased with increasing levels of disability, and (ii) for each level of disability, the strength of the association increased with the number of unhealthy trajectories (supplementary table 4).

We examined alternative definitions of unhealthy alcohol drinking trajectories; adding moderate then heavy drinkers to the unhealthy group led to similar conclusions (supplementary table 5).

Discussion

Based on a large cohort of British civil servants, unhealthy trajectories of physical activity, smoking and alcohol drinking defined over 17 years were independently associated with an increased risk of subsequent disability in early old age. The risk of disability increased progressively with the number of unhealthy trajectories.

Previous research showed that unhealthy behaviours in midlife, such as an unhealthy diet (Vercambre et al., 2009), current smoking (Agahi et al., 2013; Strandberg et al., 2008; Van Oyen et al., 2014), abstinence or stopping alcohol (Hu et al., 2015), physical inactivity (Hillsdon et al., 2005; Hinrichs et al., 2014; Tikkanen et al., 2012), or physical activity decline (Gretebeck et al., 2012; van Oostrom et al., 2012; Williams et al., 2014), predicted disability at older age. However, these studies did not take into account multiple behaviours simultaneously, and confounding cannot be ruled out as a potential explanation because unhealthy behaviours are known to cluster (Poortinga, 2007; Pronk et al., 2004). Few studies have examined the relation between multiple health behaviours in midlife and disability in early old age. One study showed that smoking, obesity, physical inactivity, and heavy drinking between 40 and 59y were independently associated with locomotor disability 12 to 14y later in men (Ebrahim et al., 2000). Another study showed that a score of unhealthy lifestyles (smoking, high BMI, low physical activity) at a mean age of 43y was associated with higher risk of ADL disability in old age (Vita et al., 1998). Finally, midlife obesity, smoking, and diabetes (45-65y) had independent and cumulative effects on ADL disability 13y later (Wong et al., 2015).

Our findings are also in line with studies on mortality (King et al., 2007; Shaw et al., 2012), cognition (Sabia et al., 2009), successful aging (Britton et al., 2008; Sabia et al., 2012), or motor performances (Sabia et al., 2014) in early old age, showing unhealthy behaviours in midlife to have cumulative effects.

However, to our knowledge, no study has examined the association of multiple trajectories of health behaviours in midlife and disability in older age. One study examined the association between change in health behaviours and simultaneous disability transitions in community-dwelling Korean older adults (Lee et al., 2013). Participants without unhealthy behaviours throughout the follow-up, who made more healthy behaviours choices over time, or who maintained the same number of healthy behaviours over time were more likely to remain functionally independent compared to participants who made less healthy behaviours choices over time; thus, according to this study, improvement of health behaviours, even in ageing, may help to delay the onset of disability. However, as this study assessed health behaviours and disability simultaneously and in old age, it is possible that reverse causation disturbs the results because it is possible that people change their health behaviours due to the beginning of disability. In our study, health behaviours were assessed in adulthood, before the first signs of disability; it is therefore unlikely that a reverse causation bias exists.

In our study, four trajectories of physical activity were identified and participants with a persistent low or an intermediate but who reduced their physical activity over the follow-up were at higher risk of disability compared to participants with a persistent high physical activity. Participants with an intermediate physical activity but who increased their level of physical activity over the follow-up had similar risk of disability as those with a persistent high physical activity; this showed that improved their physical activity during mild adulthood can reduce the subsequent risk of disability. In the adjusted models, consumption of fruit and vegetables was no more associated with disability. Regarding smoking, four trajectories were identified and participants who quit smoking before the inclusion in the cohort study did not have an increased risk of disability in early old age compared to never smokers, while smokers who stopped during the 17 years of follow-up and persistent smokers had an increased risk of disability. This is in favour to stopped smoking as soon as possible. In women, only persistent smokers had higher risk of subsequent disability, probably because very few women quit smoking during the follow-up. Finally, five trajectories were identified for alcohol consumption and participants with a moderate consumption who stopped drinking during the follow-up were those at higher risk of disability compared to those with a persistent moderate consumption. This can be explained by the fact that participants who stopped drinking do it certainly because of a disease, which itself leads to disability. Never and persistent heavy drinkers had also a higher risk of disability. In women, but not in men, never drinkers had higher risk of disability while in men, but not in women, persistent heavy drinkers had higher risk of disability. This is maybe due to the fact that level of consumption of alcohol in heavy drinkers was higher for men than for women and therefore more dangerous.

These associations were attenuated but remained significant after adjustment for a wide range of time-dependent covariates. Those with the highest impact were depressive symptoms, cardiovascular disease and risks factors, and higher BMI.

Our findings need to be considered in light of some limitations. First, disability was self-reported, but the validity of this measure has been well established with respect to objective measures of physical (réf moi quand il sera publié) and cognitive (Barberger-Gateau et al., 2002) function. Third, a small proportion of participants have been excluded from the analyses (8%), but they had no more risk of disability compared to participants included in the analyses. Fourth, it is likely that we have underestimated the role of some comorbidities, in particular stroke, because participants with severe stroke during the follow-up may have dropped out from the study.

This study's main strengths include its large size and length of follow-up with regular assessments of health behaviours in adulthood, allowing the definition of distinct trajectories of health behaviours. The main outcome is a hierarchical indicator of disability that combines information from three disability scales ordered in a hierarchy that better describes the evolution of disability (Barberger-Gateau et al., 2000).

Our analyses, based on data from a cohort study of British civil servants, suggest that an unhealthy lifestyle in midlife, characterized by persistent low physical activity, or intermediate then low physical activity, be persistent smoker or short-term ex-smoker, and be never, moderate who stopped, or persistent heavy drinker, is associated with greater risk of disability in early old age. This risk of disability increased progressively with the number of unhealthy midlife trajectories. These findings have important public health implications, as these behaviours are potentially modifiable, especially more in midlife than in old age, and interventions aimed at promoting a healthy lifestyle may help to prevent the onset of disability. In addition, these findings may be useful for policy-makers regarding the potential benefit of multibehaviour interventions in midlife compared to single-behaviour interventions at older age (Prochaska et al., 2008).

References

1. Agahi, N. and Shaw, B. A. Smoking trajectories from midlife to old age and the development of non-life-threatening health problems: a 34-year prospective cohort study. Prev.Med. 57[2], 107-112. 2013.

2. Andrews, G. and Jenkins, R. Management of Mental Disorders (UK Edition). London:World Health Organization Collaborating Centre for Mental Health and Substance Abuse . 1999.

3. Artaud, F., Dugravot, A., Sabia, S., Singh-Manoux, A., Tzourio, C., and Elbaz, A. Unhealthy behaviours and disability in older adults: Three-City Dijon cohort study. BMJ 347, f4240. 2013.

4. Barberger-Gateau, P., Fabrigoule, C., Amieva, H., Helmer, C., and Dartigues, J. F. The disablement process: a conceptual framework for dementia-associated disability. Dement.Geriatr.Cogn Disord. 13[2], 60-66. 2002.

5. Barberger-Gateau, P., Rainville, C., Letenneur, L., and Dartigues, J. F. A hierarchical model of domains of disablement in the elderly: a longitudinal approach. Disabil.Rehabil. 22[7], 308-317. 10-5-2000.

6. Barnett, T. A., Gauvin, L., Craig, C. L., and Katzmarzyk, P. T. Distinct trajectories of leisure time physical activity and predictors of trajectory class membership: a 22 year cohort study. Int.J.Behav.Nutr.Phys.Act. 5, 57. 2008.

7. Britton, A., Shipley, M., Singh-Manoux, A., and Marmot, M. G. Successful aging: the contribution of early-life and midlife risk factors. J.Am.Geriatr.Soc. 56[6], 1098-1105. 2008.

8. Brook, D. W., Rubenstone, E., Zhang, C., and Brook, J. S. Trajectories of cigarette smoking in adulthood predict insomnia among women in late mid-life. Sleep Med. 13[9], 1130-1137. 2012.

9. Buck, B. and Frosini, F. Clustering of unhealthy behaviours over time - Implications for policy and practice. http://www.kingsfund.org.uk/publications/unhealthy_behaviours.html . 2012. 30-8-2012.

10. Donald, I. P., Foy, C., and Jagger, C. Trends in disability prevalence over 10 years in older people living in Gloucestershire. Age Ageing 39[3], 337-342. 2010.

11. Ebrahim, S., Wannamethee, S. G., Whincup, P., Walker, M., and Shaper, A. G. Locomotor disability in a cohort of British men: the impact of lifestyle and disease. Int.J.Epidemiol. 29[3], 478-486. 2000.

12. Falk, H., Johansson, L., Ostling, S., Thogersen, Agerholm K., Staun, M., Host, Dorfinger L., and Skoog, I. Functional disability and ability 75-year-olds: a comparison of two Swedish cohorts born 30 years apart. Age Ageing 43[5], 636-641. 2014.

13. Feart, C., Peres, K., Samieri, C., Letenneur, L., Dartigues, J. F., and Barberger-Gateau, P. Adherence to a Mediterranean diet and onset of disability in older persons. Eur.J.Epidemiol. 26[9], 747-756. 2011.

14. Ferrie, J. E., Langenberg, C., Shipley, M. J., and Marmot, M. G. Birth weight, components of height and coronary heart disease: evidence from the Whitehall II study. Int.J.Epidemiol. 35[6], 1532-1542. 2006.

15. Fried, L. P., Kronmal, R. A., Newman, A. B., Bild, D. E., Mittelmark, M. B., Polak, J. F., Robbins, J. A., and Gardin, J. M. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. JAMA 279[8], 585-592. 25-2-1998.

16. Gaugler, J. E., Duval, S., Anderson, K. A., and Kane, R. L. Predicting nursing home admission in the U.S: a meta-analysis. BMC.Geriatr. 7, 13. 2007.

17. Gretebeck, R. J., Ferraro, K. F., Black, D. R., Holland, K., and Gretebeck, K. A. Longitudinal change in physical activity and disability in adults. Am.J.Health Behav. 36[3], 385-394. 2012.

18. Hillsdon, M. M., Brunner, E. J., Guralnik, J. M., and Marmot, M. G. Prospective study of physical activity and physical function in early old age. Am.J.Prev.Med. 28[3], 245-250. 2005.

19. Hinrichs, T., von Bonsdorff, M. B., Tormakangas, T., von Bonsdorff, M. E., Kulmala, J., Seitsamo, J., Nygard, C. H., Ilmarinen, J., and Rantanen, T. Inverse effects of midlife occupational and leisure time physical activity on mobility limitation in old age--a 28-year prospective follow-up study. J.Am.Geriatr.Soc. 62[5], 812-820. 2014.

20. Holmgren, M., Lindgren, A., de, Munter J., Rasmussen, F., and Ahlstrom, G. Impacts of mobility disability and high and increasing body mass index on health-related quality of life and participation in society: a population-based cohort study from Sweden. BMC.Public Health 14, 381. 2014.

21. Hu, Y., Pikhart, H., Malyutina, S., Pajak, A., Kubinova, R., Nikitin, Y., Peasey, A., Marmot, M., and Bobak, M. Alcohol consumption and physical functioning among middle-aged and older adults in Central and Eastern Europe: results from the HAPIEE study. Age Ageing 44[1], 84-89. 2015.

22. Jones, B. L., Nagin, DS., and Roeder, K. A SAS procedure based on mixture models for estimating developmental trajectories. Sociological Methods and Research 29[3], 374-393. 2001.

23. Kim, D. H., Newman, A. B., and Lipsitz, L. A. Prediction of severe, persistent activity-of-daily-living disability in older adults. Am.J.Epidemiol. 178[7], 1085-1093. 1-10-2013.

24. King, D. E., Mainous, A. G., III, and Geesey, M. E. Turning back the clock: adopting a healthy lifestyle in middle age. Am.J.Med. 120[7], 598-603. 2007.

25. Koster, A., Penninx, B. W., Newman, A. B., Visser, M., van Gool, C. H., Harris, T. B., van Eijk, J. T., Kempen, G. I., Brach, J. S., Simonsick, E. M., Houston, D. K., Tylavsky, F. A., Rubin, S. M., and Kritchevsky, S. B. Lifestyle factors and incident mobility limitation in obese and non-obese older adults. Obesity.(Silver.Spring) 15[12], 3122-3132. 2007.

26. Laan, W., Bleijenberg, N., Drubbel, I., Numans, M. E., de Wit, N. J., and Schuurmans, M. J. Factors associated with increasing functional decline in multimorbid independently living older people. Maturitas 75[3], 276-281. 2013.

27. Lee, Y., Kim, J., Back, J. H., Kim, S., and Ryu, M. Changes in combined lifestyle risks and disability transition in older adults: Korean Longitudinal Study of Aging, 2006-2008. Prev.Med. 56[2], 124-129. 2013.

28. Marmot, M. and Brunner, E. Cohort Profile: the Whitehall II study. Int.J.Epidemiol. 34[2], 251-256. 2005.

29. Marmot, M. G., Smith, G. D., Stansfeld, S., Patel, C., North, F., Head, J., White, I., Brunner, E., and Feeney, A. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. Lancet 337[8754], 1387-1393. 8-6-1991.

30. Nagin, DS. Group-based modeling of development. Havard University Press. 2005.

31. Peres, K., Helmer, C., Letenneur, L., Jacqmin-Gadda, H., and Barberger-Gateau, P. Ten-year change in disability prevalence and related factors in two generations of French elderly community dwellers: data from the PAQUID study. Aging Clin.Exp.Res. 17[3], 229-235. 2005a.

32. Peres, K., Verret, C., Alioum, A., and Barberger-Gateau, P. The disablement process: factors associated with progression of disability and recovery in French elderly people. Disabil.Rehabil. 27[5], 263-276. 4-3-2005b.

33. Poortinga, W. The prevalence and clustering of four major lifestyle risk factors in an English adult population. Prev.Med. 44[2], 124-128. 2007.

34. Prochaska, J. J., Spring, B., and Nigg, C. R. Multiple health behavior change research: an introduction and overview. Prev.Med. 46[3], 181-188. 2008.

35. Pronk, N. P., Anderson, L. H., Crain, A. L., Martinson, B. C., O'Connor, P. J., Sherwood, N. E., and Whitebird, R. R. Meeting recommendations for multiple healthy lifestyle factors. Prevalence, clustering, and predictors among adolescent, adult, and senior health plan members. Am.J.Prev.Med. 27[2 Suppl], 25-33. 2004.

36. Sabia, S., Elbaz, A., Rouveau, N., Brunner, E. J., Kivimaki, M., and Singh-Manoux, A. Cumulative associations between midlife health behaviors and physical functioning in early old age: a 17-year prospective cohort study. J.Am.Geriatr.Soc. 62[10], 1860-1868. 2014.

37. Sabia, S., Nabi, H., Kivimaki, M., Shipley, M. J., Marmot, M. G., and Singh-Manoux, A. Health behaviors from early to late midlife as predictors of cognitive function: The Whitehall II study. Am.J.Epidemiol. 170[4], 428-437. 15-8-2009.

38. Sabia, S., Singh-Manoux, A., Hagger-Johnson, G., Cambois, E., Brunner, E. J., and Kivimaki, M. Influence of individual and combined healthy behaviours on successful aging. CMAJ. 184[18], 1985-1992. 11-12-2012.

39. Scott-Sheldon, L. A., Carey, M. P., Senn, T. E., and Vanable, P. A. Smoking behavior among low-income black adults: patterns and correlates of smoking trajectories. Nicotine.Tob.Res. 12[10], 1019-1028. 2010.

40. Shaw, B. A. and Agahi, N. A prospective cohort study of health behavior profiles after age 50 and mortality risk. BMC.Public Health 12, 803. 2012.

41. Stansfeld, S. A., Head, J., and Marmot, M. G. Explaining social class differences in depression and well-being. Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol. 33[1], 1-9. 1998.

42. Strandberg, A. Y., Strandberg, T. E., Pitkala, K., Salomaa, V. V., Tilvis, R. S., and Miettinen, T. A. The effect of smoking in midlife on health-related quality of life in old age: a 26-year prospective study. Arch.Intern.Med. 168[18], 1968-1974. 13-10-2008.

43. Tikkanen, P., Nykanen, I., Lonnroos, E., Sipila, S., Sulkava, R., and Hartikainen, S. Physical activity at age of 20-64 years and mobility and muscle strength in old age: a community-based study. J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci. 67[8], 905-910. 2012.

44. van Oostrom, S. H., Smit, H. A., Wendel-Vos, G. C., Visser, M., Verschuren, W. M., and Picavet, H. S. Adopting an active lifestyle during adulthood and health-related quality of life: the Doetinchem Cohort Study. Am.J.Public Health 102[11], e62-e68. 2012.

45. Van Oyen, H., Berger, N., Nusselder, W., Charafeddine, R., Jagger, C., Cambois, E., Robine, J. M., and Demarest, S. The effect of smoking on the duration of life with and without disability, Belgium 1997-2011. BMC.Public Health 14, 723. 2014.

46. Vercambre, M. N., Boutron-Ruault, M. C., Ritchie, K., Clavel-Chapelon, F., and Berr, C. Long-term association of food and nutrient intakes with cognitive and functional decline: a 13-year follow-up study of elderly French women. Br.J.Nutr. 102[3], 419-427. 2009.

47. Vita, A. J., Terry, R. B., Hubert, H. B., and Fries, J. F. Aging, health risks, and cumulative disability. N.Engl.J.Med. 338[15], 1035-1041. 9-4-1998.

48. Williams, E. D., Eastwood, S. V., Tillin, T., Hughes, A. D., and Chaturvedi, N. The effects of weight and physical activity change over 20 years on later-life objective and self-reported disability. Int.J.Epidemiol. 43[3], 856-865. 2014.

49. Wong, E., Stevenson, C., Backholer, K., Woodward, M., Shaw, J. E., and Peeters, A. Predicting the risk of physical disability in old age using modifiable mid-life risk factors. J.Epidemiol.Community Health 69[1], 70-76. 2015.

Table 1.Participants' characteristics

Characteristic	Overall	Not disabled	Disabled at least once	P[a] (age- and sex-adjusted)
N (%)	6825	5515 (80.8)	1310 (19.2)	
Age in 2006 (years), mean (SD)	63.9 (6.0)	63.4 (5.8)	66.1 (6.1)	<0.001
Male sex	4837 (70.9)	4068 (73.8)	769 (58.7)	<0.001
Marital status				
Married, cohabiting	5114 (74.9)	4261 (77.3)	853 (65.1)	
Divorced, separated, widowed	884 (13.0)	625 (11.3)	259 (19.8)	
Single	827 (12.1)	629 (11.4)	198 (15.1)	<0.001
Socioeconomic status				
High (administrative)	3117 (45.7)	2645 (48.0)	472 (36.0)	
Intermediate (professional or executive)	2965 (43.4)	2359 (42.8)	606 (46.3)	
Low (clerical or support)	743 (10.9)	511 (9.3)	232 (17.7)	<0.001
Trajectories of health behaviours (1985-88 to 2002-04)				
Physical activity				
Persistent low	804 (11.8)	551 (10.0)	253 (19.3)	
Intermediate then low	2370 (34.7)	1857 (33.7)	513 (39.2)	
Intermediate then high	1519 (22.3)	1256 (22.8)	263 (20.1)	
Persistent high	2132 (31.2)	1851 (33.6)	281 (21.5)	<0.001
Consumption of fruits and vegetables				
Persistent low	905 (13.3)	708 (12.8)	197 (15.0)	
Low then intermediate	759 (11.1)	609 (11.0)	150 (11.5)	
Persistent intermediate	3157 (46.3)	2540 (46.1)	617 (47.1)	
Intermediate then high	1217 (17.8)	1017 (18.4)	200 (15.3)	
Persistent high	787 (11.5)	641 (11.6)	146 (11.1)	<.0001
Smoking				
Never smoker	3367 (49.3)	2761 (50.1)	606 (46.3)	
Long-term ex-smoker	2498 (36.6)	2055 (37.3)	443 (33.8)	
Short-term ex-smoker	390 (5.7)	296 (5.4)	94 (7.2)	
Persistent smoker	570 (8.4)	403 (7.3)	167 (12.7)	<0.001
Alcohol				
Never drinker	531 (7.8)	392 (7.1)	139 (10.6)	
Moderate drinker who stopped drinking	464 (6.8)	316 (5.7)	148 (11.3)	
Persistent moderate drinker	4517 (66.2)	3739 (67.8)	778 (59.4)	
Moderate then heavy drinker	678 (9.9)	563 (10.2)	115 (8.8)	
Persistent heavy drinker	635 (9.3)	505 (9.2)	130 (9.9)	<0.001

Table 1 follows

Characteristic	Overall	Not disabled	Disabled at least once	P[a] (age- and sex-adjusted)
Time-dependent covariates				
BMI (kg/m²), mean (SD)[b]	26.0 (3.8)	25.6 (3.5)	27.4 (4.6)	<0.001
MMSE score, mean (SD)[b]	28.4 (1.2)	28.4 (1.2)	28.0 (1.5)	<0.001
Depressive symptoms[c]	2243 (32.9)	1634 (29.6)	609 (46.5)	<0.001
Use of antidepressant drugs[c]	592 (8.7)	372 (6.7)	220 (16.8)	<0.001
Bone fracture[c]	1472 (21.6)	1126 (20.4)	346 (26.4)	0.001
Diabetes[c]	929 (13.6)	650 (11.8)	279 (21.3)	<0.001
Use of anti-inflammatory drugs[c]	1093 (16.0)	728 (13.2)	365 (27.9)	<0.001
Cancer[c]	941 (13.8)	717 (13.0)	224 (17.1)	0.06
Osteoarthritis[c]	2787 (40.8)	1975 (35.8)	812 (62.0)	<0.001
Parkinson's disease[c]	50 (0.7)	10 (0.2)	40 (3.1)	<0.001
Stroke[c]	234 (3.4)	157 (2.8)	77 (5.9)	<0.001
CHD[c]	1587 (23.3)	1085 (19.7)	502 (38.3)	<0.001
Hypertension[c]	4252 (62.3)	3292 (59.7)	960 (73.3)	<0.001
Hypercholesterolemia[c]	3689 (54.1)	2900 (52.6)	789 (60.2)	0.006

Values are numbers (%) unless stated otherwise.

[a] Analysis of covariance for continuous variables and Mantel-Haenszel chi-square test for categorical variables.

[b] Mean of all measures taken between 1985-88 and 2012-13.

[c] At least one report between 1985-88 and 2012-13.

Table 2. Association of trajectories of categorical health behaviours (1985-88 to 2002-04) with subsequent disability (2006 to 2012-13)

	Model 1[a]			Model 2[b]		
Trajectory	**OR (95% CI)**	**P**	**P[c]**	**OR (95% CI)**	**P**	**P[c]**
Physical activity						
Persistent low	2.38 (1.92, 2.94)	<0.001		2.23 (1.80, 2.77)	<0.001	
Intermediate then low	1.77 (1.50, 2.09)	<0.001		1.72 (1.46, 2.03)	<0.001	
Intermediate then high	1.12 (0.93, 1.36)	0.24		1.12 (0.93, 1.36)	0.24	
Persistent high	1.00 (Ref.)	--	<0.001	1.00 (Ref.)	--	<0.001
Consumption of fruit and vegetables						
Persistent low	1.47 (1.15, 1.89)	0.003		1.15 (0.89, 1.49)	0.28	
Low then intermediate	1.23 (0.94, 1.59)	0.13		1.03 (0.79, 1.35)	0.80	
Persistent intermediate	1.12 (0.91, 1.38)	0.27		1.02 (0.83, 1.26)	0.82	
Intermediate then high	0.96 (0.76, 1.23)	0.76		0.94 (0.74, 1.20)	0.63	
Persistent high	1.00 (Ref.)	--	0.006	1.00 (Ref.)	--	0.59
Smoking						
Never smoker	1.00 (Ref.)	--		1.00 (Ref.)	--	
Long-term ex-smoker	1.03 (0.89, 1.18)	0.73		1.06 (0.91, 1.22)	0.47	
Short-term ex-smoker	1.46 (1.13, 1.88)	0.004		1.46 (1.13, 1.90)	0.004	
Persistent smoker	1.93 (1.57, 2.37)	<0.001	<0.001	1.80 (1.46, 2.23)	<0.001	<0.001
Alcohol						
Never drinker	1.29 (1.04, 1.60)	0.02		1.25 (1.00, 1.55)	0.05	
Moderate drinker who stopped drinking	1.61 (1.30, 2.01)	<0.001		1.53 (1.23, 1.90)	<0.001	
Persistent moderate drinker	1.00 (Ref.)	--		1.00 (Ref.)	--	
Moderate then heavy drinker	1.04 (0.83, 1.30)	0.76		1.03 (0.82, 1.29)	0.79	
Persistent heavy drinker	1.36 (1.10, 1.68)	0.004	<0.001	1.24 (1.00, 1.54)	0.05	0.002

Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated using logistic general estimating equations models.

[a] Adjusted for sex, age in 2006, marital status, socioeconomic status, time, time×age.

[b] Adjusted for sex, age in 2006, marital status, socioeconomic status, time, time×age, and trajectories of other health behaviours.

[c] Global test of the categorical variables (testing the null hypothesis that all OR of a categorical variable are equal to one).

Table 3. Association of dichotomous trajectories of health behaviours (1985-88 to 2002-04) with disability (2006 to 2012-13)

	Model 1[a]		Model 2[b]		Model 3[c]	
Trajectory	**OR (95% CI)**	**P**	**OR (95% CI)**	**P**	**OR (95% CI)**	**P**
Physical activity						
Persistent low, or intermediate then low *vs.* intermediate then high, or persistent high	1.82 (1.60, 2.07)	<0.001	1.76 (1.54, 2.00)	<0.001	1.58 (1.38, 1.82)	<0.001
Consumption of fruit and vegetables						
Persistent low *vs.* all other trajectories	1.35 (1.13, 1.61)	0.001	1.17 (0.98, 1.41)	0.09	1.11 (0.92, 1.35)	0.27
Smoking						
Persistent or short-term ex-smoker *vs.* never or long-term ex-smoker	1.71 (1.45, 2.01)	<0.001	1.63 (1.38, 1.92)	<0.001	1.57 (1.32, 1.87)	<0.001
Alcohol						
Never, moderate who stopped, or persistent heavy drinker *vs.* persistent moderate, or moderate then heavy drinker	1.41 (1.23, 1.61)	<0.001	1.33 (1.16, 1.53)	<0.001	1.19 (1.02, 1.38)	0.02

[a] Adjusted for sex, age in 2006, marital status, socioeconomic status, time, time×age.
[b] Adjusted for sex, age in 2006, marital status, socioeconomic status, time, time×age, and trajectories of other health behaviours.
[c] Adjusted for sex, age in 2006, marital status, socioeconomic status, time, time×age, trajectories of other health behaviours, and time-dependent covariates (MMSE score, depressive symptoms, use of antidepressant drugs, diabetes, use of anti-inflammatory drugs for joint pain, cancer, osteoarthritis, Parkinson's disease, stroke, coronary heart disease, hypertension, hypercholesterolemia).

Figure legend

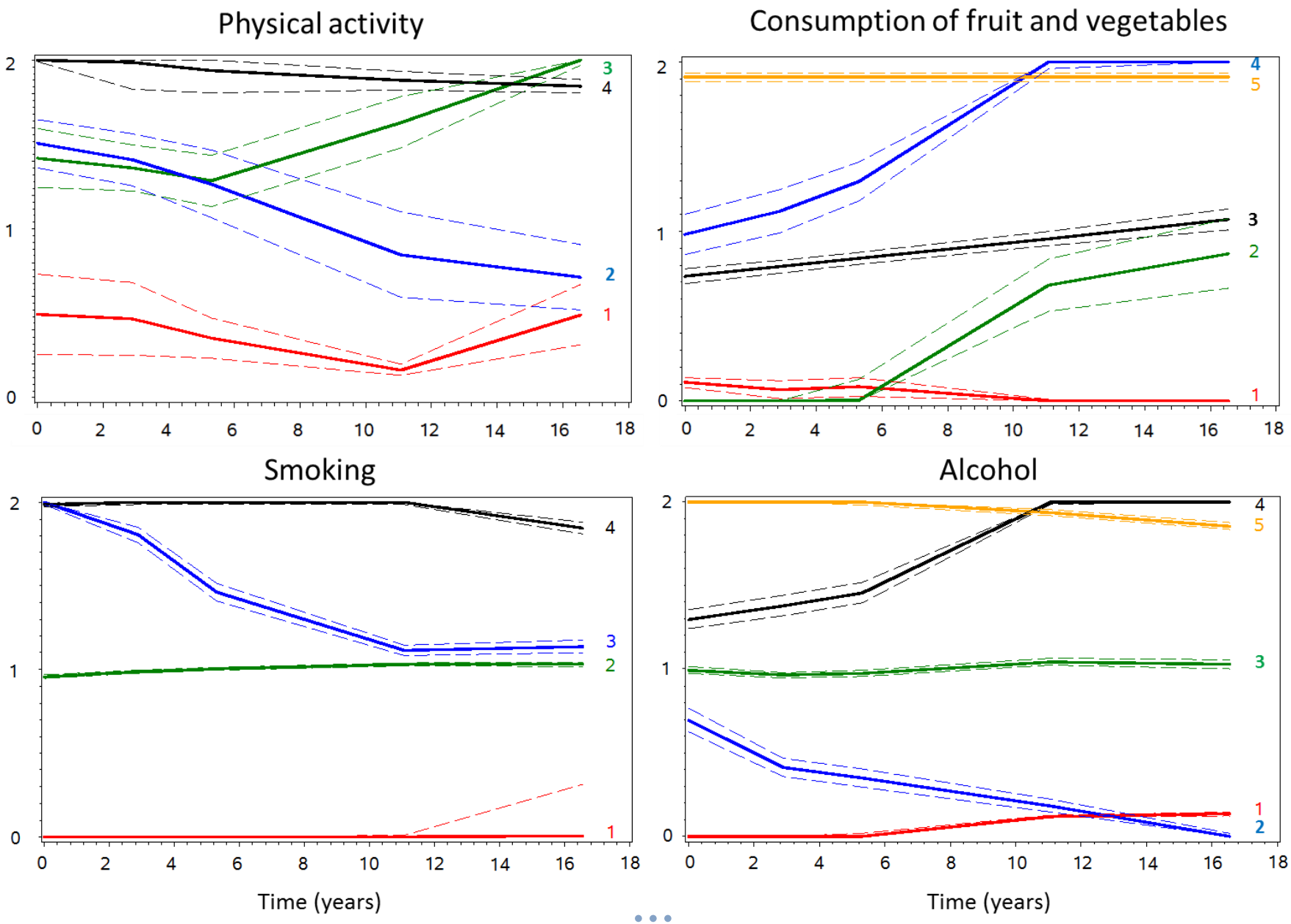
Figure 1. Trajectories of health behaviours

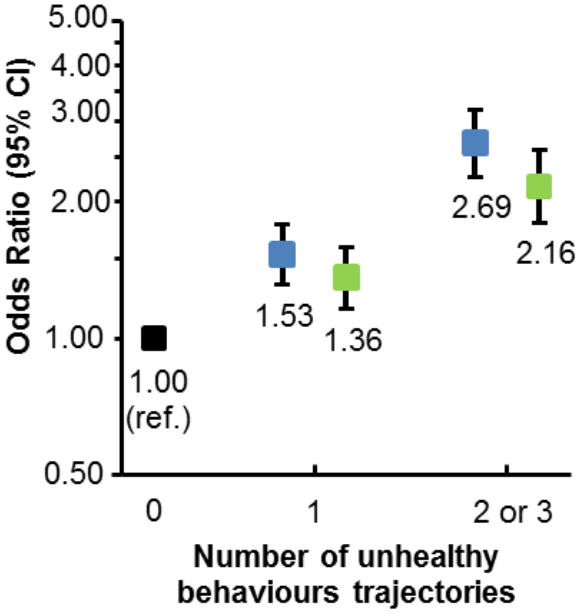
Trajectories (95% confidence intervals) were estimated using group-based trajectory models for the four health behaviours: physical activity (0: low, 1: intermediate, 2: high), consumption of fruit and vegetables (0: low, 1: intermediate, 2: high), smoking status (0: never smoker, 1: ex-smoker, 2: current smoker), and alcohol drinking (0: no or occasional, 1: moderate, 2: heavy).

The trajectories are based on the following number of participant with at least one assessment of the corresponding health behaviour over the five waves used to model trajectories: physical activity, n=10,205; consumption of fruit and vegetables, n=10,301; smoking, n=10,295; alcohol drinking, n=10,291.

Figure 2. **Odds ratios of disability according to the number of trajectories of unhealthy behaviours**

Odds ratios (95% confidence intervals) were computed using generalized estimating equations models adjusted for sex, age in 2006, marital status, socioeconomic status, time, time×age (in blue), or additionally adjusted for time-dependent covariates (MMSE score, depressive symptoms, use of antidepressant drugs, diabetes, use of anti-inflammatory drugs for joint pain, cancer, osteoarthritis, Parkinson's disease, stroke, coronary heart disease, hypertension, hypercholesterolemia) (in green).


Physical activity
Consumption of fruit and vegetables
Smoking
Alcohol
Time (years)
Time (years)


5.00
4.00
3.00
2.00
1.00
0.50
Odds Ratio (95% CI)
1.00
(ref.)
1.53
1.36
2.69
2.16
0
1
2 or 3
Number of unhealthy
behaviours trajectories

Annexe I. « Body mass index trajectories and functional decline in older adults: Three-City Dijon cohort study » - Article publié dans le *European Journal of Epidemiology*

Eur J Epidemiol
DOI 10.1007/s10654-015-0027-4

GERIATRIC EPIDEMIOLOGY

Body mass index trajectories and functional decline in older adults: Three-City Dijon cohort study

Fanny Artaud[1,2] · Archana Singh-Manoux[1,2,3] · Aline Dugravot[1,2] · Béatrice Tavernier[4] · Christophe Tzourio[5,6] · Alexis Elbaz[1,2]

Received: 3 July 2014 / Accepted: 27 March 2015
© Springer Science+Business Media Dordrecht 2015

Abstract Obesity, whose prevalence is increasing, is associated with poor functional status at older ages. However, much of this evidence is cross-sectional with little known about longitudinal associations. We examined associations of body mass index (BMI), and change in BMI, with change in objective [walking speed (WS)] and self-reported (disability) measures of motor decline. Analyses included participants (65–85 years) from the Dijon center of the Three-City study (France) with up to five WS (N = 4007) and six disability assessments (N = 4478) over 11 years. Data were analyzed using regression models for repeated measures. Mean baseline WS was 153 cm/s. Compared to normal weight persons, obese participants at baseline walked slower and reported more disability; they also experienced 45 % faster WS decline (−18.63 vs. −12.85 cm/s/10 years, $P = 0.002$). Participants who lost or gained weight had 47 % (−18.85 cm/s/10 years, $P < 0.001$) and 33 % (−17.08 cm/s/10 years, $P = 0.002$) respectively greater WS decline than participants in the normal BMI change category. 24 % of participants reported disability at least once during the follow-up, those who lost or gained weight had a 1.63 and 1.34 respectively higher odds of disability than participants in the normal BMI change category ($P = 0.001$). Associations remained after adjustment for covariates. In conclusion, obesity is associated with worse motor performances, a higher risk of disability, and faster motor decline. Our results underline the interest of repeated BMI and motor assessments to identify those at higher risk of disability.

Keywords Aged · Body mass index · Cohort study · Disability · Epidemiology · Motor decline

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s10654-015-0027-4) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Alexis Elbaz
alexis.elbaz@inserm.fr

1 U1018, CESP Centre for Research in Epidemiology and Population Health, Epidemiology of Aging and Age Related Diseases, INSERM, 94807 Villejuif, France

2 UMRS 1018, Univ de Versailles St-Quentin, 78035 Versailles, France

3 Department of Epidemiology and Public Health, University College London, London, UK

4 Department of Geriatrics, CHU Dijon, Dijon, France

5 U897, Neuroepidemiology Team, INSERM, Bordeaux, France

6 University of Bordeaux, Bordeaux, France

Introduction

Motor function declines progressively across the adult lifespan with marked inter-individual heterogeneity as a result of aging and disease [1]. Poor motor performance in older adults is associated with adverse health events, such as disability and death [2, 3]. Understanding determinants of motor decline may allow the identification of high risk populations to develop preventive measures. The increasing burden of disability due to demographic changes makes this objective particularly salient.

Many countries are confronted with an obesity epidemic [4]. In France, the prevalence of obesity in those 65 years and older increased from 11.2 % in 1997 to 18.7 % in 2012, more markedly in this age group than in younger persons [5]. Obesity is associated with the risk of disability [6–9] and worse motor performances when these are assessed once [10–13], but the results from studies about

Published online: 09 April 2015

the association between obesity and subsequent motor decline remain inconclusive [12, 14–16]. Moreover, weight change is associated with the risk of disability [6–8, 14] but few studies have examined the association between weight change and either motor performances assessed once [13, 14] or motor decline over time [15, 16]. Accordingly, our objective was to examine the association of BMI and change in BMI over time with two measures of motor function: incident self-reported disability and change in clinically assessed walking speed (WS) over an 11-year follow-up. We hypothesized that both high BMI and gain in weight over time would be associated with incident disability and more pronounced decline in WS.

Methods

Study population

The Three City (3C) prospective cohort study recruited community-dwelling older subjects ≥65 years from electoral rolls in three French cities [17]. The present study is based on data from Dijon (n = 4931) where we undertook a study on motor performance. Participants ≤85 years were invited to the study center at baseline (1999–2001) and after two (wave 1/2001–2002), four (wave 2/2003–2004), seven (wave 4/2006–2007), nine (wave 5/2008–2009), and 11 years (wave 6/2010–2012). Older participants were seen at home. From wave 2 onwards, all participants were offered the opportunity of being seen at home. Wave 3 (2005–2006) consisted of a self-administered questionnaire.

The study protocol was approved by the ethical committee of the Kremlin-Bicêtre University-Hospital (France); all participants gave written informed consent.

BMI and covariates

Weight was measured during clinical examinations or self-reported at all waves, height was measured or self-reported at baseline and wave 4. Clinical measures, preferred when available, were obtained for weight for 89 % of participants at baseline, 0 % at waves 1 and 2, 67 % at wave 4, 91 % at wave 5, and 81 % at wave 6; these proportions were of 89 % at baseline and 67 % at wave 4 for height. BMI (kg/m^2) was calculated as weight divided by height squared; baseline height was used to compute BMI at baseline and waves 1–2, and height from wave 4 for BMI at waves 4–6.

We identified covariates that could mediate the association between BMI and functional decline based on the literature. These include cognitive outcomes, depression, fractures and falls, osteoarthritis, diabetes, dyspnea, cardiovascular disease and hypertension which have all been associated with both BMI [18, 19] and motor function [1, 20–22]. Details of covariates assessments are available in supplementary methods. Covariates were assessed at baseline (age, sex, education, marital status) or all waves (cognitive function, depressive symptoms, bone fracture, falls, physical activity, knee or hip replacement for osteoarthritis, diabetes, dyspnea, cardiovascular disease, hypertension, hypercholesterolemia, regular use of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) for joint pain, psychotropic drugs).

Walking speed

WS was measured in participants ≤85 years at the study center at baseline and waves 2, 4, 5, and 6 using two photoelectric cells (6 meters apart) connected to a chronometer. Participants were asked to walk at 'usual' and 'fast' (without running) speed. They started walking three meters before the start line. At wave 6, for participants ≤85 years seen at home, we used portable photoelectric cells (Racetime2 kit light radio, MicroGate®) to measure WS using the same protocol, over 6 m in most instances (85 %) or shorter distances (3.5–5.9 m) otherwise.

WS (cm/s) was computed as 600 cm divided by time (seconds). Short-term reproducibility was assessed taking 2 measures 5 min apart in a random sample (n = 51). Intraclass correlation coefficients (SE) were: usual WS, 0.84 (0.02); fast WS, 0.92 (0.02) [20]. Change in WS over time was more pronounced for fast (−1.94 cm/s/year) than usual (−0.71 cm/s/year) speed [23, 24]. Random slope variability was higher for fast (2.47, SE = 0.24) than usual (1.11, SE = 0.13) WS. Given greater decline and inter-individual variability, we used fast WS as the main outcome in the analyses; we undertook sensitivity analyses for usual WS. In the remainder of the paper, WS refers to fast WS.

Disability

Three domains of disability were assessed six times (baseline, waves 1, 2, 4, 5, 6). *Mobility* was assessed with the French translation of the Rosow and Breslau scale (ability to do heavy work around the house, walk half a mile, climb stairs) [25]. The Lawton–Brody *instrumental activities of daily living* (IADL) scale (French version) evaluated the ability to use a telephone, manage drugs and money, use public or private transport, and do shopping and, for women, to prepare meals and do housework and laundry [26]. Basic *activities of daily living* (ADL) were assessed through the Katz scale (need help with bathing, dressing, toileting, transferring from bed to chair, eating; French version); we excluded incontinence as it reflects organ impairment rather than functional limitation [27]. For each domain, participants were disabled if they could not perform ≥1 activity without a given level of help.

We constructed a hierarchical disability indicator, which defines four levels of increasing disability by summing responses to the three dichotomized disability items in a hierarchy (0 = fully independent; 1 = dependent only in relation to the Rosow scale; 2 = dependent on the Rosow scale and IADLs but not ADLs; 3 = dependent in all domains) [28]. As few persons were disabled in all domains, we compared those in groups 2/3 (moderate/severe) with those in groups 0/1 (no/light disability).

Statistical analysis

At each wave, we excluded participants >85 years and those with conditions causing gait impairment (Parkinson's disease, dementia, hip fracture in the previous 2 years, disabling stroke) or with missing data for covariates (height, education, marital status).

Baseline BMI (kg/m^2) was coded as a four-level variable (WHO classification): underweight (<18.5), normal weight (18.5–24.9), overweight (25.0–29.9), obese (≥30). As few participants (<2 %) were underweight, we combined them with the normal group as excluding them did not affect our findings. The cross-sectional BMI-WS association at baseline was examined using linear regression and that with disability using logistic regression. Model 1 was adjusted for confounders, including age, sex, height (correlation coefficient with BMI = 0.01, $P = 0.41$), and for WS, education as well. Model 2 was further adjusted for MMSE, depressive symptoms, bone fractures (other than hip), falls, physical activity, diabetes, dyspnea, NSAIDs use, knee/hip replacement for osteoarthritis, psychotropic drugs use, cardiovascular disease, hypertension, and hypercholesterolemia.

Inspection of spaghetti plots of BMI trajectories over time (n = 4931) showed them to be linear, allowing us to model individual BMI trajectories over time using a linear mixed model. Time was modelled in years, divided by 10, so that regression coefficients represent change in the outcome variable for an increase of 10 years. The model also contained baseline age, sex, and their interactions with time. A dummy variable 'self-reported *vs.* measured BMI' was added to account for error in self-reported BMI. The intercept and slope (time) were treated as random effects. Each individual's baseline BMI was estimated as the sum of the fixed effects for the intercept and covariates and of the random intercept using best linear unbiased prediction (BLUPs), individual 10-year slopes of change in BMI were estimated in a similar way [29]. BMI was categorized as normal weight, overweight, and obese, and change in BMI categorized based on its mean change (0.38 kg/m^2/10 years) and standard deviation (SD = 1.47): 'decreasing' BMI for slopes less than −1.09 (mean − one SD); 'increasing' BMI for slopes ≥1.85 (mean + one SD); 'normal change' otherwise.

The association of BMI and change in BMI with change in WS was examined using a linear mixed model with intercept and slope (time) as random effects; using age as the time scale led to the same conclusions. A visual inspection of the data showed that WS trajectories over time were linear, and we included the following terms in the model: intercept, baseline BMI, time (in years, divided by 10), time × baseline BMI, time × change in BMI, baseline BMI × change in BMI × time. This model allows the estimation of change in WS for the nine groups defined by the cross-tabulation of baseline BMI and BMI change. Because the 3-way baseline BMI × change in BMI × time interaction was not significant, we ran a simpler model without this term, assuming that the association between change in BMI and change in WS did not depend on baseline BMI. In addition to baseline BMI, change in BMI, and covariates included in the cross-sectional analyses (age, sex, height, education), we examined all 2-way interaction terms between these variables, and we retained in the final model interactions that were statistically significant ($p \leq 0.05$): baseline BMI × time, change in BMI × time, baseline BMI × sex, age × height, time × age, time × height. In sensitivity analyses, we examined the influence of missing WS through joint models, which jointly estimate the parameters of a linear mixed model and a survival model for time to drop-out. This approach allows the correction of longitudinal estimates by taking drop-out into account (supplementary methods). Because weight loss precedes death and dementia [30, 31], we ran sensitivity analyses in order to assess whether they explained the association between BMI and decline in WS by excluding participants who developed dementia or died during the follow-up.

The association of BMI with disability over the follow-up was examined using a logistic mixed model with intercept and slope (time) as random effects with the following terms: intercept, baseline BMI, time (in years, divided by 10), time × baseline BMI, time × change in BMI. The 3-way baseline BMI × change in BMI × time interaction was not statistically significant and not included. Models 1 and 2 included the same covariates as above, as well as marital status and 2-way significant interactions: sex × age, sex × marital status, time × age, time × height.

Analyses were performed with SAS 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina). *P*-values are 2-sided and those ≤0.05 considered statistically significant.

Results

After excluding participants aged >85 years at baseline (n = 239), with conditions causing gait impairment (n = 171), with missing data (height, education, marital status, n = 18), 4503 participants were eligible. Among

them 496 did not have any WS measure over the follow-up; they were older (77.4 vs. 73.4 years, $P < 0.001$) and had higher baseline BMI (26.3 vs. 25.7 kg/m^2, age-adjusted $P < 0.001$) than participants with at least one WS measure. Of the 4007 participants in the analysis, 664 (16.6 %) had five WS measures, 575 (14.3 %) four, 568 (14.2 %) three, 898 (22.4 %) two, and 1302 (32.5 %) a single measure. Table 1 presents participants' baseline characteristics: 14 % of the participants were obese, baseline mean WS was 153 cm/s (SD = 31). Older, less educated, divorced/separated/widowed, shorter, obese participants, women, and those in worse health walked slower.

Of 4503 participants eligible for disability analyses, 25 had missing data for disability at all waves. Analyses are based on 4478 subjects; 1091 (24 %) reported disability at least once over the follow-up, and were older, less likely to be men, less educated, more likely to be divorced/separated/widowed, shorter, obese, and were in worse health than participants without disability (Supplementary Table 1).

Table 2 shows cross-sectional associations between BMI and WS (upper panel) and disability (lower panel). Overweight and obesity were associated with slower WS. Obesity but not overweight was associated with disability in model 1; this association was attenuated in the fully adjusted model.

Supplementary Table 2 shows the results of the linear mixed model for BMI; BMI increased over time, more slowly in men and older participants. 13 % of participants were in the decreasing BMI group (mean change: −2.07 kg/m^2/10 years, SD = 1.02), 12 % in the increasing group (mean change: 2.90 kg/m^2/10 years, SD = 1.05), and 75 % in the normal change category (mean change: 0.39 kg/m^2/10 years, SD = 0.71). Baseline characteristics of these three groups are presented in Supplementary Table 3. Participants in the decreasing BMI group were oldest (sex-adjusted $P < 0.001$), those in the increasing and decreasing BMI groups were more likely to be women (age-adjusted $P < 0.001$) and divorced, separated or widowed (age- and sex-adjusted $P < 0.001$). Finally, participants in the decreasing BMI group were heavier at baseline compared to those in the other two groups (26.9 vs. 26.2 and 25.4, age- and sex-adjusted $P < 0.001$).

Ten-year WS change was estimated for nine groups defined by the cross-tabulation of baseline BMI and BMI change (Supplementary Table 4). Independently of BMI change, WS decline was more pronounced in obese participants compared to the normal BMI group. Independently of baseline BMI, WS decline was less pronounced in the normal change group compared to the decreasing and increasing groups. However, the association between change in BMI and change in WS did not depend on baseline BMI as the p value for the 3-way baseline BMI × change in BMI × time interaction was 0.69. Table 3 (upper panel) shows the results from a simpler model without this 3-way interaction term, assuming that both baseline BMI and change in BMI are independently associated with WS. This model suggests that obese participants at baseline, but not those overweight, had 45 % ($P = 0.002$) faster WS decline compared with normal weight participants. When compared to overweight, obesity was associated with faster decline (difference = −4.06 cm/s/10 years, 95 % Confidence Interval (CI) −7.67, −0.45, $P = 0.03$). Participants who lost or gained weight had 47 % ($P < 0.001$) and 33 % ($P = 0.002$) greater WS decline respectively than participants in the normal change category (Fig. 1). Further adjustment for covariates (model 2) did not modify associations.

Analyses based on a joint model taking missing WS values into account yielded results consistent with our main analysis (Supplementary Tables 5). Analyses excluding participants who developed dementia or died over time (Supplementary Table 6) showed that most associations examined in the study were accentuated, except for the association between decreasing BMI over time and decline in WS which was attenuated but remained statistically significant. Analyses based on usual WS (Supplementary Tables 7) led to the same conclusions as for fast WS.

Table 3 (lower panel) shows longitudinal associations with disability. Obese persons had a higher risk of becoming disabled, although associations were not statistically significant. Compared to participants in the normal change category, those who lost or gained weight had a higher disability risk; the latter association became non-significant in model 2.

Discussion

Our analyses of the relationship between BMI and motor decline in older adults yielded several findings: (1) overweight and obese people walked slower at baseline than normal weight persons; the obese were more often disabled; (2) WS decline was more pronounced in obese participants compared to others; (3) independently of baseline BMI, persons in whom weight loss or gain was more pronounced experienced faster WS decline and more disability than others.

Our findings extend those from previous studies showing worse motor performance in obese persons, when BMI and motor function were measured simultaneously [32] or when BMI was assessed prior to motor function [10, 11]. Longitudinal studies in this domain are rarer. One study showed no influence of baseline weight on motor decline [12], this study had a shorter follow-up (~6 years) with fewer mobility assessments (three) than ours. Another

Table 1 Baseline characteristics of participants and associations with baseline walking speed in the 3C-Dijon study

Characteristics		Mean (SD)	No. (%)	Baseline mean fast WS[a] (cm/s) (SD)
No.			4007	153.1 (30.7)
Age (years)		73.4 (4.6)		
<70			1160 (28.9)	164.7 (29.2)
[70–74]			1117 (27.9)	154.8 (28.9)
[74–78]			1048 (26.2)	147.7 (30.0)
≥78			682 (17.0)	139.3 (29.6)
Sex				
Men			1539 (38.4)	167.9 (30.4)
Women			2468 (61.6)	143.8 (27.2)
Education				
No education or primary school			1388 (34.6)	144.8 (28.6)
Secondary school			1285 (32.1)	151.3 (30.3)
High-school or university degree			1334 (33.3)	163.3 (30.5)
Marital status				
Married			2391 (59.7)	157.7 (30.2)
Divorced, separated or widowed			1280 (31.9)	145.3 (39.8)
Single			336 (8.4)	149.0 (31.9)
Height (cm)		161.8 (8.8)		
Men	Women			
<165	<153		893 (22.3)	145.7 (30.4)
[165; 170]	[153; 157]		1030 (25.7)	151.1 (29.4)
[170; 174]	[157; 161]		1014 (25.3)	155.1 (30.4)
≥174	≥161		1070 (26.7)	159.3 (31.1)
BMI (kg/m^2)		25.7 (4.0)		
Normal			1882 (47.0)	156.4 (30.8)
Overweight			1583 (39.5)	153.2 (30.1)
Obese			542 (13.5)	141.0 (29.5)
MMSE score		27.5 (1.9)		
<27			965 (24.1)	145.7 (31.1)
[27; 28]			704 (17.6)	150.8 (27.9)
≥28			2338 (58.3)	156.8 (30.7)
Depressive symptoms				
Yes			891 (22.3)	141.4 (28.9)
No			3111 (77.7)	156.4 (30.4)
Bone fracture				
Yes			273 (6.8)	145.1 (30.0)
No			3734 (93.2)	153.6 (30.7)
Falls				
Yes			223 (5.6)	139.3 (29.5)
No			3783 (94.4)	153.9 (30.6)
Physical activity				
Low			941 (23.8)	146.5 (31.5)
High			3017 (76.2)	155.2 (30.2)
Diabetes				
Yes			299 (7.5)	150.2 (31.9)
No			3708 (92.5)	153.3 (30.6)
Dyspnea				
Yes			528 (13.2)	138.3 (28.7)
No			3479 (86.8)	155.4 (30.4)

Table 1 continued

Characteristics	Mean (SD)	No. (%)	Baseline mean fast WS[a] (cm/s) (SD)
NSAIDs for joint pain			
Yes		604 (15.1)	141.9 (30.4)
No		3395 (84.9)	155.0 (30.4)
Knee/hip replacement for osteoarthritis			
Yes		175 (4.4)	142.6 (27.9)
No		3832 (95.6)	153.5 (30.8)
Psychotropic drugs			
Yes		1000 (25.0)	142.4 (29.1)
No		3007 (75.0)	156.7 (30.4)
Cardiovascular disease[b]			
Yes		612 (15.3)	149.4 (31.5)
No		3395 (84.7)	153.7 (30.6)
Hypertension			
Yes		3164 (79.0)	151.8 (30.9)
No		843 (21.0)	157.9 (29.6)
Hypercholesterolemia			
Yes		1340 (33.4)	151.1 (29.0)
No		2667 (66.6)	154.1 (31.5)

BMI body mass index, *MMSE* mini-mental state examination, *NSAID* non-steroidal anti-inflammatory drug, *WS* walking speed

[a] Based on 3704 participants with a baseline walking speed measure

[b] Stroke, coronary heart disease, lower-limb arteritis

study examined the association between 2-year change in weight and subsequent lower body ADL limitations and onset of objectively assessed walking limitations over 5 years [14]. Weight loss was associated with greater risk of lower body ADL and walking limitations; weight gain was also associated with an increased risk of lower body ADL and walking limitations, although the latter association was not statistically significant. Another study showed that higher baseline weight was associated with greater WS decline over 10 years in women ≥65 years but weight loss was not associated with WS decline [15]. Our findings are in line with studies showing high BMI and weight loss [6–8, 33] or gain [7] to be associated with greater risk of self-reported outcomes such as disability and mobility impairment.

The main contribution of our study is that obese persons had a more pronounced WS decline compared to normal weight persons. Obesity is associated with an inflammatory state through production of cytokines by adipose tissue [34], and inflammation has been shown to be associated with worse physical performance [35]. Obesity is associated with a range of adverse outcomes (e.g., hypertension, diabetes, cardiovascular disease, osteoarthritis) that affect motor function [36, 37]. Accordingly, the association between obesity and WS decline was attenuated after adjustment for comorbidities; dyspnea, knee/hip replacement for osteoarthritis, and diabetes played the stronger role. However, even after adjustment for a wide range of covariates, differences remained large and statistically significant. Obesity has a 'mechanical' effect on walking ability; obese persons are slowed down because they need to mobilize more weight. Biomechanical studies show that obese persons take shorter/wider strides, spend more time in the stance rather than the swing phase of the walking cycle, and are more erect throughout the stance phase than non-obese people, and therefore walk slower [38–40]. Adding mass to lean persons has been shown to lead to a deterioration of balance [41].

Regarding overweight, the difference in baseline WS with normal weight persons was less pronounced than for obese persons, overweight persons had a more pronounced decline compared to those with normal BMI but the difference was not statistically significant. The risk of disability was not greater in overweight persons, possibly because overweight has a weaker health impact than obesity in older persons [42].

Increasing BMI over the follow-up was associated with faster WS decline and an increased risk of disability. However, we cannot infer the causal direction of this association and there are two possible concurrent explanations. Weight

Table 2 Cross-sectional association of BMI with walking speed and disability in the 3C-Dijon study

Measure of motor performances	Model 1a[a] (N = 3704)			Model 2a[b] (N = 3644)		
Walking speed (cm/s)	Beta (95 % CI)	*P*	*P*[c]	Beta (95 % CI)	*P*	*P*[c]
Intercept[d]	161.34 (158.91, 163.78)	<0.001		169.91 (167.02, 172.81)	<0.001	
Baseline BMI (kg/m^2)						
Normal	Reference			Reference		
Overweight	−6.31 (−8.12, −4.50)	<0.001		−4.83 (−6.63, −3.04)	<0.001	
Obese	−16.45 (−19.02, −13.89)	<0.001	<0.001	−12.94 (−15.53, −10.34)	<0.001	<0.001
Disability	Model 1b[e] (N = 4345)			Model 2b[f] (N = 4143)		
	OR (95 % CI)	*P*	*P*[c]	OR (95 % CI)	*P*	*P*[c]
Baseline BMI (kg/m^2)						
Normal	Reference			Reference		
Overweight	1.09 (0.83, 1.43)	0.55		1.02 (0.75, 1.39)	0.89	
Obese	1.75 (1.24, 2.46)	0.001	0.005	1.18 (0.79, 1.76)	0.43	0.48

BMI body mass index, *CI* confidence interval, *OR* odds ratio

[a] Model 1a: adjusted for age at baseline (centered at 65 years), sex (reference, women), education (reference, low education), height at baseline (centered at 162 cm). These analyses are based on 3704 participants

[b] Model 2a: Model 1a + MMSE, depressive symptoms, bone fractures, falls, physical activity, diabetes, dyspnea, regular use of NSAIDs for joint pain, hospitalization for osteoarthritis, use of psychotropic drugs, cardiovascular disease (stroke, coronary heart disease, lower-limb arteritis), hypertension, hypercholesterolemia. These analyses are based on 3644 participants without missing covariates at baseline

[c] P for trend

[d] The intercept (model 1a) corresponds to the average fast walking speed for women aged 65 years at baseline, with normal BMI, low education, and a height of 162 cm. In model 2a, the intercept was calculated for the following values of the adjustment covariates: higher tertile of MMSE, no depressive symptoms, no history of fractures, no falls, high physical activity, no diabetes, no dyspnea, no use of NSAIDs, no hospitalization for osteoarthritis, no use of psychotropic drugs, no cardiovascular disease, no history of hypertension, no hypercholesterolemia

[e] Model 1b: adjusted for age at baseline (centered at 65 years), sex (reference, women), height at baseline (centered at 162 cm). These analyses are based on 4345 participants

[f] Model 2b: Model 1b + MMSE, depressive symptoms, bone fractures, falls, physical activity, diabetes, dyspnea, regular use of NSAIDs for joint pain, hospitalization for osteoarthritis, use of psychotropic drugs, cardiovascular disease (stroke, coronary heart disease, lower-limb arteritis), hypertension, hypercholesterolemia. These analyses are based on 4143 participants without missing covariates at baseline

gain may have adverse effects on mobility: as older people gain weight, they will have more difficulties in walking and performing daily activities. Alternatively, people who become disabled and have more trouble walking may gain weight as they become less active.

Weight loss over the follow-up was associated with WS decline and disability. Motor decline and weight loss are two important components of frailty [43], and it is likely that this association results from some participants becoming frail over the follow-up. A limitation of this study is that all the components of the frailty syndrome, such as grip strength, were not assessed in the study so we could not identify frailty cases in the study. However, obesity/overweight and weight gain rather than frailty were the main focus of our paper. Weight loss can also result from some chronic conditions. In our analyses, associations between decreasing BMI and WS decline/disability were attenuated after adjustment for comorbidities, particularly depressive symptoms, diabetes, and poor cognition. Weight loss is associated with dementia [31, 44], which is characterized by poorer motor performance [45]. Weight loss also precedes death [6, 46–49] but these mechanisms did not fully explain our findings as analyses excluding subjects who developed dementia or died yielded similar findings.

Our findings need to be considered in light of some limitations. First, WS was not measured at each wave for all participants. We used various approaches (analyses of self-reported disability measures available for most participants, a statistical method to take missing values into account) to assess the robustness of our findings and reached similar conclusions. Second, we could not determine whether weight loss was intentional. However, we found an association between weight loss and WS decline in those with normal baseline weight, in whom weight loss is unlikely to be intentional. In addition, there is evidence that those who lose weight intentionally are not at higher risk of disability [8, 50]. Finally, only 2 % (N = 80) of participants were underweight at baseline, not allowing us to analyze this group separately. Underweight persons were

Table 3 Longitudinal association of baseline BMI and change in BMI with walking speed and disability in the 3C-Dijon study

Measure of motor performances	Model 1a[a] (N = 4007)			Model 2a[b] (N = 3923)		
Walking speed (cm/s)	Beta (95 % CI)	*P*	*P*	Beta (95 % CI)	*P*	*P*
Change in WS over 10 years	−12.85 (−15.33, −10.36)	<0.001		−11.47 (−13.93, −9.01)	<0.001	
Baseline BMI × 10 years change in WS						
Normal	Reference			Reference		
Overweight	−1.72 (−3.95, 0.51)	0.13		−1.08 (−3.28, 1.13)	0.34	
Obese	−5.78 (−9.36, −2.20)	0.002	0.003[c]	−4.21 (−7.77, −0.66)	0.02	0.04[c]
Change in BMI × 10 years change in WS						
Decreasing	−6.00 (−9.16, −2.85)	<0.001		−5.99 (−9.07, −2.91)	<0.001	
Normal	Reference			Reference		
Increasing	−4.24 (−6.87, −1.60)	0.002	<0.001[d]	−3.79 (−6.37, −1.22)	0.004	<0.001[d]
Disability	Model 1b[e] (N = 4478)			Model 2b[f] (N = 4270)		
	OR (95 % CI)	*P*	*P*	OR (95 % CI)	*P*	*P*
Time (per 10 years)	16.61 (10.72, 25.75)	<0.001		13.98 (8.79, 21.22)	<0.001	
Baseline BMI × 10 years disability risk						
Normal	Reference			Reference		
Overweight	1.14 (0.80, 1.64)	0.46		1.14 (0.78, 1.66)	0.51	
Obese	1.47 (0.92, 2.36)	0.11	0.28[c]	1.48 (0.90, 2.45)	0.12	0.30[c]
Change in BMI × 10 years disability risk						
Decreasing	1.63 (1.18, 2.26)	0.003		1.48 (1.06, 2.05)	0.02	
Normal	Reference			Reference		
Increasing	1.34 (1.00, 1.79)	0.05	0.001[d]	1.20 (0.90, 1.61)	0.22	0.02[d]

BMI body mass index, *CI* confidence interval, *OR* odds ratio

[a] Model 1a: Linear mixed model adjusted for age at baseline (centered at 65 years), sex (reference, women), education (reference, low education), height at baseline (centered at 162 cm), estimated baseline BMI (reference, normal), age × height, sex × BMI, time × age, time × height. These analyses are based on 4007 participants

[b] Model 2a: Model 1a + MMSE, depressive symptoms, bone fractures, falls, physical activity, diabetes, dyspnea, regular use of NSAIDs for joint pain, hospitalization for osteoarthritis, use of psychotropic drugs, cardiovascular disease (stroke, coronary heart disease, lower-limb arteritis), hypertension, hypercholesterolemia. These analyses are based on 3923 participants without missing covariates

[c] *P* for trend

[d] *P* for quadratic effect (based on orthogonal polynomials)

[e] Model 1b: Logistic mixed model adjusted for age at baseline (centered at 65 years), sex (reference, women), marital status (reference, married), height at baseline (centered at 162 cm), estimated baseline BMI (reference, normal), sex × age, sex × marital status, time × age, time × height. These analyses are based on 4478 participants

[f] Model 2b: Model 1b + MMSE, depressive symptoms, bone fractures, falls, physical activity, diabetes, dyspnea, regular use of NSAIDs for joint pain, hospitalization for osteoarthritis, use of psychotropic drugs, cardiovascular disease (stroke, coronary heart disease, lower-limb arteritis), hypertension, hypercholesterolemia. These analyses are based on 4270 participants without missing covariates

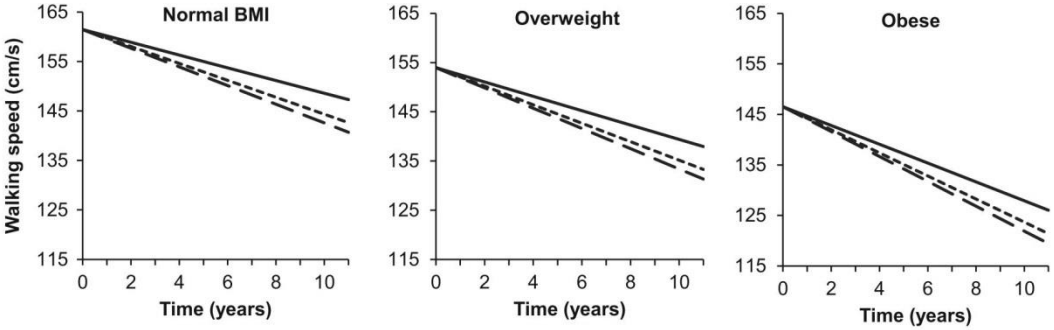


Fig. 1 Predicted walking speed trajectories according to estimated baseline BMI and change in BMI in the 3C-Dijon study. *Solid line*, normal change in BMI; *long-dashed line*, decreasing BMI; *short-dashed line*, increasing BMI. The intercept corresponds to the average walking speed for women aged 65 years at baseline, with low education, and a height of 162 cm. The estimates are derived from a mixed linear model adjusted for these covariates, and including sex × baseline BMI, age × height, time × age, and time × height interaction terms

less likely to be men than normal weight participants but after adjusting for sex, their walking speeds were similar ($P = 0.65$). It is likely that underweight participants who agreed to participate in the study were in good health. The small sample size of this group did not allow us to examine decline in WS with sufficient statistical power, instead we repeated the analyses by excluding these participants and found it to have a negligible impact on our findings.

This study's main strengths include its large size and long follow-up with up to five WS, and six disability and BMI measures. The main outcome is an objective reproducible measure of motor performance, with findings that were largely similar using self-reported outcomes.

In conclusion, our study suggests that obesity is associated with worse motor performance, a higher disability risk, and faster motor decline. Given demographic changes, the current trends of increasing BMI and obesity may have important consequences for disability-free life-expectancy [51, 52]. Weight loss recommendations in older adults remain controversial [53]. Intentional weight loss (between 7 and 10 % of initial weight) in older overweight/obese persons through a combination of exercise and nutritional intervention is associated with improvement in WS [54]. Our results underline the interest of repeated BMI and motor assessments in older persons to identify those at higher risk of experiencing decline in WS or disability [43].

Acknowledgments The 3C study was supported by 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-Synthélabo Company. The Fondation pour la Recherche Médicale funded 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 Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Program, "Cohortes et collections de données biologiques", Mutuelle Générale de l'Education Nationale, Institut de la Longévité, Conseil Général de la Côte d'or, Fondation Plan Alzheimer. Fanny Artaud is the recipient of a doctoral grant from the EHESP (*Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique*), Rennes, France. ASM receives research support from the US National Institutes of Health (R01AG013196, R01AG0344540).

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Alexander NB, Goldberg A. Gait disorders: search for multiple causes. Cleve Clin J Med. 2005;72(7):586–9.
2. Cooper R, Kuh D, Cooper C, et al. Objective measures of physical capability and subsequent health: a systematic review. Age Ageing. 2011;40(1):14–23.
3. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. JAMA. 2011;305(1):50–8.
4. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet. 2011;377(9765):557–67.
5. Une enquête INSERM/Kantar Health/Roche. ObEpi 2012, Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. 2012.
6. Arnold AM, Newman AB, Cushman M, et al. Body weight dynamics and their association with physical function and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2010;65(1):63–70.
7. Jensen GL, Friedmann JM. Obesity is associated with functional decline in community-dwelling rural older persons. J Am Geriatr Soc. 2002;50(5):918–23.
8. Lee JS, Kritchevsky SB, Tylavsky F, et al. Weight change, weight change intention, and the incidence of mobility limitation in well-functioning community-dwelling older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60(8):1007–12.
9. Schaap LA, Koster A, Visser M. Adiposity, muscle mass, and muscle strength in relation to functional decline in older persons. Epidemiol Rev. 2013;35:51–65.
10. Houston DK, Ding J, Nicklas BJ, et al. The association between weight history and physical performance in the Health, Aging and Body Composition study. Int J Obes (Lond). 2007;31(11):1680–7.

11. Lang IA, Llewellyn DJ, Alexander K, et al. Obesity, physical function, and mortality in older adults. J Am Geriatr Soc. 2008;56(8):1474–8.
12. Mendes de Leon CF, Hansberry MR, Bienias JL, et al. Relative weight and mobility: a longitudinal study in a biracial population of older adults. Ann Epidemiol. 2006;16(10):770–6.
13. Ortega-Alonso A, Sipila S, Kujala UM, et al. Genetic influences on adult body mass index followed over 29 years and their effects on late-life mobility: a study of twin sisters. J Epidemiol Commun Health. 2009;63(8):651–8.
14. Al Snih S, Raji MA, Markides KS, et al. Weight change and lower body disability in older Mexican Americans. J Am Geriatr Soc. 2005;53(10):1730–7.
15. Forrest KY, Zmuda JM, Cauley JA. Correlates of decline in lower extremity performance in older women: a 10-year follow-up study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006;61(11):1194–200.
16. Beavers KM, Beavers DP, Houston DK, et al. Associations between body composition and gait-speed decline: results from the Health, Aging, and Body Composition study. Am J Clin Nutr. 2013;97(3):552–60.
17. The 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.
18. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, et al. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. Am J Clin Nutr. 2005;82(5):923–34.
19. Hirani V. Generalised and abdominal adiposity are important risk factors for chronic disease in older people: results from a nationally representative survey. J Nutr Health Aging. 2011;15(6):469–78.
20. Dumurgier J, Elbaz A, Dufouil C, et al. Hypertension and lower walking speed in the elderly: the Three-City study. J Hypertens. 2010;28(7):1506–14.
21. Ling SM, Xue QL, Simonsick EM, et al. Transitions to mobility difficulty associated with lower extremity osteoarthritis in high functioning older women: longitudinal data from the Women's Health and Aging Study II. Arthritis Rheum. 2006;55(2):256–63.
22. Peres K, Verret C, Alioum A, et al. The disablement process: factors associated with progression of disability and recovery in French elderly people. Disabil Rehabil. 2005;27(5):263–76.
23. Bohannon RW. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20–79 years: reference values and determinants. Age Ageing. 1997;26(1):15–9.
24. Ko SU, Stenholm S, Metter EJ, et al. Age-associated gait patterns and the role of lower extremity strength—results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Arch Gerontol Geriatr. 2012;55(2):474–9.
25. Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. J Gerontol. 1966;21(4):556–9.
26. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969;9(3):179–86.
27. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychological function. JAMA. 1963;185:914–9.
28. Barberger-Gateau P, Rainville C, Letenneur L, et al. A hierarchical model of domains of disablement in the elderly: a longitudinal approach. Disabil Rehabil. 2000;22(7):308–17.
29. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. Multilevel and longitudinal modeling using Stata. 2nd ed. Texas: Stata Press; 2005.
30. Alley DE, Metter EJ, Griswold ME, et al. Changes in weight at the end of life: characterizing weight loss by time to death in a cohort study of older men. Am J Epidemiol. 2010;172(5): 558–65.
31. Knopman DS, Edland SD, Cha RH, et al. Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. Neurology. 2007;69(8):739–46.
32. Hardy R, Cooper R, Aihie SA, et al. Body mass index, muscle strength and physical performance in older adults from eight cohort studies: the HALCyon programme. PLoS One. 2013;8(2):e56483.
33. Launer LJ, Harris T, Rumpel C, et al. Body mass index, weight change, and risk of mobility disability in middle-aged and older women. The epidemiologic follow-up study of NHANES I. JAMA. 1994;271(14):1093–8.
34. Rodriguez-Hernandez H, Simental-Mendia LE, Rodriguez-Ramirez G, et al. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. Int J Endocrinol. 2013; 2013:678159.
35. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59(3):242–8.
36. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, et al. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. Ann Intern Med. 1988; 109(1):18–24.
37. Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. Arch Intern Med. 2001;161(13):1581–6.
38. Browning RC, Kram R. Effects of obesity on the biomechanics of walking at different speeds. Med Sci Sports Exerc. 2007;39(9): 1632–41.
39. DeVita P, Hortobagyi T. Obesity is not associated with increased knee joint torque and power during level walking. J Biomech. 2003;36(9):1355–62.
40. Spyropoulos P, Pisciotta JC, Pavlou KN, et al. Biomechanical gait analysis in obese men. Arch Phys Med Rehabil. 1991;72(13):1065–70.
41. Ledin T, Odkvist LM. Effects of increased inertial load in dynamic and randomized perturbed posturography. Acta Otolaryngol. 1993;113(3):249–52.
42. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2013;309(1):71–82.
43. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001;56(3):M146–56.
44. Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, et al. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. Neurology. 2005;65(6):892–7.
45. Mielke MM, Roberts RO, Savica R, et al. Assessing the temporal relationship between cognition and gait: slow gait predicts cognitive decline in the mayo clinic study of aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013;68(8):929–37.
46. Corrada MM, Kawas CH, Mozaffar F, et al. Association of body mass index and weight change with all-cause mortality in the elderly. Am J Epidemiol. 2006;163(10):938–49.
47. Iribarren C, Sharp DS, Burchfiel CM, et al. Association of weight loss and weight fluctuation with mortality among Japanese American men. N Engl J Med. 1995;333(11):686–92.
48. Locher JL, Roth DL, Ritchie CS, et al. Body mass index, weight loss, and mortality in community-dwelling older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007;62(12):1389–92.
49. Newman AB, Yanez D, Harris T, et al. Weight change in old age and its association with mortality. J Am Geriatr Soc. 2001;49(10):1309–18.
50. Ritchie CS, Locher JL, Roth DL, et al. Unintentional weight loss predicts decline in activities of daily living function and life-space mobility over 4 years among community-dwelling older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008;63(1):67–75.

51. Reynolds SL, Saito Y, Crimmins EM. The impact of obesity on active life expectancy in older American men and women. Gerontologist. 2005;45(4):438–44.
52. Walter S, Kunst A, Mackenbach J, et al. Mortality and disability: the effect of overweight and obesity. Int J Obes (Lond). 2009;33(12):1410–8.
53. Miller SL, Wolfe RR. The danger of weight loss in the elderly. J Nutr Health Aging. 2008;12(7):487–91.
54. Beavers KM, Miller ME, Rejeski WJ, et al. Fat mass loss predicts gain in physical function with intentional weight loss in older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013;68(1):80–6.