



Appel à projets « Handicap » année 2007 de l'Institut de Recherche en santé Publique

Rapport Final

Identification du projet

Titre projet	Place du vieillissement cérébral dans le processus du handicap chez les personnes âgées (HandiCoDe).
Coordonnateur du projet	Isabelle Carrière, Inserm U888, Montpellier
Autre équipe participante	Karine Pérès, Inserm U897, Bordeaux

Référence convention/décision	2007-195
Période du projet (date début – date fin)	Janvier 2008 – décembre 2010
Rédacteurs de ce rapport :	Isabelle Carrière Karine Pérès Isabelle.carriere@inserm.fr Karine.Peres@isped.u-bordeaux2.fr
Date	28/04/2010

Table des matières

1	Introduction générale.....	1
2	Méthode générale.....	1
2.1	Evaluation de l'incapacité.....	1
2.2	Evaluations cognitives et psychiatriques.....	2
2.3	Enquête téléphonique sur les sujets ayant refusé de participer à 7 ans.....	2
3	Rappels des activités 2008.....	3
3.1	Fin du recueil pour le suivi à 7 ans.....	3
3.2	Enquête téléphonique des sujets ayant refusé de participer au suivi à 7 ans.....	3
3.3	Revue bibliographique.....	3
3.4	Facteurs de risque de la dépendance selon la grille AGGIR.....	4
4	Relations entre symptomatologie dépressive et restriction d'activités dans la vie quotidienne.....	5
4.1	Introduction.....	5
4.2	Méthode.....	6
4.2.1	Variables expliquées.....	6
4.2.2	Variables explicatives.....	6
4.2.3	Variables d'ajustement.....	6
4.2.4	Sélection des individus.....	7
4.2.5	Etude de biais.....	7
4.2.6	Analyses statistiques.....	8
4.3	Résultats.....	8
4.3.1	Description de l'échantillon.....	8
4.3.2	Sélection des variables d'ajustement pour l'analyse longitudinale.....	11
4.3.3	Etat dépressif observé à l'inclusion et incapacité incidente (données interview).....	12
4.3.4	Analyse de sensibilité (données interview + téléphoniques).....	15
4.3.5	Augmentation de la symptomatologie dépressive à 2 ans et incapacité incidente (données interview).....	15
4.4	Conclusion.....	16
5	Relations entre cognition et restriction d'activités dans la vie quotidienne.....	18
5.1	Introduction et objectifs.....	18
5.2	Méthode.....	18
5.2.1	Les restrictions d'activités et de participation.....	18
5.2.2	La cognition, variable d'intérêt principal : Trois états cognitifs distingués.....	19
5.2.3	Les déterminants du processus selon le modèle conceptuel de Verbrugge.....	19
5.2.4	Plan d'analyse statistique.....	19
5.3	Résultats.....	19
5.3.1	Analyses descriptives de l'échantillon sur les données d'inclusion.....	19
5.3.2	Evolution fonctionnelle au cours du suivi selon l'état cognitif initial.....	21
5.3.3	Modélisation de l'évolution fonctionnelle par modèles multi-états.....	23
5.4	Conclusion.....	25
	ANNEXES.....	26
	Références.....	33

1 Introduction générale

Les personnes âgées constituent une population particulièrement à risque de présenter des déficiences physiques et mentales du fait du vieillissement physiologique qui se traduit par l'apparition de nombreuses maladies chroniques. Ces déficiences, auxquelles peuvent s'ajouter un sentiment de perte de statut social, une réduction du réseau social ou un environnement mal adapté, s'intriquent pour engendrer un handicap croissant. Face au vieillissement de la population il est urgent d'identifier les déterminants des limitations d'activités et de restrictions de participation permettant d'améliorer la qualité de vie des personnes vieillissantes. Les déterminants liés au vieillissement cérébral, jusqu'alors peu étudiés en termes de handicap, représentent un potentiel d'action important pour réduire le poids du handicap.

Notre projet tente d'analyser la place du vieillissement cérébral dans le processus du handicap chez la personne âgée en s'intéressant principalement aux facteurs de risque de limitations d'activités et dans une moindre mesure de restrictions de participation. Il s'articule selon deux axes : les relations d'une part de la symptomatologie dépressive et d'autre part de la cognition avec la restriction d'activités dans la vie quotidienne. La dépression est une des causes les plus importantes de souffrance psychique chez la personne âgée. Du fait de la vulnérabilité de la personne âgée, la dépression est plus invalidante que pour les plus jeunes, elle peut avoir un impact "dévastateur" sur le fonctionnement physique et émotionnel. La démence est la principale cause de dépendance lourde du sujet âgé et cette dépendance dans la vie quotidienne représente la majeure partie du fardeau de la maladie. Dans la vie quotidienne, elle se manifeste d'abord par une atteinte d'activités cognitivement complexes comme utiliser le téléphone ou gérer son budget, pour atteindre progressivement des activités de plus en plus basiques comme s'habiller ou s'alimenter.

Dans ce contexte spécifique du vieillissement cérébral, qu'il soit neurologique ou psychique, il est en effet essentiel d'étudier les moyens permettant de prévenir, ralentir ou même inverser le processus de limitations progressives d'activités, générateur de restrictions de participation chez le sujet âgé. Il s'agit d'un processus complexe, impliquant de nombreux facteurs médicaux, sociologiques et environnementaux, interagissant les uns avec les autres.

2 Méthode générale

L'étude 3C est un programme de recherche coordonné qui a permis l'inclusion de 9294 personnes âgées de 65 ans et plus à Bordeaux, Dijon et Montpellier en 1999-2000 (4363 pour les seuls centres de Bordeaux et Montpellier). L'objectif principal était l'étude longitudinale des relations entre facteurs vasculaires et démence¹. Une des forces de cette cohorte est d'avoir enregistré les facteurs de risque vasculaires de manière détaillée lors de l'inclusion et de proposer une documentation des cas de démences avec une expertise indépendante. De plus pour le repérage des cas de dépression et d'anxiété, un outil standardisé a été utilisé : le Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)². L'ensemble des participants des trois centres ont été revus à 2 et 4 ans après l'inclusion. Un suivi supplémentaire à 7 ans a eu lieu en 2008-2009 pour les sujets de Bordeaux et Montpellier uniquement (projet Cognitut financé par l'ANR). Les sujets de Bordeaux sont tous vus à domicile et ceux de Montpellier sont vus dans un centre d'examen ou à domicile. Notre projet porte sur les 4363 sujets de ces deux centres.

2.1 Evaluation de l'incapacité

Les données de la cohorte 3C constituent une base particulièrement adaptée à notre problématique. En effet l'évaluation de l'incapacité a été réalisée de manière prospective, standardisée et homogène à tous les examens. Elle comprend plusieurs indicateurs complémentaires renseignés par les enquêteurs :

- L'échelle de Katz évalue la capacité des sujets à effectuer les activités de base de la vie quotidienne (AVQ) que sont : faire sa toilette, s'habiller, aller aux toilettes et les utiliser, se déplacer du lit au fauteuil, contrôler ses selles et ses urines et se nourrir³.
- L'échelle de Lawton évalue les capacités pour les activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ) : se servir du téléphone, faire ses courses, utiliser des moyens de transport, prendre ses médicaments, gérer son budget, préparer les repas, entretenir sa maison, laver son linge⁴.
- L'échelle de Rosow et Breslau qui évalue si les trois tâches suivantes peuvent être faites sans aide : gros travaux domestiques, marcher entre 500m et 1km, marcher et descendre un escalier de deux étages⁵.

- L'échelle de confinement (OMS) à quatre niveaux : confiné au lit ou au fauteuil, confiné au domicile, confiné au voisinage, aucune restriction.
- La grille AGGIR (Autonomie Gérontologique Groupe Iso-Ressources) actuellement utilisée par les conseils généraux pour l'attribution de l'APA (Allocation Personnalisée d'Autonomie) est également administrée aux participants de 3C à l'inclusion et au suivi à 7 ans. A partir de cette échelle, les sujets sont classés dans les différents Groupes Iso Ressources, les groupes GIR (allant de 1 à 6) ; les GIR 1 à 4 donnant accès à l'APA.

2.2 Evaluations cognitives et psychiatriques

A chaque visite les participants ont eu un bilan neuropsychologique complet et un examen neurologique pour validation des cas de démence. Une batterie de tests cognitifs a été administrée à chaque visite selon le planning du tableau 1.

Ces tests comprennent le Mini Mental State Examination (MMSE) (évaluation des performances cognitives globales) ⁶, le Benton Visual Retention Test (BVRT) (mémoire visuelle) ⁷, l'Isaac set test (IST) (fluence verbale) ⁸, le Trail Making Test (TMT) part 1 & 2 (attention sélective et flexibilité mentale) et le Grober et Buschke test (mémoire verbale avec "indiciage") ⁹.

La symptomatologie dépressive a été évaluée par la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CESD). Le Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) a été administré pour les diagnostics d'épisode dépressif majeur.

Tableau 1 : Récapitulatif des évaluations cognitives, psychiatriques et des limitations d'activité au cours des quatre visites du suivi de 3C.

	Inclusion 3C	2 ans 3C	4 ans 3C	7 ans <i>Coginut</i>
Limitations d'activités :				
AVQ	X	X	X	X
AIVQ	X	X	X	X
Mobilité (Rosow et Breslau)	X	X	X	X
Confinement	X	X	X	X
AGGIR	X			X
Troubles cognitifs				
Démence	X	X	X	X
MMSE	X	X	X	X
Benton Visual Retention test	X	X	X	X
Isaac Set Test	X	X	X	X
Trail Making Test part 1 & 2	X		X	X
Grobber et Buschke				X
Troubles psychiatriques				
CESD (dépression)	X	X	X	X
Spielberger (trait)	X			
MINI – dépression/dysthymie	X	X*	X*	X
Prise de psychotropes	X	X	X	X
MINI – troubles anxieux	X	X*	X*	X
Sommeil *	X	X		X
Spielberger (état) *	X	X	X	

**Esprit* : centre de Montpellier seulement (n=1863).

2.3 Enquête téléphonique sur les sujets ayant refusé de participer à 7 ans

Avec l'avancée en âge de notre échantillon (74 ans et plus en 2009), certains sujets ou leur famille refusent le suivi. Ces refus sont souvent motivés par une dégradation de l'état de santé de la personne âgée qui ne souhaite plus avoir un examen devenu trop lourd ou le mettant en situation d'échec. Ils peuvent être liés à l'état d'incapacité ou à l'état dépressif du sujet ou bien à une déficience cognitive et donc constituer un biais de réponse. Afin d'étudier dans quelle mesure le refus de participation pouvait biaiser les résultats de nos recherches, nous avons dans le cadre de ce projet interroger les sujets ou leur famille ou les aidants au moyen d'un bref questionnaire téléphonique évaluant leur état en termes d'incapacité, de démence et de dépression.

3 Rappels des activités 2008

L'année 2008 a été principalement dédiée à l'acquisition des données qui a concerné la fin du suivi à 7 ans de la cohorte des Trois Cités (3C) pour les centres de Bordeaux et Montpellier et la mise en place et la réalisation de l'enquête téléphonique chez les sujets ayant refusé ce suivi. Au cours de cette année, pour préparer les analyses statistiques futures, une revue de la littérature a été aussi effectuée sur les facteurs impliqués dans la relation liant la dépression et les restrictions d'activités. Quelques analyses statistiques exploratoires ont été menées sur les données de l'inclusion et des suivis à 2 et 4 ans. Enfin une étudiante en master 2 Recherche en Epidémiologie, interne de santé publique, a travaillé sur la grille AGGIR. Ces travaux ont été détaillés dans le rapport intermédiaire remis début 2009, nous donnons ci-dessous les principaux points.

3.1 Fin du recueil pour le suivi à 7 ans

Le suivi à 7 ans de la cohorte 3C a été terminé fin 2008 comme prévu, le nombre total de sujets revus (2757) est proche des 3000 attendus. Pour tous les sujets revus, toutes les données ont été saisies. Les fichiers de données ont fait l'objet des procédures de vérification de données habituelles pour assurer leur qualité au sein des équipes 1 et 2.

3.2 Enquête téléphonique des sujets ayant refusé de participer au suivi à 7 ans

Une enquête téléphonique a été réalisée auprès des participants de l'étude 3C ayant refusé de participer au suivi à 7 ans ou ayant déménagé hors du département au cours du suivi. Cette enquête a été réalisée à l'aide de questionnaires spécifiquement construits à cet effet, communs aux deux centres. Les données collectées à l'aide de ces questionnaires étaient :

- La consommation médicamenteuse
- Les restrictions d'activités (incapacité aux AVQ, aux AIVQ et à la mobilité)
- La plainte mnésique et les performances cognitives au MMSE et au Set Test d'Isaacs
- La symptomatologie dépressive (CES-D)

Ces informations étaient recueillies par une enquêtrice neuropsychologue par téléphone auprès du participant lui-même ou de l'informant si ce dernier ne pouvait pas répondre. L'objectif fixé était de 400 questionnaires au total (environ 200 par centre).

Pour le centre de Montpellier, 258 sujets ont été enquêtés (214 questionnaires patients et 44 questionnaires informants). Soit parmi les 396 personnes toujours en vie à 7 ans, 65% de taux de réponses.

Pour le centre de Bordeaux, 133 personnes ont été incluses pour cette enquête (112 questionnaires patients, 31 questionnaires informants, 10 personnes avaient à la fois un questionnaire sujet et un questionnaire informant). Soit parmi les 263 personnes toujours en vie, 67% de taux de réponses.

L'objectif prévu dans le projet de 400 sujets enquêtés par téléphone est donc quasiment atteint puisque au total le fichier commun aux deux centres comporte 391 sujets.

3.3 Revue bibliographique

Nous avons limité cette revue aux études longitudinales explorant les associations dépression-incapacité, en population générale, chez des sujets âgés de 50 ans ou plus et publiées entre janvier 2001 et décembre 2007. Une recherche systématique des articles a été effectuée dans MEDLINE en utilisant les mots clés suivants : *disabled persons, activities of daily living, depression, anxiety, anxiety disorders, aged, risk factors, risk and cohort studies*. Les articles cités dans la bibliographie des articles ainsi sélectionnés ont aussi été examinés. Au total 86 articles ont été extraits et analysés. Parmi eux, seulement 24 étaient des études longitudinales analysant l'association entre dépression ou symptomatologie dépressive et les limitations d'activités (activity of daily living, instrumental activities of daily living ou mobility).

Cette revue de la littérature a été soumise à Psychological Medicine en septembre 2008, le comité éditorial de ce journal nous a demandé d'en faire une version réduite sous forme d'éditorial. Cette nouvelle version a été acceptée pour publication le 8 janvier 2009¹⁰.

3.4 Facteurs de risque de la dépendance selon la grille AGGIR

L'évaluation de la dépendance a été faite à partir des 10 items, dits discriminants, de la grille AGGIR. Chacun de ces items est codé en 3 modalités de réponse :

A : fait seul totalement habituellement et correctement

B : fait non totalement ou non habituellement ou non correctement

C : ne fait pas

A partir des réponses aux items un algorithme permet de classer les sujets dans les différents groupes iso-ressources :

GIR1 : personnes confinées au lit ou au fauteuil dont les fonctions intellectuelles sont gravement altérées,

GIR2 : personnes confinées au lit ou au fauteuil dont les fonctions intellectuelles ne sont pas totalement altérées et celles dont les fonctions mentales sont altérées mais qui ont conservé leur capacité à se déplacer,

GIR3 : personnes âgées ayant conservé leur fonctions intellectuelles et partiellement leur capacité à se déplacer, mais qui nécessitent plusieurs fois par jour des aides pour leur autonomie corporelle,

GIR4 : sujets n'assurant pas seuls leurs transferts et devant parfois être aidés pour la toilette et l'habillage et sujets devant être aidés pour les activités corporelles ainsi que pour les repas,

GIR5 : personnes nécessitant une aide ponctuelle pour la toilette, la préparation des repas et le ménage,

GIR6 : personnes qui n'ont pas perdu leur autonomie pour les actes de la vie courante.

Tableau 2 : Description de groupes GIR

groupe	Inclusion		Suivi 7 ans	
	fréquence	%	fréquence	%
1	1	0,02	-	-
2	14	0,32	38	1,65
3	13	0,3	22	0,95
4	33	0,76	57	2,47
5	63	1,46	155	6,7
6	4197	97,13	2034	88,2

En analyse univariée, les sujets dépendants ont une catégorie socioprofessionnelle plus basse : ils sont moins nombreux à être cadres supérieurs ($p=0.01$), mais lorsque l'on ajuste cette variable sur l'âge elle n'est plus significative. On retrouve plus de sujets ayant eu un AVC à t0 parmi le groupe dépendant que chez les sujets non-dépendants ($p<0.0001$) même ajusté sur l'âge. Il y a plus de sujets parkinsoniens à t0 dans le groupe dépendant que dans le groupe non-dépendant ($p=0.004$). De même on retrouve plus de sujets ayant chuté à t0 dans le groupe dépendant ($p=0.01$).

Etant donné le peu de sujets dans les groupes GIR 2 3 4 et 5 à t0, les sujets qui seront utilisés pour les analyses ultérieures seront ceux initialement dans le groupe GIR6.

On a créé de nouveaux groupes tenant compte de l'évolution des sujets dans les groupes GIR :

Groupe A : sujets étant passés du groupe GIR 6 à l'inclusion aux groupes GIR 2 ou GIR 3 à 7 ans,

Groupe B : sujets étant passés du groupe GIR 6 au groupe GIR4,

Groupe C : sujets étant passés du groupe GIR 6 au groupe GIR5,

Groupe D : sujets étant restés dans le groupe GIR6.

Ainsi parmi les sujets initialement en GIR6, 2015 sont restés stables et 246 se sont aggravés.

Tableau 3 : Régression logistique groupe devenu dépendant vs groupe resté autonome à 7 ans

	OR	IC	p
Age	1.2	1.13 ;1.24	<0.0001
Sexe homme	1		
femme	0.98	1.6 ;1.6	0.94
Diabète non	1		
Oui	1.7	0.9 ;3.2	0.11
AVC non	1		
oui	4.4	2.5 ;7.6	<0.0001
Ins cardiaque non	1		
Oui	1.8	1.02 ;3.3	0.04
Déficit cognitif non	1		
Oui	7.6	4.8 ;12	<0.0001
M de Parkinson non	1		
oui	7.9	3.5 ;17.7	<0.0001
Chute non	1		
Oui	1.5	0.9 ;2.5	0.12
Fracture non	1		
Oui	2.4	1.5 ;3.9	0.0006
Déficit audio non	1		
oui	1.4	0.9 ;2.4	0.16

Les facteurs de risque d'appartenir au groupe dépendant sont parmi les événements initialement présents ou apparus pendant le suivi : les AVC, l'insuffisance cardiaque, les déficits cognitifs, la maladie de Parkinson, et les fractures après ajustement sur toutes les variables ayant un $p > 0.2$ en univarié. Ainsi après ajustement les événements diabète, chute et déficit auditif ne sont plus significatives.

4 Relations entre symptomatologie dépressive et restriction d'activités dans la vie quotidienne

4.1 Introduction

Les troubles mentaux sont une des principales causes d'incapacité, le rapport "Global Burden of disease" montre que les pathologies neuropsychiatriques peuvent représenter un quart des années de vie ajustées sur l'incapacité (Disability-Adjusted Life-Years (DALYs)^a)^{11 12}. Parmi ces troubles la dépression est associée à une augmentation de la mortalité et de l'incapacité. Elle correspond à 4,46% des DALYs et 12,1% des années de vie en incapacité¹³ mais c'est surtout la dépression tardive survenant après 60 ans qui diminue fortement l'espérance de vie sans incapacité¹⁴. Cependant une partie importante des sujets âgés qui présentent des symptômes dépressifs cliniques ne remplissent pas les critères de diagnostic de dépression majeure^{15 16} et la dépression sub-syndromique est souvent ignorée alors que sa prévalence est élevée en population âgée et qu'elle répond mal aux traitements utilisant uniquement des antidépresseurs¹⁷. Cela peut donc constituer une cause importante d'incapacité probablement sous estimée. Une meilleure compréhension des associations entre la dépression, qu'elle soit majeure ou sub-syndromique, et l'incapacité constitue donc un premier pas et pourrait permettre d'améliorer la prise en charge thérapeutique.

Les recherches en prospectif de la littérature présentent plusieurs points faibles. Elles ont rarement pris en compte les états dépressifs sub-syndromiques ainsi que le grand nombre de facteurs de confusions ou médiateurs intervenant dans la relation dépression-incapacité. Elles ont souvent utilisé des mesures d'incapacité inadéquates. En particulier les études longitudinales ont utilisé des indicateurs partiels mélangeant les items provenant d'échelles de limitations d'activités quotidiennes (AVQ) et d'activités instrumentales de la vie quotidienne (AIVQ)^{10 18}. Enfin, bien que les différences liées au sexe aient été largement décrites tant sur le plan de l'étiologie que de l'expression clinique de la dépression, très peu d'études se sont intéressées aux différences de susceptibilité selon le sexe dans la relation dépression-incapacité. Dans une précédente étude nous avons montré que l'association entre la dépression et la mortalité à 4 ans dépendait à la fois du sexe et de la sévérité de la pathologie, le risque de décès le plus élevé étant

^a Un DALY représente la perte d'une année équivalente de bonne santé

observé chez les hommes avec une dépression sévère¹⁹. Nous supposons donc que pour l'incapacité aussi, la relation pourrait ne pas être uniforme selon le sexe et le stade de la dépression. Nous avons donc examiné l'association à 7 ans entre la symptomatologie dépressive et les limitations d'activités dans la cohorte de personnes âgées 3 Cités, en utilisant quatre indicateurs d'incapacité validés correspondant à différents niveaux d'activité et de restriction sociale.

4.2 Méthode

4.2.1 Variables expliquées

Nous avons étudié la perte d'autonomie à travers 4 indicateurs d'incapacité :

- La restriction sociale liée à un confinement du sujet que se soit au lit, au fauteuil, au domicile ou au quartier.
- La mobilité a été évaluée selon l'échelle de Rosow et Breslau.
- La capacité à effectuer des activités instrumentales de la vie courante (AIVQ) évaluée par l'échelle de Lawton.
- La capacité à effectuer des activités de la vie courante (AVQ) a été évaluée par l'échelle de Katz.

Il est important de remarquer qu'un sujet déclaré en incapacité à un temps de suivi peut ne plus l'être à la visite suivante. La modélisation statistique doit donc tenir compte de cette réversibilité.

4.2.2 Variables explicatives

L'état dépressif à l'inclusion est la variable explicative de nos modèles. Elle est codée en 3 classes (aucune, symptomatologie dépressive modérée et symptomatologie dépressive sévère) qui ont été définies à partir du niveau de CES-D et de la présence d'un épisode dépressif majeur (EDM). L'absence d'état dépressif est caractérisée par une CES-D < 16, la symptomatologie dépressive modérée par une CES-D comprise entre 16 et 22 et enfin, la symptomatologie dépressive sévère par une CES-D > 22 ou un EDM au moment de l'entretien.

Dans certaines analyses il a été nécessaire de regrouper les 2 classes indiquant un état dépressif afin d'avoir un nombre de sujets suffisant dans chaque classe pour mener à bien l'analyse.

Enfin nous avons voulu tester non pas l'influence de l'état dépressif mais de l'aggravation de cet état entre l'inclusion et le suivi à 2 ans. Pour cela nous avons créé une nouvelle variable binaire qui définit l'aggravation de l'état dépressif par une augmentation de la CES-D entre l'inclusion et le suivi à 2 ans, supérieure ou égale à 3 points.

4.2.3 Variables d'ajustement

Les caractéristiques sociodémographiques : le sexe, l'âge et le fait de vivre seul ou non.

Les facteurs économiques : la tranche de revenu (> 1500 euros) et le niveau d'étude.

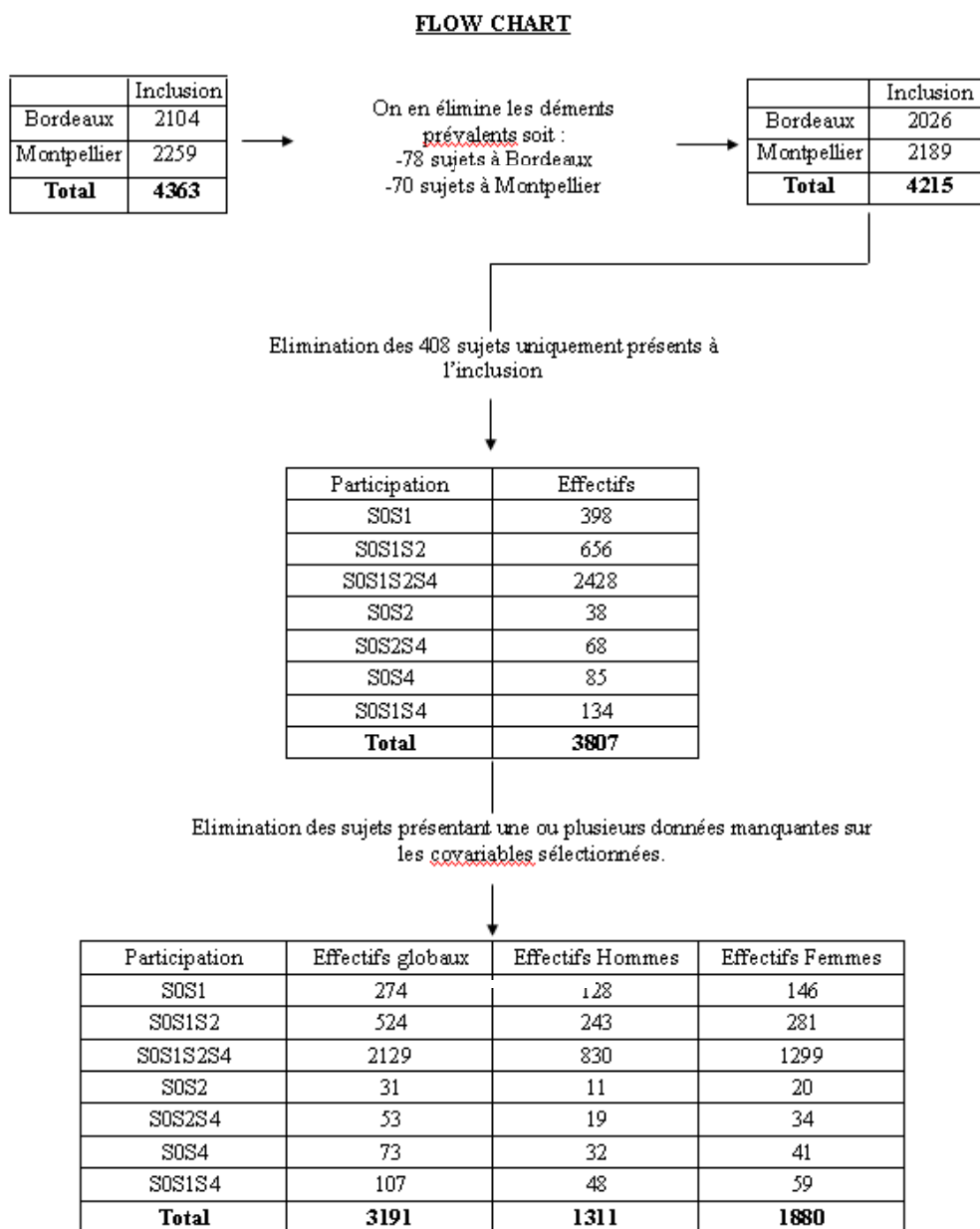
L'hygiène de vie : la consommation d'alcool (aucune, entre 1 et 36 g ou >36 g par jour), l'indice de masse corporelle (IMC) (normal, surpoids, obèse), le fait de fumer ou non (ne jamais avoir fumé, avoir fumé par le passé, fumer encore actuellement) et pour les femmes uniquement la prise ou non de traitements hormonaux de substitution (THS actuel, passé, jamais).

L'état de santé des sujets est aussi pris en compte à travers différents types de pathologies : pathologies respiratoires, diabète, hypertension, déficit cognitif, déficit visuel, déficit auditif, pathologies cardiovasculaires, dyspnées, pathologie thyroïdienne et avoir eu un cancer ou une fracture dans les deux années précédant l'inclusion.

Certains facteurs liés à l'état de dépression du sujet ont été recensés. Il s'agit de la prise éventuelle d'antidépresseurs à l'inclusion et des antécédents ou non d'états dépressifs.

4.2.4 Sélection des individus

Figure 1 : Méthodologie de sélection des individus



N.B. : S0 inclusion, S1 suivi 2 ans, S2 suivi 4 ans, S4 suivi 7 ans

Dans un premier temps les 148 déments dépistés à l'inclusion (78 sujets à Bordeaux et 70 sujets à Montpellier) ont été supprimés car la fiabilité de leur réponse était remise en cause compte tenu de leur pathologie. Puis 408 sujets n'ont pas été pris en compte dans la suite de l'analyse car ils ne s'étaient présentés qu'à l'inclusion et 616 sujets car ils avaient des données manquantes sur une variable d'ajustement.

L'analyse ayant été faite incapacité par incapacité nous avons en outre supprimés pour chaque type les individus qui présentaient l'incapacité en question à l'inclusion. Cela nous a permis de n'étudier que les cas incidents au cours du suivi.

4.2.5 Etude de biais

Nous avons comparé les sujets exclus de l'analyse aux autres pour voir dans quelle mesure cette sélection des sujets introduisait un biais de sélection sur notre échantillon (Cf. Annexe 1).

Les sujets exclus de l'analyse statistique sont plus souvent : plus âgés, dépressifs (notamment dans les stades sévères de la dépression), traités par antidépresseurs, atteints de restriction sociale et de limitations liées à la

mobilité, aux AIVQ et aux AVQ, atteints d'un nombre important de pathologies chroniques, avec un déficit cognitif, visuel et auditif, fumeurs et vivent plus souvent seuls.

Alors qu'ils ont moins fréquemment : un niveau d'études élevé, des revenus élevés, des traitements substitutifs de la ménopause (chez les femmes uniquement)

4.2.6 Analyses statistiques

Analyses transversales à l'inclusion

Dans un premier temps des régressions logistiques ajustées sur l'âge et le centre ont été effectuées à l'inclusion pour la dépression et chaque facteur potentiellement explicatif de l'incapacité. La variable réponse était chaque fois, l'incapacité à l'inclusion. Cette analyse a été réalisée par sexe et par type d'incapacité. (Résultats non présentés).

Analyses longitudinales

L'analyse longitudinale a été réalisée à l'aide de modèles logistiques mixtes avec une ordonnée à l'origine aléatoire et une pente aléatoire par rapport au temps. Ces modèles sont une extension au cas des mesures binaires répétées, des modèles logistiques classiques. Ils tiennent compte de la réversibilité, étudient l'évolution globale de l'incapacité des sujets sur toute la période des 7 ans et permettent de quantifier l'effet des facteurs associés aux trajectoires des probabilités de limitations d'activités.

Cela a été effectué à chaque fois par sexe et par incapacité, sur des sujets indemnes d'incapacité à l'inclusion. Trois modèles successifs ont été construits :

- "Modèle 0" qui explique l'apparition de l'incapacité pendant le suivi par l'état dépressif à l'inclusion. Il est ajusté sur le centre, l'âge des sujets, le délai écoulé depuis l'inclusion et l'interaction entre l'âge et le délai.
- "Modèle 1" qui correspond au modèle 0 en ajustant en plus sur les covariables sélectionnées comme pouvant être des facteurs de confusion (significative au seuil de 15% dans le modèle 0).
- "Modèle 2" qui ajoute au modèle 1, 2 facteurs d'ajustements liés directement à la dépression : la prise d'antidépresseurs à l'inclusion et les antécédents de dépression.

Analyses complémentaires

La variable à expliquer de l'apparition des AIVQ au cours du suivi a été divisée en deux : les AIVQ à caractère plutôt cognitif et ceux à caractère plutôt de mobilité. L'analyse a donc été effectuée sur chacune de ces deux sous variables à expliquer. (Résultats non présentés).

Enfin nous nous sommes intéressés non pas à l'état dépressif mais à l'aggravation de la dépression que nous avons analysé sur tout l'échantillon, puis chez les sujets en état dépressif à l'inclusion et chez ceux ne l'étant pas. Nous avons défini l'aggravation par une augmentation de 3 points ou plus à la CES-D.

Analyse de sensibilité

Par ailleurs une analyse longitudinale a été effectuée en réunissant les données de la base du suivi classique et les réponses aux entretiens téléphoniques de la visite à 7 ans. Cette analyse a pour but de déterminer si l'ajout des données téléphoniques modifie les résultats des modèles étudiés.

4.3 Résultats

4.3.1 Description de l'échantillon

a- Participation des sujets au suivi

Tableau 4. Participation de l'échantillon aux différentes visites de suivi ou à l'enquête téléphonique lors de la visite à 7 ans

<i>Effectif Pourct. en ligne</i>	Participation							Total
	S0S1	S0S1S2	S0S1S2S4	S0S1S4	S0S2	S0S2S4	S0S4	
Suivi normal	274 8.59%	524 16.42%	2129 66.72%	107 3.35%	31 0.97%	53 1.66%	73 2.29%	3191
Suivi normal + Suivi par téléphone à 7 ans	209 6.42%	350 10.76%	2303 70.77%	172 5.29%	12 0.37%	72 2.21%	136 4.18%	3254

Globalement l'étude a été bien suivie par les sujets puisqu'ils sont 66.72 % à être venus à toutes les visites et 21.43 % à être venus à 3 visites sur les 4 organisées.

Lorsque l'on ajoute les sujets ayant passé l'entretien à 7 ans par téléphone se sont 70.77% des sujets sélectionnés qui sont venus à chacune des visites.

b- Description et comparaison hommes/femmes

Tableau 5. Caractéristiques de l'échantillon venu aux visites de suivi et comparaison selon le sexe.

	Hommes (n=1311) %	Femmes (n=1880) %	Chi2 p
Age à l'inclusion			
65-69	26.77	25.64	0.2085
70-74	36.92	34.36	
75-80	24.26	26.70	
80+	12.05	13.30	
Education			
≤ Primaire	24.79	30.59	0.0003
Etat dépressif			
Aucun	86.73	73.67	<0.0001
Symptomatologie modérée	8.39	14.15	
Symptomatologie sévère	4.88	12.18	
Antécédents d'épisode dépressif majeur	8.54	19.57	<0.0001
Traitement antidépresseur	3.66	9.15	<0.0001
Restriction sociale (confinement)	2.52	7.50	<0.0001
Incapacité : Mobilité	26.45	48.63	<0.0001
Incapacité : AIVQ	4.59	7.96	0.0002
Incapacité : AVQ	0.31	0.37	1.00*
Revenu > 1500 €/mois	79.56	57.55	<0.0001
Vivre seul	12.28	45.00	<0.0001
Alcool			
0	7.40	24.73	<0.0001
1-36 g/jour	69.79	73.30	
> 36g/jour	22.81	1.97	
Fumer			
Jamais	30.97	80.64	<0.0001
Par le passé	60.26	15.80	
Couramment	8.77	3.56	
BMI			
Normal	36.38	55.16	<0.0001
Surpoids	52.10	31.76	
Obèse	11.52	13.09	
Nombre de pathologies chroniques			
0	26.80	34.15	0.0025
1-2	63.77	59.68	
3-5	7.63	6.17	
Déficit cognitif	3.13	4.95	0.0117
Déficit visuel	10.30	16.97	<0.0001
Déficit auditif	4.81	3.19	0.0198
THS : couramment		12.98	

*Fisher's exact test

Il n'y a pas de différence d'âge mise en évidence entre les hommes et les femmes de l'échantillon étudié. Par contre les femmes ont plus souvent un niveau d'étude inférieur, des revenus inférieurs à 1500 euros mensuels et vivent plus souvent seules.

Concernant l'hygiène de vie, les femmes ont davantage tendance à ne pas consommer d'alcool, n'avoir jamais fumé, avoir un IMC normal, présenter moins de pathologies chroniques.

c- Comparaison entre l'échantillon ayant participé aux visites et l'échantillon interrogé par téléphone lors du suivi à 7 ans

Tableau 6. Comparaison entre l'échantillon étudié et l'échantillon qui a été interrogé par téléphone lors du suivi à 7 ans sur les données à l'inclusion.

	Base simple (n=2928) %	Echantillon téléphonique à S4 (n=326) %	Chi2 p
Sexe			
Hommes	41.43	37.73	0.1980
Femmes	58.57	62.27	
Age à l'inclusion			
65-69	25.99	26.38	0.1834
70-74	35.01	39.88	
75-80	26.16	21.17	
80+	12.84	12.58	
Education			
≤ Primaire	27.66	34.97	0.0055
Etat dépressif			
Aucun	79.58	74.23	0.0492
Symptomatologie modérée	11.34	15.64	
Symptomatologie sévère	9.08	10.12	
Antécédents d'épisode dépressif majeur	14.55	20.86	0.0026
Traitement antidépresseur	6.90	7.36	0.7551
Restriction sociale	5.57	3.38	0.0967
Incapacité : Mobilité	39.75	36.14	0.2085
Incapacité : AIVQ	6.68	4.63	0.1539
Incapacité : AVQ	0.38	0	0.6160*
Revenu > 1500 €/mois	66.29	65.34	0.7299
Vivre seul	31.97	28.53	0.2052
Alcool			
0	17.66	17.48	0.5050
1-36 g/jour	71.72	73.93	
> 36g/jour	10.62	8.59	
Fumer			
Jamais	60.21	61.35	0.5829
Par le passé	34.12	31.90	
Couramment	5.67	6.75	
BMI			
Normal	47.20	50.31	0.5665
Surpoids	40.47	38.04	
Obèse	12.33	11.66	
Nombre de pathologies chroniques			
0	31.66	34.66	0.0166
1-2	61.17	62.27	
3-5	7.17	3.07	
Déficit cognitif	4.06	6.44	0.0448
Déficit visuel	14.34	12.58	0.3853
Déficit auditif	3.72	4.29	0.6076

*Test exact de Fisher. N.B. : La différence d'effectif observée entre l'analyse générale (n=3191) et l'échantillon ayant uniquement participé au visite dans cette analyse (n=2928) est due au fait que les sujets interrogés par téléphone sont pour la plupart venus à une autre visite entre l'inclusion et le suivi à 7ans.

Les sujets appartenant à l'échantillon interrogé par téléphone au suivi à 7 ans sont significativement plus nombreux à :

-avoir un niveau d'études équivalent au primaire (p=0.006)

- avoir des antécédents d'épisodes dépressifs majeurs (p=0.003)
- présenter un état dépressif à l'inclusion (p=0.05)
- avoir un déficit cognitif (MMSE <24) (p=0.04)

4.3.2 Sélection des variables d'ajustement pour l'analyse longitudinale

Afin de déterminer les facteurs susceptibles d'expliquer l'incapacité, des modèles longitudinaux pseudo-univariés (car toujours ajustés sur l'âge, le temps, l'interaction entre les deux, et le centre) ont été utilisés. Les résultats sont indiqués ci-après (En bleu : les facteurs significatifs au risque de 15%).

Tableau 7. Analyse longitudinale pseudo-univariée par incapacité et par sexe.

	Restriction sociale		Mobilité		AIVQ		AVQ	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Niveau d'études (=primaire)								
≤ primaire	0,10	<0,0001	0,60	0,89	0,0064	<0,0001	0,82	0,39
Etat dépressif (=aucun)								
Modéré	0,03	0,75	0,047	0,085	<0,0001	0,014	0,039	0,0052
Sévère	0,03	<0,0001	0,35	0,18	0,14	<0,0001	0,0015	<0,0001
Antécédents d'épisode dépressif majeur	0,92	0,015	0,420	0,023	0,024	0,026	0,70	0,56
Traitement antidépresseur à l'inclusion	<0,0001	0,0002	0,050	0,0065	0,0003	<0,0001	0,19	0,0006
Revenu > 1500 €/mois	0,0001	<0,0001	0,68	0,091	0,0009	0,0014	0,0046	0,40
Vivre seul	0,07	0,083	0,54	0,14	0,009	0,032	0,74	0,53
Alcool (=0 g)								
1-36 g/jour	0,61	<0,0001	0,63	0,96	0,80	0,78	0,56	0,14
> 36g/jour	0,81	0,87	0,94	0,90	0,20	0,0078	0,44	0,53
Fumer (=jamais)								
Par le passé	0,34	0,91	0,48	0,14	0,037	0,82	0,95	0,17
Couramment	0,25	0,086	0,19	0,23	0,82	0,04	0,99	0,35
BMI (=normal)								
Surpoids	0,99	<0,0001	0,0097	0,0019	0,014	<0,0001	0,95	0,05
Obèse	0,0041	<0,0001	0,095	0,0005	0,51	0,0009	0,45	0,07
Déficit cognitif	0,25	0,017	0,0254	0,74	0,0199	0,0017	0,48	0,43
Déficit visuel	0,0001	<0,0001	0,0015	0,67	0,0005	<0,0001	0,18	0,0096
Déficit auditif	0,18	0,019	0,60	0,24	0,0326	0,0003	0,43	0,053
Pathologie thyroïdienne	0,41	0,19	0,26	0,73	0,15	0,035	0,95	0,46
Pathologie respiratoire	0,29	0,0013	0,062	0,64	0,21	0,21	0,94	0,44
Hypertension	0,025	0,0009	0,0166	0,026	0,03	0,033	0,84	0,83
Avoir eu une fracture dans les 2 dernières années	0,13	0,71	0,54	0,37	0,66	0,66	0,69	0,76
Etude (=primaire)								
Etudes supérieures ou équivalent	0,03	0,0014	0,77	0,37	0,032	0,038	0,69	0,58
Lycée ou équivalent	0,71	0,0002	0,63	0,43	0,63	<0,0001	0,90	0,049
Collège ou équivalent	0,22	0,020	0,15	0,75	0,0004	<0,0001	0,82	0,85
Dyspnées	0,025	<0,0001	0,0275	0,0928		<0,0001	0,24	<0,0001
Pathologies cardio-vasculaires	0,0004	0,011	0,0089	0,85	0,021	0,0032	0,60	0,1331
Avoir eu un cancer dans les 2 dernières années	0,64	0,19	0,56	0,87	0,89	0,89	0,99	0,99
Asthme	0,72	0,03	0,64	0,88	0,076	0,076	0,72	0,52
THS								
Ancien	-	0,067	-	0,18	-	0,027	-	
Actuel	-	0,024	-	0,51	-	0,005	-	
THS : couramment		0,041						0,37

Les variables significatives pour au moins un sexe et un type d'incapacité ont été sélectionnées pour contribuer aux modèles explicatifs finaux de l'apparition de l'incapacité. Toutefois des simplifications ont été effectuées dans le but d'éviter la colinéarité entre covariables et de diminuer le nombre de modalités et donc de paramètres à estimer. (Cf. Annexe 2).

4.3.3 Etat dépressif observé à l'inclusion et incapacité incidente (données interview)

Tableau 8. Description de l'évolution de l'incapacité et relations entre l'état dépressif observé à l'inclusion et l'incapacité incidente par sexe (Modèle 0).

	Hommes					Femmes				
	Suivi			OR (95%CI)*	p-value	Suivi			OR (95%CI)*	p-value
	2 ans %	4 ans %	7 ans %			2 ans %	4 ans %	7 ans %		
Restriction sociale liée à un confinement										
Dépression à l'inclusion	N=1216	N=1077	N=912	N=1276		N=1653	N=1520	N=1341	N=1738	
Aucune	3.68	5.42	9.51	1		7.18	8.95	19.03	1	
Symptomatologie modérée	5.15	9.64	14.75	2,71(1,01;7,26)	0,0476	5.53	10.05	16.87	1,05 (0,57;1,91)	0,8805
Symptomatologie sévère	6.90	2.04	8.11	3,85 (1,05;14,04)	0,0415	13.64	12.58	28.15	3,57 (1,93;6,61)	<0,0001
Mobilité (Rosow & Breslau)										
Dépression à l'inclusion	N=906	N=813	N=713	N=951		N=913	N=847	N=774	N=954	
Aucune	30.20	34.87	41.19	1		40.65	49.93	53.83	1	
Symptomatologie modérée	40.98	44.64	50.00	1,87 (1;3,5)	0,0502	45.63	61.96	42.86	1,34 (0,87;2,07)	0,1896
Symptomatologie sévère	23.53	23.53	30.77	0,65 (0,28;1,52)	0,3234	55.56	51.52	47.27	1,45 (0,88;2,39)	0,1455
AIVQ										
Dépression à l'inclusion	N=1189	N=1055	N=891	N=1245		N=1639	N=1508	N=1328	N=1723	
Aucune	5.25	8.55	12.60	1		6.60	13.48	20.47	1	
Symptomatologie modérée	10.31	19.32	28.13	5,2 (2,37;11,38)	<0,0001	10.64	13.68	20.86	1,54 (0,96;2,47)	0,075
Symptomatologie sévère	5.56	6.12	11.11	1,95 (0,62;6,16)	0,2555	10.67	16.05	31.30	2,47 (1,48;4,11)	0,0005
AVQ										
Dépression à l'inclusion	N=1241	N=1095	N=925	N=1303		N=1770	N=1624	N=1422	N=1864	
Aucune	0.75	1.58	1.61	1		0.69	1.07	2.89	1	
Symptomatologie modérée	0	3.33	6.25	3,15 (0,62;15,92)	0,165	1.20	0.90	3.49	2,43 (0,75;7,83)	0,1376
Symptomatologie sévère	1.69	2.00	2.63	6,55 (0,84;50,88)	0,0723	1.90	5.35	9.15	13,29 (4,5;39,31)	<0,0001

* ajusté sur l'âge, le centre, le délai et l'interaction entre l'âge et le délai.

Nous constatons que parmi les sujets sans incapacité à l'inclusion l'apparition de l'incapacité au cours du suivi augmente avec le temps. De plus, en ce qui concerne les limitations liées à la mobilité ou aux AIVQ, la proportion de femmes atteintes est supérieure à celle des hommes pour la symptomatologie sévère.

En considérant l'effet seul de la dépression à l'inclusion (ajusté sur l'âge, le centre, le délai depuis l'inclusion et l'interaction entre l'âge à l'inclusion et le délai) sur l'apparition d'une incapacité au cours du suivi, on constate que la restriction sociale est liée à la dépression. Chez les hommes cela est observé que la dépression soit modérée (OR=2,71(1,01;7,26)) ou sévère (OR=3,85 (1,05;14,04)) et chez les femmes uniquement pour la dépression sévère (OR=3,57 (1,93;6,61)).

La dépression ne semble pas favoriser le développement de limitations à la mobilité (Rosow et Breslau) que se soit chez les hommes ou chez les femmes et ce quel que soit le niveau de dépression. De plus, les femmes semblent plus sensibles que les hommes au développement des AIVQ et des AVQ lorsqu'elles sont dans un état dépressif. En effet chez celles-ci la dépression quel qu'en soit le niveau augmente la probabilité qu'elles développent des AIVQ (symptomatologie modérée : OR= 1,54 (0,96;2,47) (significativité limite); sévère : OR=2,47 (1,48;4,11)). Chez les hommes seule la présence d'une symptomatologie dépressive modérée à l'inclusion augmente la probabilité de développer cette incapacité (OR=5,2 (2,37;11,38)).

Concernant les AVQ, seul un état de dépression sévère augmente le risque de voir apparaître l'incapacité (Hommes : OR=6,55 (0,84;50,88) (significativité limite) ; Femmes : OR=13,29 (4,5;39,31)). Toutefois il est vrai que les sujets présentant des AVQ sont peu nombreux, on peut donc s'attendre à un manque de puissance nous empêchant de mettre en évidence une relation.

Tableau 9. Relation entre l'état dépressif à l'inclusion et l'incapacité incidente, par sexe et par type d'incapacité, ajustée sur les covariables sélectionnées (Modèle 1)

	Hommes		Femmes	
	OR (95%CI)*	Globale p-value	OR (95%CI)*	Globale p-value
Restriction sociale liée à un confinement				
Dépression à l'inclusion	N=1276		N=1738	
Aucune	1		1	
Symptomatologie modérée	2,29 (0,81;6,46)	0,1186	0,88 (0,5;1,56)	0,6645
Symptomatologie sévère	3,57 (0,9;14,14)	0,0701	2,94 (1,65;5,24)	0,0003
Mobilité (Rosow & Breslau)				
Dépression à l'inclusion	N=951		N=954	
Aucune	1		1	
Symptomatologie modérée	1,69 (0,91;4,49)	0,0978	1,3 (0,84;2)	0,2389
Symptomatologie sévère	0,59 (0,25;1,36)	0,2135	1,44 (0,87;2,38)	0,1505
AIVQ				
Dépression à l'inclusion	N=1245		N=1723	
Aucune	1		1	
Symptomatologie modérée	5,4 (2,38;12,24)	<0,0001	1,35 (0,84;2,17)	0,2154
Symptomatologie sévère	2,07 (0,62;6,94)	0,236	2,22 (1,34;3,67)	0,0019
AVQ				
Dépression à l'inclusion	N=1303		N=1864	
Aucune	1		1	
Symptomatologie modérée	2,16 (0,62;7,58)	0,2278	2,23 (0,68;7,3)	0,1835
Symptomatologie sévère	4,78 (0,88;25,88)	0,0697	12,1 (3,83;38,24)	<0,0001

*ajusté sur l'âge, le délai, l'interaction entre l'âge et le délai, le centre, le revenu, les études, vivre seul, l'alcool, L'IMC, le tabac, le nombre de pathologies chroniques, le déficit cognitif, visuel ou auditif, les traitements hormonaux substitutifs (pour les femmes uniquement)

En considérant l'effet de la dépression à l'inclusion (ajusté sur l'âge, le centre, le délai depuis l'inclusion, l'interaction âge*délai à l'inclusion et les 10 variables définies précédemment), (Cf. tableau 9) sur l'apparition d'une incapacité au cours du suivi, il est constaté que le fait d'être une femme et de présenter une symptomatologie dépressive sévère augmente la probabilité de développer une restriction sociale (OR=2,94 (1,65;5,24)).

Par contre la dépression ne semble pas favoriser le développement de limitations à la mobilité (Rosow et Breslau) que se soit chez les hommes ou chez les femmes et ce quel que soit le niveau de dépression. Chez les femmes la symptomatologie dépressive sévère augmente la probabilité de développer des AIVQ (OR=2,22 (1,34;3,67)). Alors que chez les hommes c'est la présence d'une symptomatologie dépressive modérée à l'inclusion qui augmente la probabilité de développer cette incapacité (OR=5,4 (2,38;12,24)). Concernant les AVQ, seul un état de dépression sévère augmente le risque de voir apparaître l'incapacité chez les hommes comme chez les femmes (Hommes : OR=4,78 (0,88;25,88) (significativité limite) ; Femmes : OR=12,1 (3,83;38,24)).

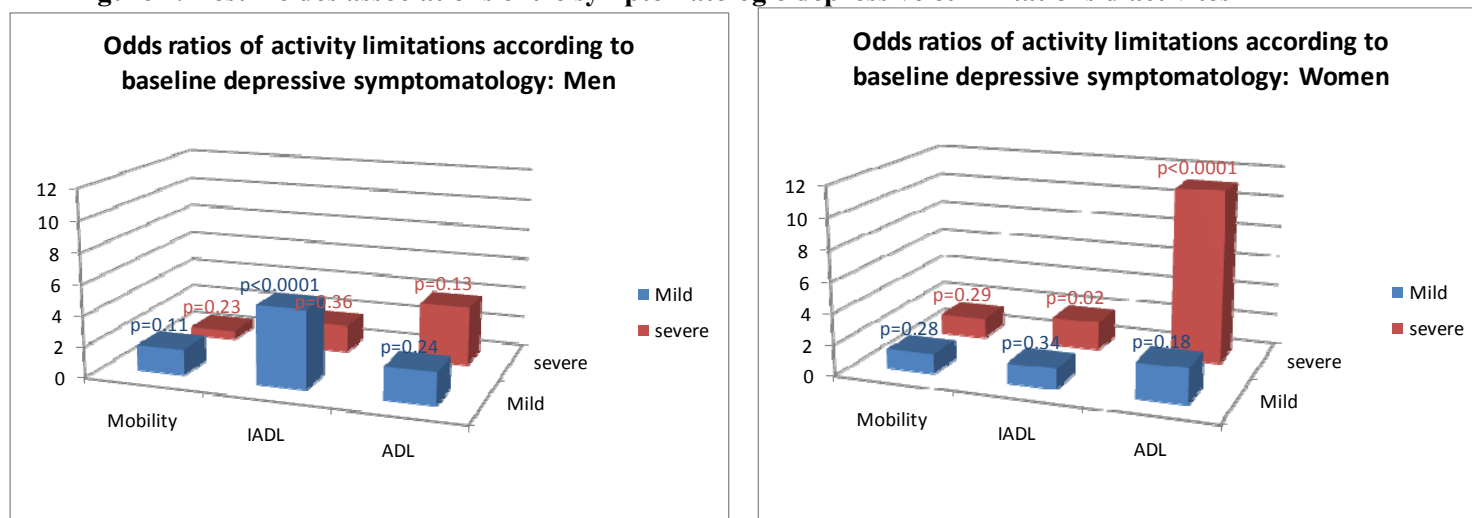
Tableau 10. Relation entre l'état dépressif à l'inclusion et l'incapacité incidente, par sexe et par type d'incapacité, ajustée sur les diverses variables sélectionnées y compris celles liées à la dépression (Modèle 2)

	Hommes		Femmes	
	OR (95%CI)*	Globale p-value	OR (95%CI)*	Globale p-value
Restriction sociale liée à un confinement				
Dépression à l'inclusion	N=1276		N=1738	
Aucune	1		1	
Symptomatologie modérée	2,22 (0,8;6,13)	0,1252	0,82 (0,46;1,46)	0,502
Symptomatologie sévère	2,17 (0,51;9,2)	0,2914	2,36 (1,31;4,25)	0,0044
Mobilité (Rosow & Breslau)				
Dépression à l'inclusion	N=951		N=954	
Aucune	1		1	
Symptomatologie modérée	1,68 (0,9;3,16)	0,1056	1,27 (0,82;1,97)	0,2805
Symptomatologie sévère	0,59 (0,25;1,39)	0,2301	1,32 (0,79;2,21)	0,2863
AIVQ				
Dépression à l'inclusion	N=1245		N=1723	
Aucune	1		1	
Symptomatologie modérée	5,07 (2,25;11,42)	<0,0001	1,26 (0,78;2,02)	0,3401
Symptomatologie sévère	1,78 (0,52;6,02)	0,3567	1,89 (1,13;3,15)	0,0152
AVQ				
Dépression à l'inclusion	N=1303		N=1864	
Aucune	1		1	
Symptomatologie modérée	2,09 (0,6;7,24)	0,2435	2,24 (0,7;7,24)	0,1758
Symptomatologie sévère	3,82 (0,68;21,39)	0,1274	11,15 (3,43;36,23)	<0,0001

*ajusté sur l'âge, le délai, l'interaction entre l'âge et le délai, le centre, le revenu, les études, vivre seul, l'alcool, L'IMC, le tabac, le nombre de pathologies chroniques, le déficit cognitif, visuel ou auditif, les traitements hormonaux substitutifs (pour les femmes uniquement), avoir des antécédents de dépression, avoir pris des antidépresseurs

Nous retrouvons globalement les mêmes résultats que pour le modèle 1.

Figure 2. Résumé des associations entre symptomatologie dépressive et limitations d'activités



4.3.4 Analyse de sensibilité (données interview + téléphoniques)

Tableau 11. Relation entre l'état dépressif à l'inclusion et l'incapacité incidente, par sexe et par type d'incapacité, ajustée sur les 12 variables sélectionnées y compris celles liées à la dépression dans l'échantillon incluant les questionnaires téléphoniques au suivi à 7 ans (Modèle 2).

	Hommes		Femmes	
	OR (95%CI)*	Globale p-value	OR (95%CI)*	Globale p-value
Mobilité (Rosow & Breslau)				
Dépression à l'inclusion	N=967		N=967	
Aucune	1		1	
Symptomatologie modérée	1,47(0,81;2,67)	0,2049	1,27(0,84;1,94)	0,2539
Symptomatologie sévère	0,59(0,27;1,31)	0,1981	1,26(0,77;2,06)	0,356
AIVQ				
Dépression à l'inclusion	N=1267		N=1754	
Aucune	1		1	
Symptomatologie modérée	4,02(1,83;8,84)	0,0006	1,33(0,85;2,08)	0,2171
Symptomatologie sévère	1,44(0,43;4,84)	0,5508	1,92(1,17;3,15)	0,0097
AVQ				
Dépression à l'inclusion	N=1326		N=1895	
Aucune	1		1	
Symptomatologie modérée	2,26(0,75;6,81)	0,1479	1,77(0,58;5,36)	0,3148
Symptomatologie sévère	2,9(0,56;14,9)	0,2022	10,57(3,45;32,36)	<0,0001

*ajusté sur l'âge, le délai, l'interaction entre âge * délai, le centre, le revenu, les études, vivre seul, l'alcool, l'IMC, le tabac, le nombre de pathologies chroniques, le déficit cognitif, visuel ou auditif, avoir pris des traitements hormonaux substitutifs (pour les femmes uniquement), avoir des antécédents de dépression, avoir pris des antidépresseurs

La comparaison de ces résultats (tableau 11) avec ceux de l'échantillon n'incluant pas les sujets interrogés par téléphone (tableau 10) ne montre pas de différences notables.

4.3.5 Augmentation de la symptomatologie dépressive à 2 ans et incapacité incidente (données interview)

Afin d'effectuer cette analyse il a été nécessaire de créer une variable représentant la différence de la CES-D entre l'inclusion et le suivi à 2 ans. En conséquence ces analyses n'ont pris en compte que les sujets venus à l'inclusion et au moins à la visite à 2 ans. Nous avons considéré qu'il y avait aggravation de la dépression si la CES-D avait une augmentation supérieure ou égale à 3 points entre les deux périodes considérées.

Tableau 12. Fréquence par sexe de l'aggravation de l'état dépressif entre l'inclusion et le suivi à 2 ans dans l'échantillon ayant au moins un suivi et ayant participé au suivi à 2 ans chez les sujets dépressifs et non-dépressifs à l'inclusion.

	Ensemble de l'échantillon		Non dépressif à l'inclusion		Dépressif à l'inclusion	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Différence CES-D<3	923 42,9%	1229 57,11%	780 47,59%	859 52,41%	143 27,88%	370 72,12%
Différence CES-D≥3	307 36,5%	534 63,5%	290 39,3%	448 60,7%	17 16,50%	86 83,50%
p-value Chi 2	0.0014		0.0002		0.0163	

Il est constaté que la fréquence d'aggravation de l'état dépressif est plus élevée dans le sous-échantillon n'ayant pas de dépression déclarée à l'inclusion (31.05%). De plus lorsqu'on étudie la différence entre les 2 sexes on remarque que globalement les femmes sont plus touchées (63.5%) par une aggravation de l'état dépressif que les hommes (36.5%) et ce dans les 2 sous-échantillons. Par contre on constate que la différence hommes/femmes est beaucoup plus marquée dans le sous-échantillon où les sujets présentent une dépression déclarée à l'inclusion.

Tableau 13. Relation entre l'aggravation de l'état dépressif à 2 ans et l'incapacité incidente (chez les sujets n'ayant pas d'incapacité, ni d'état dépressif à l'inclusion). (modèle2)

	Hommes		Femmes	
	OR (95%CI)*	Globale p-value	OR (95%CI)*	Globale p-value
Aggravation de la dépression	Restriction sociale liée à un confinement			
	N=1049		N=1234	
	3.43 (1.72;6.86)	0.0005	2.76 (1.78;4.27)	<0.0001
Aggravation de la dépression	Mobilité (Rosow & Breslau)			
	N=794		N=725	
	2.18 (1.5;3.18)	<0.0001	1.68 (1.2;2.35)	0.0025
Aggravation de la dépression	AIVQ			
	N=1022		N=1214	
	3 (1.72;5.24)	0.0001	1.55 (1.03;2.34)	0.0353
Aggravation de la dépression	AVQ			
	N=1065		N=1300	
	1.64 (0.67;4.03)	0.2807	2.67 (0.95;7.53)	0.063

*ajusté sur l'âge, le délai, l'interaction âge*délai, le centre, le revenu, les études, vivre seul, l'alcool, l'IMC, le tabac, le nombre de pathologies chroniques, le déficit cognitif, visuel ou auditif, avoir pris des traitements hormonaux substitutifs (pour les femmes uniquement), avoir des antécédents de dépression, avoir pris des antidépresseurs

Les annexes 3 et 4 présentent les résultats des modèles logistiques mixtes "0" et "1" analysant l'évolution des probabilités d'incapacité au cours des 7 ans en fonction de l'aggravation de la symptomatologie dépressive sur les deux premières années. Dans le modèle "2" final (tableau 13) cette aggravation de l'état de dépression semble étroitement liée avec le développement d'une incapacité au cours du suivi. En effet chez les hommes comme chez les femmes cela entraîne une augmentation du risque de restriction sociale, de mobilité, et des AIVQ. Concernant les AVQ, il y a une tendance (significativité limite) chez les femmes (OR=2.67 (0.95;7.53)). Par contre aucune liaison n'est mise en évidence chez les hommes pour les AVQ.

4.4 Conclusion

Notre étude démontre que le risque de limitations d'activités dépend à la fois de la sévérité de la symptomatologie dépressive et du sexe. Quelques soit le type d'incapacité, le risque n'augmente pas significativement pour les femmes avec une symptomatologie modérée. Par contre pour les femmes avec une symptomatologie sévère le risque est plus élevé pour les AIVQ, AVQ et la restriction sociale. Pour les hommes avec une symptomatologie modérée le risque est nettement plus élevé pour les AIVQ après ajustement ; le risque est aussi augmenté pour la restriction sociale et la mobilité dans le modèle univarié mais cette relation devient non significative après ajustement multiple. Pour les hommes avec une symptomatologie dépressive sévère, aucune relation avec les limitations d'activités au cours des 7 ans de suivi n'a été observée. Ceci peut s'expliquer par une fréquence plus faible d'hommes au stade sévère et donc un défaut de puissance des tests statistiques (4.9% vs 12.2% chez les femmes) et par un taux de mortalité plus élevé chez les hommes¹⁹.

Plusieurs études prospectives ont montré une augmentation des limitations d'activités (la plupart concernant les AVQ) en relation avec la symptomatologie dépressive (voir les revues^{10 18}). Mais seulement deux études ont examiné, jusqu'à présent, les différences selon le sexe^{20 21}. Dalle Carbonare et al ont trouvé une association de la symptomatologie dépressive avec les limitations aux AVQ pour les deux sexes et avec l'incapacité fonctionnelle pour les hommes²⁰. Barry et al ont utilisé une échelle AVQ avec 4 items et ont trouvé un risque augmenté d'incapacité sévère lié à une symptomatologie dépressive modérée ou élevée chez les hommes et seulement sévère chez les femmes²¹. Aucune de ces deux études n'ont utilisé des échelles d'incapacité évaluant des niveaux intermédiaires d'incapacité.

Notre étude est, à notre connaissance, la première qui utilise plusieurs échelles de limitations d'activités dans leur forme validée (mobilité, AIVQ, AVQ) correspondant à un gradient croissant de sévérité²². Nous avons montré que la dépression sévère est prédictive d'incapacité multiple chez les femmes alors que chez les hommes la conséquence semble plutôt être une plus grande mortalité. Tandis que les AVQ apparaissent comme un indicateur "ultime" d'incapacité lié à la symptomatologie dépressive sévère, les AIVQ semblent

un marqueur plus sensible d'incapacité, fonction du niveau de dépression dans notre population. Les hommes avec une symptomatologie modérée sont rapidement à haut risque d'incapacité aux AIVQ (OR=5.07) alors que les femmes même avec une symptomatologie sévère ont un risque plus bas (OR=1.89). D'un autre côté les limitations à la mobilité qui correspondent à un niveau plus précoce d'incapacité ne sont peut être pas assez sensibles pour être affectées par la symptomatologie dépressive sévère ou modérée (39.5% de l'échantillon ont cette limitation à l'inclusion). Ceci est corroboré par le fait que chez les sujets sans dépression à l'inclusion (CES-D <16) mais avec une augmentation des symptômes au cours des deux premières années de suivi, le risque d'incapacité à la mobilité est augmenté dans les deux sexes.

Notre étude donne donc des indications sur la dynamique de l'évolution des limitations d'activités en fonction de la sévérité des symptômes dépressifs. Ces différences d'évolution selon le sexe peuvent être expliquées par des trajectoires d'incapacité différentes. Certains auteurs ont distingué les sujets qui développent rapidement une incapacité sévère (catastrophic disability) de ceux qui développent une incapacité sévère pendant une longue période (progressive or insidious disability)^{23 24}. Le premier type peut être induit par des événements précipitants tels qu'un accident vasculaire cérébral, une fracture de la hanche, un cancer ; le second type serait plus lié au syndrome de fragilité défini comme un agrégat de pertes infra-cliniques de réserves de multiples systèmes physiologiques^{25 26} ou d'un début insidieux de déclin cognitif. Certaines études ont montré qu'à la fois le temps en incapacité et le temps de survie étaient raccourcis chez les hommes^{27 28} alors que les femmes ont plus de risque de présenter une incapacité progressive avec une plus longue période dans un état d'incapacité sévère dû à de multiples causes. Nos résultats suggèrent qu'une dépression modérée pourrait contribuer à une progression plus rapide de l'incapacité chez les hommes tandis que chez les femmes la dépression sévère serait associée à une progression plus lente.

Les mécanismes impliqués dans la relation liant la dépression et la survenue secondaire d'incapacité ne sont pas entièrement connus. Ils peuvent englober une combinaison de plusieurs facteurs tels que la comorbidité physique, les déficits cognitifs ou sensoriels, les comportements de santé et des facteurs biologiques.

Les pathologies vasculaires pourraient jouer un rôle important. Elles sont associées au déclin fonctionnel²⁹ et la dépression est aussi considérée comme un état intermédiaire entre les pathologies cérébro-vasculaires et l'incapacité^{18 30}. Dans notre analyse statistique nous avons inclus dans les modèles l'hypertension, le diabète, les AVC, les pathologies cardio-vasculaires sans que les résultats soient globalement changés. Cela suggère que cette voie causale ne peut expliquer à elle seule les associations.

Le fonctionnement cognitif pourrait aussi être impliqué dans la relation dépression-incapacité. Les symptômes précoces de déclin cognitif peuvent être déstabilisant pour le sujet âgé et induire un état dépressif. Inversement, la dépression est associée à l'apathie et un fonctionnement cognitif ralenti. Lorsque nous ajustons sur le niveau de cognition à l'inclusion la relation persiste et nous n'avons pas trouvé d'interaction significative cognition*dépression. Li et al³¹ ont montré récemment dans un échantillon de sujets âgés vulnérables en maison de retraite, que le déclin cognitif était associé à des scores plus élevés d'AIVQ lorsque l'état dépressif s'aggravait mais pas pour les scores d'AVQ. On peut supposer que les incohérences entre études proviennent du fait que l'interaction dépression*incapacité dépend à la fois du niveau de déficit cognitif et d'incapacité dans la population étudiée. Dans notre étude, une faible proportion des sujets étaient à haut risque de démence (4,2% avec un MMSE<24 à l'inclusion). Ceci peut expliquer l'absence d'interaction significative. Mais cette question nécessiterait d'être approfondie dans notre cohorte.

Les déficits sensoriels, principalement visuels et auditifs, sont prédictifs à la fois de la persistance de la dépression et de l'incapacité fonctionnelle³²⁻³⁴. A nouveau, dans notre analyse la relation persiste après ajustement sur les déficits visuels et auditifs. Ceci est en faveur d'un effet propre de la dépression. Nous avons trouvé une légère interaction entre déficit auditif et symptomatologie dépressive pour la restriction sociale, les femmes avec ce déficit étant à plus fort risque. Cependant ces déficits sensoriels étaient auto-évalués et l'ajustement pourrait être incomplet car ces déficits sont souvent difficiles à apprécier par les sujets âgés du fait de leur lente progression.

Certains comportements peuvent aussi expliquer l'association entre dépression et risque d'incapacité. Le manque de motivation des personnes déprimées peut induire un défaut de compliance aux traitements^{35 36} qu'ils soient prescrits pour la dépression ou d'autres maladies. Les hommes en particulier ont parfois des comportements plus néfastes pour leur santé³⁵. Cependant nos relations persistent après contrôle de la comorbidité et de variables telles que le tabagisme, l'alcool, l'IMC, Des facteurs plus subjectifs tels que des troubles de régulation des affects, de la perception sociale, une tendance à amplifier les symptômes

pourraient aussi jouer un rôle. Enfin, des mécanismes biologiques ont été proposés impliquant les axes HPA et sympathique ainsi que le système immunitaire³⁷.

En conclusion, notre étude suggère que la relation liant la symptomatologie dépressive à l'incidence de limitations d'activités chez la personne âgée dépend du sexe et de la sévérité des symptômes. Nos résultats indiquent que le risque d'incapacité est augmenté même pour des niveaux de dépression sub-syndromique chez les hommes ce qui souligne l'importance d'une détection précoce des symptômes dépressifs particulièrement en médecine générale et de leur prise en charge par des traitements pharmacologiques ou non pharmacologiques, adaptés à la sévérité des symptômes.

Les résultats de cette étude ont permis de rédiger un article soumis à British Journal of Psychiatry le 20 avril 2010.

De nouvelles analyses statistiques vont être menées sur le même schéma méthodologique que l'étude précédente pour évaluer l'impact de l'anxiété sur la survenue de limitations d'activités et de la comorbidité anxiété plus dépression. Nous étudierons dans un deuxième temps les évolutions conjointes des troubles anxio-dépressifs et des limitations d'activités au cours du temps en tentant de mettre à jour d'éventuels facteurs intermédiaires (Cf. revue¹⁰).

5 Relations entre cognition et restriction d'activités dans la vie quotidienne

5.1 Introduction et objectifs

Le vieillissement de la population associé à la perte d'autonomie dans la vie quotidienne soulève de nombreuses questions quant aux besoins de prise en charge médico-sociale actuels et à venir. Parmi les nombreux déterminants de la perte d'autonomie du sujet âgé, la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés jouent un rôle majeur.³⁸⁻⁴⁰ Selon les données de l'étude Paquid, 54% des déments seraient dépendants pour les activités de base de la vie quotidienne (AVQ) et les déments représenteraient trois quarts des dépendants sévères.⁴⁰ En 2005, la France comptait environ 850 000 malades, avec 220 000 nouveaux cas par an, atteignant selon les projections 1 200 000 malades en 2020.⁴¹ Les patients vivent plusieurs années avec la maladie, avec une perte progressive, inéluctable et à terme totale de leur autonomie dans la vie quotidienne. Dans la vie quotidienne, la maladie se manifeste d'abord par une atteinte d'activités cognitivement complexes comme utiliser le téléphone ou gérer son budget,^{42 43} pour atteindre progressivement des activités de plus en plus basiques comme s'habiller ou s'alimenter.⁴⁰ Au-delà de ces répercussions majeures sur le fonctionnement dans la vie quotidienne, les conséquences sur le plan social sont également considérables (retrait de la vie sociale et associative, repli sur soi, isolement, confinement, dépression, rejet des proches...). De nombreux travaux ont également montré que même au stade de troubles cognitifs sans démence, comme au stade de MCI (Mild Cognitive Impairment) par exemple, des répercussions sur la vie quotidienne sont également observées.⁴⁴⁻⁴⁶

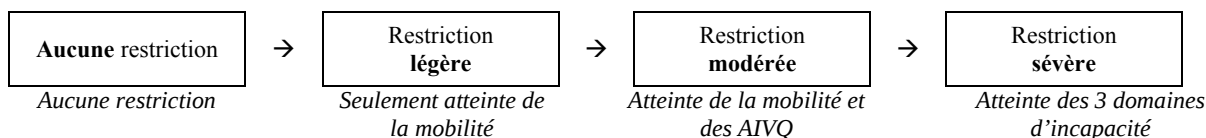
Dans la continuité des travaux réalisés sur l'axe dépression-handicap de la première partie de ce rapport, nous nous proposons dans cette seconde partie, d'analyser les restrictions d'activités et de participation chez la personne âgée, dans le contexte spécifique des troubles cognitifs, en tenant compte des facteurs médicaux mais également des facteurs personnels et environnementaux qui modulent ce processus comme suggéré dans le modèle conceptuel de Verbrugge (Disablement Process).⁴⁷

5.2 Méthode

La méthodologie générale commune aux deux axes de recherche (dépression et cognition) ayant déjà été présentée dans la première partie de ce rapport, ne seront présentées ici que les spécificités méthodologiques de cette seconde partie relative à l'étude de la cognition.

5.2.1 Les restrictions d'activités et de participation

La **variable dépendante** était la **restriction** d'activités et de participation, données suivantes (présentées en détails dans la première partie de ce rapport sur l'axe dépression-handicap) : le confinement à domicile, la mobilité (échelle de Rosow et Breslau),⁵ les AIVQ (Instrumental Activities of Daily living), échelle de Lawton,⁴⁸ les AVQ (Activities of Daily living), échelle de Katz.⁴⁹ Nous avons également utilisé l'indicateur hiérarchisé construit par combinaison de trois précédentes échelles qui distingue 4 niveaux de restriction de sévérité croissante, allant de l'indépendance totale à la restriction sévère d'activités.²²



Nous avons enfin utilisé un score combiné (AIVQ + AVQ), construit en sommant les scores obtenus aux items des 5 AVQ et des 5 AIVQ (communs aux 2 sexes). Ce score compris entre 0 et 24, croît avec la sévérité de la dépendance. L'utilisation d'un tel score permet de modéliser finement les restrictions d'activités et de distinguer des niveaux de sévérité de restrictions et non plus seulement de travailler sur une variable binaire (restriction vs. non restriction). Compte tenu d'une distribution non gaussienne de ce score, les modèles linéaires à effets mixtes initialement prévus n'ont pas pu être utilisés. Nous avons donc modélisé la détérioration fonctionnelle par l'augmentation de ce score (≥ 1 point, ≥ 3 points et ≥ 5 points).

5.2.2 La cognition, variable d'intérêt principal : Trois états cognitifs distingués

- La **démence** : diagnostiquée par un neurologue tout au long du suivi de la cohorte
- Les Déficiants Cognitifs Non Déments (**DCND**) définis selon un score au MMSE (*Mini-Mental Status Examination*,⁵⁰ *test global des performances cognitives, allant de 0 à 30 ; 30 étant le niveau maximal de performances*) inférieur à 26 pour les sujets ayant un plus haut niveau d'études et inférieur à 24 pour les autres et l'absence de démence
- Les **Non-DC** (Non Déficiants Cognitifs) caractérisés par l'absence de déficits cognitifs selon le MMSE aux seuils présentés ci-dessus et l'absence de démence.

5.2.3 Les déterminants du processus selon le modèle conceptuel de Verbrugge

Ce processus est un processus complexe, hautement multi-factoriel et impliquant de nombreux facteurs médicaux, psycho-sociaux et environnementaux, interagissant les uns avec les autres. Le modèle de Verbrugge,⁴⁷ distingue trois groupes de facteurs : les **facteurs de risque** de restriction d'activités (tels que l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et la cognition), les **facteurs intra-individuels** (représentant les caractéristiques intrinsèques du sujet, en relation avec les restrictions, comme la dépression, les habitudes alimentaires, l'état de santé) et les **facteurs extra-individuels** (représentant les caractéristiques extrinsèques du sujet, correspondant à l'environnement du sujet au sens large, comme le statut marital, la prise en charge médico-sociale, les conditions de vie...).⁵¹

5.2.4 Plan d'analyse statistique

- 1- Analyses descriptives de l'échantillon sur les données d'inclusion
- 2- Analyses transversales sur données d'inclusion pour étudier les relations entre état cognitif et état fonctionnel initiaux
- 4- Analyses de survie (Cox à entrée retardée) modélisant la détérioration fonctionnelle au cours du suivi selon le score combiné (AIVQ+AVQ) : perte ≥ 1 point, ≥ 3 points et ≥ 5 points. Ces analyses ont été ajustées sur les déterminants du Disablement Process de Verbrugge
- 3- Analyses de survie (Cox à entrée retardée) modélisant la survenue de restriction (mobilité, AIVQ, AVQ, confinement), selon la cognition en variable dépendante du temps
- 6- Modèles multi-états de Markov permettant d'étudier plusieurs états fonctionnels, et d'étudier les chances de récupération fonctionnelle, en tenant compte des risques de décès à tous stades (cette méthodologie est présentée en détail paragraphe 5.3.3).

5.3 Résultats

5.3.1 Analyses descriptives de l'échantillon sur les données d'inclusion

5.3.1.1 Description de l'échantillon initial

Après exclusion de 22 personnes n'ayant pas eu d'évaluation fonctionnelle à l'inclusion et de 12 sujets sans classification cognitive initiale, notre échantillon de départ était ici constitué de 4 324 personnes, âgées en moyenne de 74 ans (écart type = 5.5 ans), 60% étaient des femmes et 21% avaient un faible niveau d'éducation. Sur le plan cognitif, 147 personnes étaient démentes à l'inclusion (soit 3.4% de l'échantillon) et 10.8% présentaient un déficit cognitif sans démence (DCND) (Cf. tableau 14). Environ 44% des participants étaient initialement atteints pour la mobilité, 10% pour les AIVQ, 1.5% pour les AVQ et 2.7% étaient confinés à domicile. Les différences hommes/femmes étaient significatives que ce soit au niveau cognitif ou

fonctionnel. Sur le plan cognitif, les hommes étaient plus fréquemment classés normaux, mais sans différence sur la prévalence de la démence (près de 3%). Au niveau fonctionnel excepté pour les activités de base (AVQ), les femmes étaient plus fréquemment dépendantes et avaient un score combiné (AIVQ+AVQ) moyen légèrement supérieur (0.61 contre 0.49).

Tableau 14. Données descriptives d'inclusion de l'état cognitif et fonctionnel

		Global		Hommes		Femmes		p
		n	%	n	%	N	%	
Cognition	Non-DC	3713	85.8	1530	87.6	2183	84.7	0.0010
	DCND	466	10.8	151	8.7	313	12.1	
	Déments	147	3.4	65	3.7	82	3.2	
Restriction d'activités et de participation								
Mobilité		1905	44.3	554	32.2	1333	52.3	<.0001
AIVQ		445	10.3	142	8.1	297	11.5	0.0003
AVQ		65	1.5	25	1.4	37	1.4	0.9902
Score combiné AIVQ+AVQ moyen (ET)		0.57 (2.05)		0.49 (2.05)		0.61 (2.03)		0.0549
Indicateur hiérarchisé								
Sans aucune restriction		2340	55.3	1137	67.3	1202	47.6	<.0001
Restriction légère		1484	35.1	436	25.8	1043	41.3	
Restriction modérée		347	8.2	95	5.6	249	9.9	
Restriction sévère		57	1.4	21	1.2	33	1.3	
Confinement à domicile		116	2.7	29	1.7	84	3.3	<.0001

5.3.1.2 Données descriptives : relations entre état cognitif initial et restriction d'activités et de participation à l'inclusion

Le tableau 15 présente les caractéristiques sociodémographiques et fonctionnelles initiales par état cognitif. Les déments étaient beaucoup plus âgés (de 5 ans en moyenne), avaient un plus bas niveau d'éducation et logiquement un score au MMSE très significativement inférieur aux autres. Les DCND étaient, par rapport aux non-DC, légèrement plus âgés, plus souvent de sexe féminin, moins éduqués et avaient logiquement un score au MMSE moyen intermédiaire entre les déments et les normaux (*ce score étant utilisé pour définir l'état DCND*).

Tableau 15. Données descriptives de l'échantillon par état cognitif initial à l'inclusion

	Non-DC T0		DCND T0		Déments T0		p
	n	%	n	%	n	%	
Age moyen (ET)	73.67	(5.23)	74.52	(6.06)	79.14	(6.16)	<.0001
Sexe F	2184	58.8	314	67.4	82	55.8	0.0011
HNE	2626	70.8	291	62.9	64	44.1	<.0001
MMSE moyen (ET)	27.78	(1.43)	23.35	(1.66)	20.85	(4.25)	<.0001
Score combiné AIVQ+AVQ moy. (ET)	0.33	(1.33)	0.89	(2.26)	5.29	(6.15)	<.0001

Figure 3. Prévalences de restriction d'activités et de participation à l'inclusion par état cognitif initial

En ce qui concerne l'état fonctionnel, d'importantes différences étaient observées entre états cognitifs ; la prévalence de restriction et le score combiné (AIVQ+AVQ) des DCND étant systématiquement intermédiaires entre les Non-DC et les déments (Cf. Figure 2 et tableau 2). Par exemple, 60% des déments étaient restreints aux AIVQ contre 15.3% des DCND et 7.5% des Non-DC. A noter que ces données descriptives ne tiennent pas compte de l'âge.

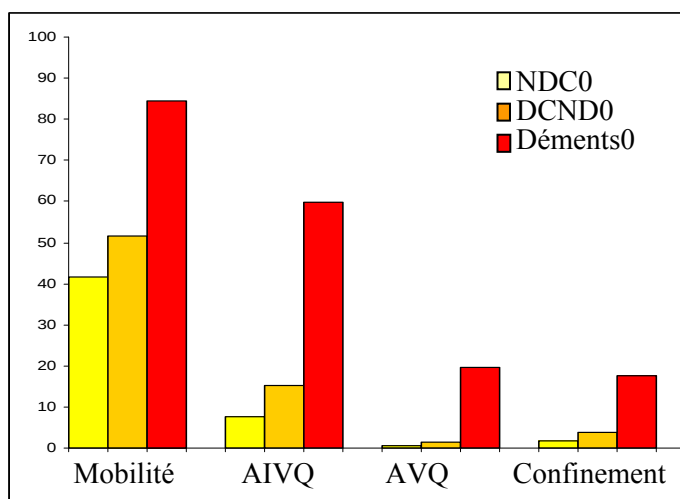
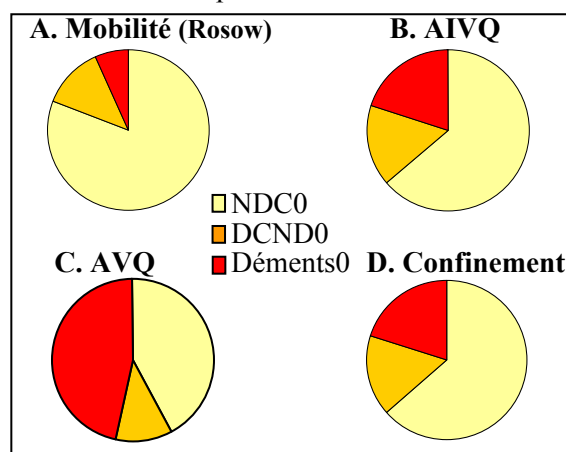


Figure 4. Répartition des différents états cognitifs initiaux parmi les personnes initialement dépendantes



Enfin, la figure 4 présente parmi les personnes en restriction d'activités pour chaque domaine, la distribution des différents états cognitifs. On observe que la très grande majorité des personnes atteintes pour la mobilité étaient cognitivement normales. En revanche, pour les AVQ, près de la moitié des personnes atteintes étaient démentes, alors que les déments ne représentent que 3% de l'échantillon total. Un tiers des personnes atteintes aux AIVQ avaient des déficits cognitifs plus ou moins sévères. Ces résultats confirment le poids considérable de la cognition dans les restrictions modérées à sévères dans les activités de la vie quotidienne.

5.3.1.3 Relations entre état cognitif et état fonctionnel initiaux - Analyses transversales multivariées sur données d'inclusion

Les analyses tenant compte de l'âge, du sexe et du niveau d'études confirment que quelque soit le domaine de restriction considéré, les déments étaient très significativement plus à risque de restriction que les Non-DC à l'inclusion (Cf. tableau 16). Pour les AIVQ, l'Odds Ratio (OR) pour les déments était de 10.7. Le confinement à domicile apparaissait également fortement influencé par la démence. Les DCND étaient également plus dépendants que les Non-DC, excepté pour les AVQ pour lesquelles la différence n'était pas significative.

Tableau 16. Cognition et restrictions d'activités et de participation, analyses transversales sur données d'inclusion ajustées sur âge, sexe et niveau d'éducation – Régressions logistiques

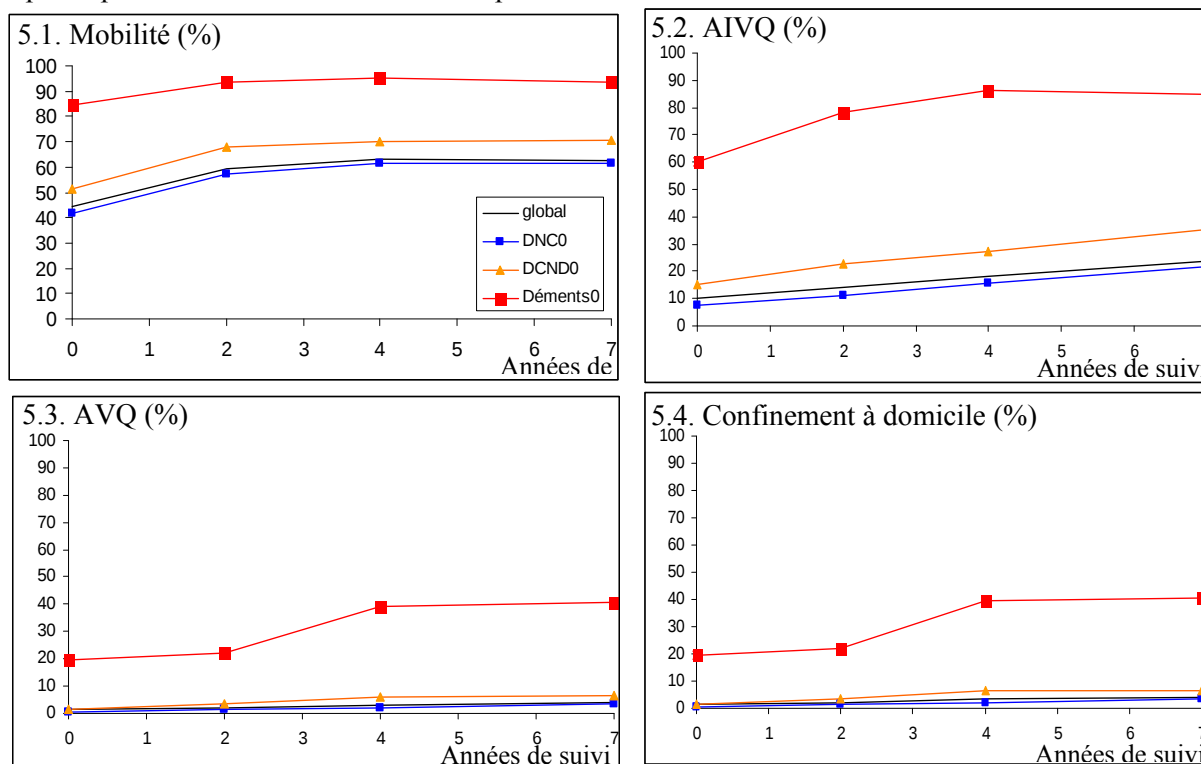
		OR	CI95%	p
Mobilité	Non-DC	1		
	DCND	1.31	1.05-1.63	0.0157
	Déments	5.15	3.14-8.46	<.0001
AIVQ	Non-DC	1		
	DCND	1.81	1.34-2.45	0.0001
	Déments	10.69	7.27-15.72	<.0001
AVQ	Non-DC	1		
	DCND	1.87	0.80-4.37	0.1505
	Déments	18.42	9.87-34.37	<.0001
Confinement à domicile	Non-DC	1		
	DCND	1.52	0.87-2.67	0.1439
	Déments	4.68	2.70-8.10	<.0001

5.3.2 Evolution fonctionnelle au cours du suivi selon l'état cognitif initial

5.3.2.1 Données fonctionnelles de prévalence au cours des 7 années de suivi : données transversales répétées

Les figures 5.1 à 5.4 présentent les données de prévalence répétées sur l'ensemble du suivi (à 7 ans), sur l'échantillon global et selon les trois états cognitifs initiaux. Ces graphiques (*malgré la limite méthodologique des données transversales*) illustrent les différences initiales selon l'état cognitif initial et l'évolution de la prévalence au cours du temps. Les différences semblent tout particulièrement pour les déments, notamment pour les AIVQ. Le poids de la démence apparaît également considérable sur la dépendance sévère (aux AVQ).

Figure 5. Prévalences répétées au cours du temps des différents niveaux de restriction d'activités et de participation – Données transversales répétées.



5.3.2.2 Cognition et survie sans détérioration fonctionnelle au cours du suivi

Au total, l'incidence de la restriction de la mobilité est 64%, 24% pour les AIVQ et 5% pour les AVQ. Plus de la moitié des déments (initialement autonomes) vont devenir dépendants aux AIVQ (contre 7% des Non-DC et 16% des DCND) et plus de 90% vont développer une restriction de leur mobilité contre environ 2 personnes sur 3 chez les Non-DC et les DCND. Une détérioration fonctionnelle selon le score combiné (gain d'au moins 1 point) est observée pour plus d'un tiers des sujets. Pour 13%, ce score s'est accru d'au moins 5 points (détérioration sévère). Pour 82% des déments prévalents une détérioration fonctionnelle était observée (gain ≥ 1 point) contre 47% des DCND initiaux et 11% des Non-DC.

5.3.2.3 Survie sans détérioration fonctionnelle selon la cognition initiale

Pour étudier l'impact de l'état cognitif initial sur l'évolution fonctionnelle au cours du temps, nous avons étudié l'augmentation du score combiné (AIVQ+AVQ) au cours du temps, ajustée sur le score combiné initial pour tenir compte des différences fonctionnelles initiales évidentes. Selon la sévérité de la détérioration considérée, les déments prévalents ont 3 à 4 fois plus de risque de détérioration fonctionnelle que les non-DC à l'inclusion (Cf. Tableau 17). Les DCND ont un sur-risque de détérioration fonctionnelle par rapport aux Non-DC ; risque qui reste significativement inférieur à celui des déments prévalents (intervalles de confiance ne se recoupant pas, excepté pour le gain ≥ 1 point). Le fait d'ajuster sur le niveau de restriction initial au score combiné diminue l'association entre démence et risque de détérioration fonctionnelle, alors que cet ajustement n'a quasiment aucun effet pour les DCND. A niveau de détérioration fonctionnelle initiale égal, les déments ont plus de 3 fois plus de risque de détérioration fonctionnelle sévère (augmentation ≥ 5 points au score combiné) (Hazard Ratio, HR=3.3).

Afin de tenir compte des autres facteurs de confusion potentiels impliqués dans la relation entre cognition et restriction d'activités, nous avons enfin ajusté nos modèles sur 18 déterminants du processus de détérioration fonctionnelle, selon le modèle de Verbrugge. Les déterminants étudiés ici étaient pour la plupart mesurés à l'inclusion. Les données descriptives des différents facteurs introduits dans les modèles et les résultats sont présentés en annexes 5 et 6. L'ajustement sur ces nombreux facteurs ne modifie absolument pas l'association entre cognition et détérioration fonctionnelle, mettant en évidence un effet indépendant des autres déterminants médico-psycho-sociaux du processus.

Tableau 17. Augmentation du score combiné (AIVQ+AVQ) selon l'état cognitif initial, ajusté sur sexe, éducation, score combiné (AIVQ+AVQ) initial - Cox à entrée retardée

		HR	CI95%	p		HR	CI95%	p
Gain ≥1pt	Non-DC0	1			Non-DC0	1		
	DCND0	1.57	1.34-1.84	<.0001	NCND0	1.52	1.30-1.78	<.0001
	Déments0	3.03	2.40-3.83	<.0001	Déments0	2.11	1.59-2.79	<.0001
					Score combiné0	1.07	1.05-1.10	<.0001
Gain ≥3pts	Non-DC0	1			Non-DC0	1		
	DCND0	1.49	1.20-1.86	0.0004	NCND0	1.43	1.14-1.78	0.0017
	Déments0	4.20	3.22-5.48	<.0001	Déments0	2.78	1.99-3.86	<.0001
					Score combiné0	1.08	1.05-1.11	<.0001
Gain ≥5pts	Non-DC0	1			Non-DC0	1		
	DCND0	1.48	1.12-1.97	0.0060	NCND0	1.43	1.08-1.90	0.0129
	Déments0	4.48	3.28-6.13	<.0001	Déments0	3.25	2.22-4.76	<.0001
					Score combiné0	1.07	1.03-1.11	0.0009

5.3.2.4 Survie sans détérioration fonctionnelle et cognition dépendante du temps

Dans un second temps, compte tenu des difficultés de prise en compte des problèmes de temporalité entre déficits fonctionnels et cognitifs, nous avons choisi d'exclure les personnes avec troubles fonctionnels et cognitifs à l'inclusion (DCND ou démence). Nous avons modélisé le risque de survenue de restriction d'activités en analysant l'effet de la cognition en variable dépendante du temps, en regroupant les DCND et les déments pour avoir un effet global des troubles cognitifs plus ou moins sévères. Dans ce cas, on admet que les déficits cognitifs peuvent être antérieurs à la détérioration fonctionnelle ou avoir une évolution concomitante avec le déclin fonctionnel. La survenue de troubles cognitifs au cours du suivi augmentait le risque de dépendance, et ce, particulièrement pour les AVQ et le confinement à domicile, avec des risques respectivement de 12.8 et 7.4 (Cf. Tableau 18). Les troubles cognitifs étaient également fortement associés à un sur-risque de restriction pour les autres domaines explorés, mais dans une moindre mesure, avec un risque aux alentours de 4.

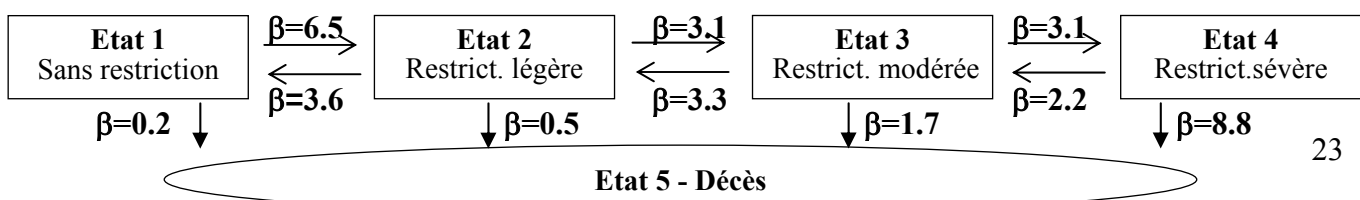
Tableau 18. Risque de survenue de restriction d'activités selon la cognition dépendante du temps (DCND ou démence) - Cox à entrée retardée ajustés sur le sexe et le niveau d'études

Var. Dépendante	Variable d'intérêt	HR	CI95%	p
Mobilité	Cognition*temps	3.39	2.85-4.02	<.0001
AIVQ	Cognition*temps	3.78	3.17-4.49	0.0004
AVQ	Cognition*temps	12.81	9.14-17.96	<.0001
Confinement	Cognition*temps	7.38	5.76-9.45	<.0001

5.3.3 Modélisation de l'évolution fonctionnelle par modèles multi-états

Des modèles de survie à entrée retardée modélisant le risque de décès selon la cognition initiale mettent en évidence un sur-risque de décès des déments (HR=3.10, IC=2.43-3.96, $p<.0001$), mais également des DCND initiaux (HR=1.31, IC=1.05-1.65, $p=0.0172$), et ce, indépendamment de l'âge, du sexe et du niveau d'éducation. Afin de tenir compte de cette sur-mortalité des déficients cognitifs, de la détérioration fonctionnelle progressive au cours du temps selon un continuum et des possibilités de réversibilité des restrictions, nous avons utilisé des modèles multi-états de Markov (Cf. détails de la méthodologie en annexe 7). En prenant l'exponentielle des coefficients de régression, nous obtenons des Rapports d'Intensité de Transition (RIT) que l'on peut interpréter comme des risques relatifs. Ces analyses ont été réalisées sur l'indicateur hiérarchisé de restriction d'activités²² présenté précédemment à l'aide du logiciel MKVPCI 1.0.⁵² Dans le modèle sans covariable, toutes les intensités de transition étaient statistiquement différentes de 0 ($p < 0.0001$), quelle que soit la transition (progression, régression et décès) et quel que soit l'état de restriction considéré (Figure 6).

Figure 6. Schématisation des différents états et transitions considérés dans nos modèles multi-états, selon l'indicateur hiérarchisé de restriction d'activités (probabilité $\beta \times 10^{-4}$)



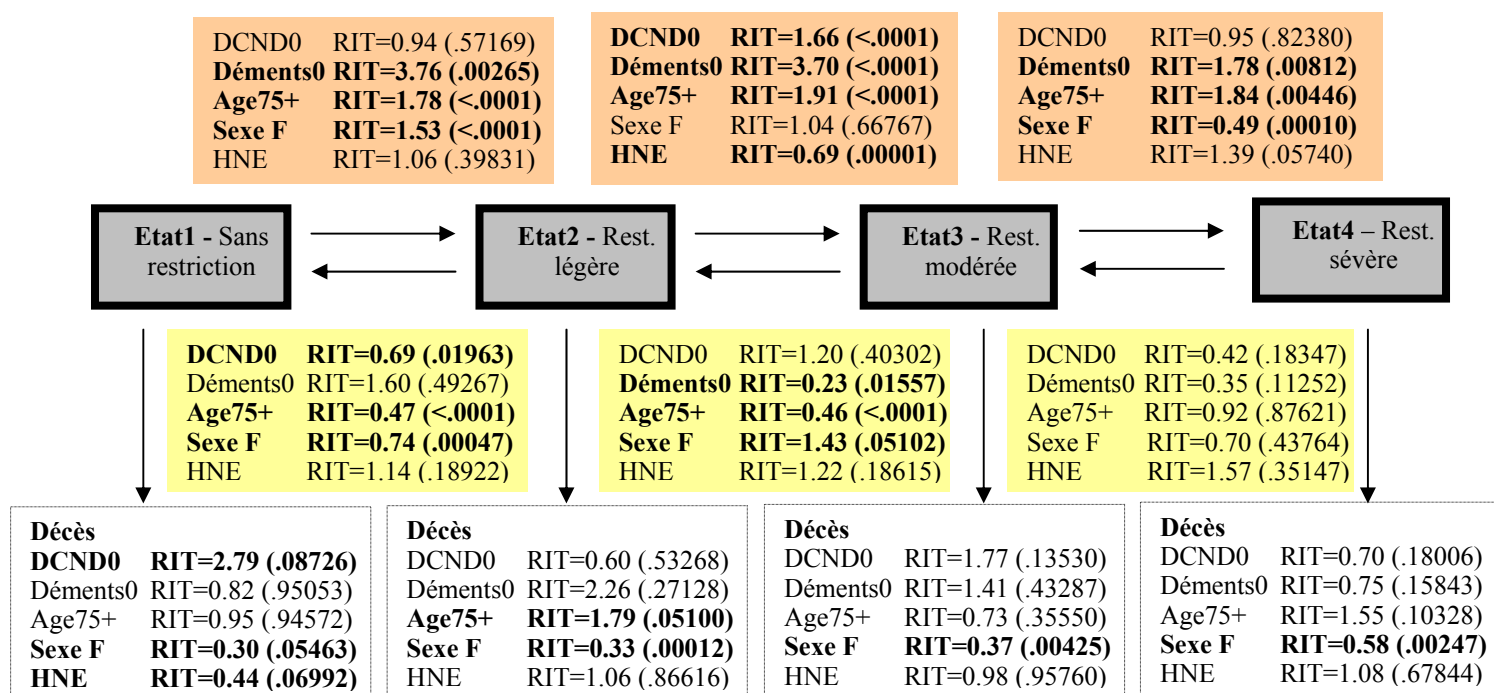
Sur l'axe des restrictions, le risque le plus élevé était celui de l'entrée en incapacité (transition état 1→2), environ deux fois supérieur à toutes les autres transitions ($\beta=6.5.10^{-4}$). Les chances de restauration des capacités fonctionnelles sont loin d'être négligeables et même parfois supérieures aux risques de progression vers un état plus sévère. Depuis l'état 2, la probabilité de transition vers l'état 3 était de $3.1.10^{-4}$, alors que celle conduisant à l'absence de restriction était de $3.6.10^{-4}$. En revanche depuis l'état le plus sévère, la transition la plus probable était le décès, avec une probabilité 4 fois supérieure aux chances de régression ($8.8.10^{-4}$ contre $2.2.10^{-4}$). La probabilité de décès augmentait nettement avec la sévérité des restrictions d'activités : passant de $0.2.10^{-4}$ depuis l'absence de restriction à $8.8.10^{-4}$ au stade de restriction sévère.

Les résultats obtenus dans le modèle multi-état ajusté sur la cognition initiale (DCND et déments), l'âge, le sexe et le niveau d'éducation sont présentés figure 7. Ces analyses confirment que **l'âge** est un déterminant majeur du processus augmentant les risque de progression, quelle que soit la transition considérée ($RIT \approx 2.0$). L'âge diminue également de manière significative les chances de récupération fonctionnelle aux AIVQ (transition 3→2) et de récupération de la mobilité (2→1). Des effets différents selon les transitions sont observés selon le sexe. Les femmes sont plus à risque d'entrée dans le processus ($RIT=1.5$), alors qu'elles sont moins à risque de dépendance sévère ($RIT=0.5$). Des effets différents sont également observés sur la réversibilité : les femmes ayant moins de chance de récupération totale des capacités fonctionnelles (récupération de leur mobilité), mais plus de chance de retrouver leurs capacités aux AIVQ. L'effet du sexe est par contre homogène sur la mortalité : les femmes étant significativement moins à risque de décès que les hommes, et ce quelque soit l'état fonctionnel de départ.

Concernant le **niveau d'éducation**, l'effet apparait également très hétérogène d'une transition à l'autre. Il n'a pas d'effet sur la réversibilité et semble avoir un effet très limité sur les risques de décès. Quant à la progression du processus, un plus haut niveau d'éducation semble réduire les risques d'atteinte des AIVQ.

Pour la **cognition** enfin, on observe un effet considérable de la démence sur la progression du processus avec un sur-risque particulièrement marqué en amont du processus (transition 1→2, $RIT=3.8$ et 2→3 $RIT=3.7$). On observe également que les déments ont moins de chance de récupération des capacités aux AIVQ. Quant au décès, à niveau fonctionnel égal, les déments ne semblent pas plus à risque que les autres. En ce qui concerne les déficients cognitifs non déments, seules trois transitions semblent influencées par cet état. Ils seraient plus à risque de restriction aux AIVQ et auraient moins de chance de récupération des totales capacités fonctionnelles (transition 2→1) et seraient plus à risque de décès depuis l'état de totale indépendance.

Figure 7. Résultats du modèle multi-états (*RIT = Ratio d'intensité de Transition*)



5.4 Conclusion

Il s'agit des tous premiers résultats sur les relations entre cognition et restriction d'activités et de participation sur les données de la cohorte 3C. Ces travaux confirment l'impact considérable de la démence, mais également des déficits cognitifs sans démence sur le fonctionnement dans la vie quotidienne des personnes âgées et sur le risque de détérioration fonctionnelle au cours du temps, ainsi que sur le risque de restriction de participation. La richesse des données de la cohorte a permis de montrer que cet effet était indépendant de nombreux déterminants médicaux et psycho-sociaux du processus de détérioration fonctionnelle. Enfin, l'utilisation des modèles multi-états a permis de modéliser ce processus progressif continu, permettant d'étudier la progression entre états fonctionnels de sévérité croissante, mais également les chances de récupération fonctionnelle et les risques de décès. Le risque de décès augmentant considérablement avec l'âge, la mortalité est donc un événement particulièrement important à prendre en compte lorsque l'on s'intéresse à un processus lié au vieillissement.

Ce travail a fait l'objet d'une réflexion méthodologique importante sur la modélisation de la détérioration fonctionnelle au cours du temps selon les capacités cognitives : sur l'évaluation des capacités fonctionnelles d'une part (variable binaire de dépendance ou score combiné continu), sur les risques de circularité (les déficits fonctionnels étant l'un des critères diagnostiques de démence selon le DSM-IV) et sur les problèmes de temporalité entre déficits cognitifs et fonctionnels. Nous sommes partis de l'hypothèse selon laquelle les lésions cérébrales (lésions Alzheimer et probablement aussi vasculaires) se manifesteraient en situation de tests par des troubles cognitifs (objectivés par de plus basses performances aux tests neuropsychologiques) et/puis par des difficultés à réaliser les activités de la vie quotidienne. Outre ces aspects d'antériorité, nous nous sommes également retrouvés confrontés aux problèmes de la censure par intervalle, les visites de suivi réalisées dans le cadre de cette cohorte étant espacées de 2 à 3 ans. Il n'est donc pas possible dans ces conditions de conclure clairement quant à la temporalité des troubles fonctionnels par rapport aux troubles cognitifs, mais certains résultats obtenus dans ce travail apportent quelques premiers éléments de réponse. Pour tenir compte de ces difficultés, nous avons réalisé plusieurs séries d'analyses, en étudiant l'effet de la cognition initiale sur la survenue de la dépendance, puis sur le risque de détérioration fonctionnelle (selon le score continu) en tenant compte du niveau de restriction initial et enfin en modélisant le risque de restriction selon l'état cognitif analysé en variable dépendante du temps. Enfin, nous avons également modélisé ce processus continu à l'aide de modèles cinq-états de Markov, permettant d'étudier les risques de progression des restrictions, mais également les chances de récupération fonctionnelle, ainsi que les risques de décès.

Pour conclure, ces travaux ont permis de confirmer par différentes modélisations statistiques l'impact considérable des troubles cognitifs, notamment la démence, sur le fonctionnement dans la vie quotidienne des personnes âgées et le sur-risque de détérioration fonctionnelle au cours du temps.

Un article présentant ces travaux est actuellement en cours de préparation. Ce projet a également permis le démarrage d'une collaboration avec Cécile Proust-Lima (CR1 Inserm) de l'équipe de Biostatistique du Centre de Recherche sur la modélisation des capacités fonctionnelles au cours du temps. Ce travail fera d'ailleurs l'objet d'un master de Biostatistique, qui sera co-dirigé par Cécile Proust-Lima et Karine Pérès.

ANNEXES

ANNEXE 1

Caractéristiques de l'échantillon venu aux visites de suivi et comparaison selon si les individus ont été inclus ou non à l'analyse statistique.

	Sujets pris en compte dans l'analyse (n=3191) %	Sujets supprimés de l'analyse (n=1024) %	Chi2 p
Age à l'inclusion			
65-69	26.10	21.09	
70-74	35.41	29.79	
75-80	25.70	26.66	<0.0001
80+	12.79	22.46	
Education			
≤ Primaire	28.20	36.26	<0.0001
Etat dépressif			
Aucun	79.03	66.04	
Symptomatologie	11.78	13.50	<0.0001
Sévère	9.18	20.45	
Antécédents d'épisode dépressif majeur	15.04	17.78	0.0673
Traitement antidépresseur	6.89	9.67	0.0035
Restriction sociale: confinement à la maison ou au voisinage	5.46	13.86	<0.0001
Incapacité : Mobilité	39.53	53.31	<0.0001
Incapacité : AIVQ	6.57	14.82	<0.0001
Incapacité : AVQ	0.35	2.46	<0.0001
Revenu > 1500 €/mois	66.59	58.53	<0.0001
Vivre seul	31.56	35.56	0.0176
Alcool			
0	17.61	23.16	
1-36 g/jour	71.86	66.77	0.0006
> 36g/jour	10.53	10.07	
Fumer			
Jamais	60.23	63.01	
Par le passé	34.06	29.75	0.0152
Couramment	5.70	7.24	
BMI			
Normal	47.45	46.17	
Surpoids	40.11	40.37	0.6464
Obèse	12.44	13.46	
Nombre de pathologies chroniques			
0	31.87	26.86	
1-2	61.36	62.79	<0.0001
3-5	6.77	10.35	
Déficit cognitif	4.20	9.63	<0.0001
Déficit visuel	14.23	17.28	0.0267
Déficit auditif	3.85	6.81	<0.0001
THS : couramment	12.9	8.67	0.0050

ANNEXE 2

Recodage de variables

Variable	Modalités	Codage originel	Codage choisi
Niveau d'études	Primaire	1	1
	Collège	2	0
	Lycée	3	0
	Etudes supérieures	4	0
Revenu	< 5000	1	1
	5000-10 000	2	1
	10 000-15 000	3	0
	≥ 15 000	4	0
	Ne souhaite pas répondre	5	0
	Ne sait pas	9	Jamais utilisé
Prise de THS	Jamais	1	1
	Dans le passé	2	1
	Actuellement	3	0

Enfin certaines variables ont été supprimées car elles avaient été utilisées afin de créer des variables plus globales. Ce sont ces dernières qui ont été sélectionnées.

Rapprochement entre les différents facteurs afin de créer des facteurs généraux évitant la colinéarité.

Variables originelles	Variables créées	Type
Cardiopathie ischémique Pathologie ischémique Pathologie non-ischémique	Pathologies cardiovasculaires	Binaire
Asthme Bronchite chronique	Pathologies respiratoires	Binaire
Pathologies cardiovasculaires Pathologies respiratoires Hypertension Dyspnée Cancer dans les 2 dernières années Pathologies thyroïdiennes Diabète	Nombre de pathologies chroniques	Continue

Il faut remarquer qu'en ce qui concerne la variable créée du nombre de pathologies chroniques on a uniquement considéré en données manquantes les individus qui présentaient plus de 2 données manquantes sur l'ensemble des 7 variables.

ANNEXE 3

Dans le sous-échantillon ne présentant pas de dépression à l'inclusion.

Relation entre l'aggravation de l'état dépressif entre l'inclusion et le suivi à 2 ans et l'incapacité incidente (chez les sujets n'ayant pas d'incapacité, ni de d'état dépressif à l'inclusion) (modèle 0)

	Hommes					Femmes				
	Temps de suivi			OR (95%CI)*	Globale p-value	Temps de suivi			OR (95%CI)*	Global p-value
	2 ans %	4 ans %	7 ans %			2 ans %	4 ans %	7 ans %		
Restriction sociale liée à un confinement										
	N=1048	N=912	N=761	N=1049		N=1232	N=1109	N=981	N=1234	
Pas d'aggravation de la dépression	2.08	3.95	8.00	1		4.91	6.31	14.92	1	
Aggravation de la dépression	7.22	9.17	12.37	3.72 (1.85;7.5)	0.0002	11.75	14.29	25.62	3.44 (2.14;5.52)	<0.0001
Mobilité (Rosow &Breslau)										
	N=782	N=691	N=582	N=794		N=707	N=655	N=596	N=725	
Pas d'aggravation de la dépression	26.96	31.31	37.75	1		39.43	46.41	49.40	1	
Aggravation de la dépression	39.29	45.12	46.72	2.24 (1.52;3.29)	<0.0001	43.18	56.12	61.88	1.67 (1.19;2.34)	0.0032
AIVQ										
	N=1018	N=886	N=731	N=1022		N=1206	N=1087	N=962	N=1214	
Pas d'aggravation de la dépression	3.46	6.47	10.13	1		5.63	11.58	17.00	1	
Aggravation de la dépression	9.36	13.57	19.10	3.21 (1.83;5.62)	<0.0001	8.60	16.43	25.71	1.78 (1.15;2.76)	0.0096
AVQ										
	N=1059	N=921	N=756	N=1065		N=1294	N=1166	N=1014	N=1300	
Pas d'aggravation de la dépression	0.39	1.02	1.59	1		0.71	0.77	1.78	1	
Aggravation de la dépression	1.05	2.55	1.05	1.92 (0.7;5.29)	0.2069	0.68	1.56	4.42	3.12 (1.02;9.59)	0.0467

* ajusté sur l'âge, le centre, le délai depuis l'inclusion et l'interaction âge, délai.

ANNEXE 4

Relation entre l'aggravation de l'état dépressif entre l'inclusion et le suivi à 2 ans et l'incapacité incidente (chez les sujets n'ayant pas d'incapacité, ni de d'état dépressif à l'inclusion) (Modèle 1)

	Hommes		Femmes	
	OR (95%CI)*	Globale p-value	OR (95%CI)*	Globale p-value
Restriction sociale liée à un confinement				
	N=1049		N=1234	
Pas d'aggravation de la dépression	1		1	
Aggravation de la dépression	4.02 (1.92;8.39)	0.0002	2.99 (1.91;4.69)	<0.0001
Mobilité (Rosow & Breslau)				
	N=794		N=725	
Pas d'aggravation de la dépression	1		1	
Aggravation de la dépression	2.19 (1.5;3.19)	<0.0001	1.7 (1.22;2.38)	0.0020
AIVQ				
	N=1022		N=1214	
Pas d'aggravation de la dépression	1		1	
Aggravation de la dépression	3.2 (1.83;5.6)	<0.0001	1.64 (1.09;2.48)	0.0188
AVQ				
	N=1065		N=1300	
Pas d'aggravation de la dépression	1		1	
Aggravation de la dépression	1.79 (0.72;4.42)	0.2093	2.99 (1.06;8.49)	0.0392

* ajusté sur l'âge, le centre, le délai depuis l'inclusion et l'interaction âge, délai, vivre seul, la consommation d'alcool, BMI, fumer, le nombre de pathologies chroniques, le déficit cognitive, visuel, auditif et chez les femmes la prise de THS.

Annexe 5

Tableau A. Description des déterminants du Disablement Process selon le modèle de Verbrugge – données d’inclusion (N=4358)

Facteurs de risque		n	%
Age moyen (ET)		73.95	(5.45)
Sexe F		2600	59.7
HNE		3003	69.0
Cognition	Non-DC	3734	85.9
	DCND	465	10.7
	Déments	147	3.4
Facteurs intra-individuels		n	%
HTA (160-95mmHg)		2505	57.6
Diabète		365	8.4
MCV		1143	26.2
AVC		154	3.6
Dyspnée		530	12.3
Symptomatologie dépressive		554	13.0
Déf. auditives		1592	36.8
Déf. visuelles		549	12.9
IMC	Normal	2455	57.3
	Maigreur	425	9.9
	Surcharge	862	20.1
	Obésité	542	12.7
Tabagisme	Non fumeurs	2661	61.1
	Ex fumeur	1433	32.9
	Fumeur actuels	262	6.0
ApoE4*		801	19.7
Facteurs extra-individuels		n	%
Ville résidence Bordeaux		2101	48.2
Statut marital	Couples	2671	61.3
	Veufs	1078	24.8
	Seuls	607	13.9
Vivre Seul		1423	32.7
Nb médicaments ≥ 6		1308	30.0
Nb moyen de médicaments (ET)		4.27	(2.85)

ApoE4 : 289 données étant manquantes pour l'Apolipoprotéine epsilon 4, les analyses ont donc été réalisées dans un second temps sur un sous-échantillon de la cohorte.*

Annexe 6

Tableau B. Modélisation de la détérioration fonctionnelle selon le score combiné (AIVQ+AVQ) selon la cognition initiale, indépendamment des déterminants du Disablement Process– Modèles de Cox à entrée retardée.

	Gain $\geq$ 1			Gain $\geq$ 3			Gain $\geq$ 5		
	HR	CI95%	p	HR	CI95%	p	HR	CI95%	p
Non-DC0	1			1			1		
DCND0	1.41	1.19-1.68	<.0001	1.31	1.03-1.67	0.0295	1.29	0.95-1.77	0.1066
Déments0	2.21	1.64-2.99	<.0001	2.69	1.89-3.83	<.0001	3.05	2.00-4.63	<.0001
scorttAVQ0	1.03	0.99-1.07	0.0991	1.04	1.00-1.09	0.0533	1.04	0.98-1.10	0.1710
Sexe F	1.45	1.24-1.70	<.0001	1.31	1.04-1.66	0.0227	1.23	0.92-1.66	0.1691
HNE	0.76	0.67-0.86	<.0001	0.87	0.73-1.04	0.1344	0.90	0.71-1.13	0.3546
HTA0	1.02	0.89-1.16	0.8048	1.01	0.84-1.22	0.9205	0.87	0.68-1.10	0.2455
AVC0	1.12	0.84-1.50	0.4531	1.47	1.03-2.11	0.0347	1.26	0.76-2.08	0.3732
Diabète0	1.36	1.12-1.63	0.0015	1.54	1.20-1.97	0.0007	1.75	1.28-2.39	0.0004
MCV0	1.01	0.88-1.15	0.9087	0.86	0.71-1.04	0.1088	0.81	0.63-1.03	0.0867
Dyspnée0	1.43	1.22-1.67	<.0001	1.35	1.08-1.67	0.0071	1.18	0.89-1.57	0.2529
Sympt. dépres0	1.29	1.10-1.52	0.0019	1.62	1.30-2.00	<.0001	1.68	1.28-2.20	0.0002
Déf. auditives0	1.10	0.98-1.24	0.1051	1.01	0.85-1.19	0.9392	1.17	0.94-1.45	0.1630
Déf. visuelles	1.34	1.15-1.56	0.0002	1.37	1.11-1.68	0.0028	1.38	1.07-1.79	0.0144
IMC normal0	1			1			1		
Maigre0	0.99	0.81-1.22	0.9515	1.04	0.78-1.39	0.8078	1.12	0.78-1.60	0.5474
Surcharge0	1.14	0.98-1.32	0.0941	1.29	1.05-1.59	0.0162	1.40	1.08-1.81	0.0116
Obésité0	1.56	1.32-1.84	<.0001	1.69	1.33-2.14	<.0001	1.37	0.99-1.91	0.0591
Non fumeurs0	1			1			1		
Ex-fumeurs0	0.91	0.79-1.06	0.2386	0.87	0.69-1.08	0.2002	0.93	0.70-1.22	0.5853
Fumeurs0	1.31	1.01-1.71	0.0454	1.01	0.66-1.55	0.9667	0.80	0.45-1.42	0.4453
Bordeaux	1.38	1.21-1.57	<.0001	1.48	1.22-1.79	<.0001	1.61	1.25-2.06	0.0002
Couples0	1			1			1		
Veufs0	0.69	0.53-0.89	0.0044	0.76	0.53-1.09	0.1374	0.70	0.43-1.12	0.1379
Seuls0	0.69	0.53-0.90	0.0068	0.72	0.49-1.06	0.0937	0.72	0.43-1.19	0.2023
Vivre seul0	1.04	0.81-1.33	0.7621	0.95	0.67-1.35	0.7688	1.09	0.69-1.72	0.7217
Nb médicaments $\geq$	1.40	1.23-1.59	<.0001	1.49	1.24-1.79	<.0001	1.48	1.17-1.87	0.0012

Certains des facteurs explorés ici ont un impact significatif sur la détérioration fonctionnelle (au score combiné), et ce, quelque soit le niveau de sévérité de la détérioration (de la perte d'au moins 1 point, jusqu'à la détérioration plus sévère de 5 points et plus). Il s'agit de la démence, du diabète, de la symptomatologie dépressive, des déficiences visuelles, de l'obésité, du fait de vivre à Bordeaux et d'une consommation médicamenteuse importante (Cf. tableau 11). D'autres facteurs sont retrouvés uniquement pour les détériorations moins sévères, comme les DCND, le sexe féminin ou encore la dyspnée, alors que d'autres au contraire, comme la surcharge pondérale, augmentent le risque de détérioration plus sévère uniquement. D'autres au contraire, ne semblent pas être associés à un sur-risque de détérioration fonctionnelle, comme l'hypertension artérielle, les maladies cardio-vasculaires, les déficits auditifs ou encore le fait de vivre seul. L'ajustement sur l'ApoE4 (facteur de risque génétique de la maladie d'Alzheimer) ne modifie absolument pas les associations observées, et apparait indépendamment associée à la détérioration fonctionnelle (légère à sévère), sur-risque très constant, quel que soit la sévérité de la détérioration fonctionnelle avec un HR d'environ 1.30 (données non présentées ici).

Ces ajustements multiples montrent un effet robuste et indépendant des déficits cognitifs sur le processus de détérioration fonctionnelle. Des interactions entre la cognition et la symptomatologie dépressive et l'APoE ont été testées et n'ont pas été retrouvées.

Annexe 7

Modèles multi-états de Markov : Méthodologie

Les modèles multi-états permettent d'étudier différentes transitions entre plusieurs états et sont une généralisation naturelle des modèles de survie (que l'on peut considérer comme des modèles à deux états et une transition).^{53 54} L'idée de ces modèles consiste à définir des états d'un processus morbide et à modéliser l'évolution des sujets à travers les différents états à l'aide de modèles de Markov. On peut ainsi considérer des processus très complexes avec un grand nombre d'états et des transitions qui peuvent être réversibles.

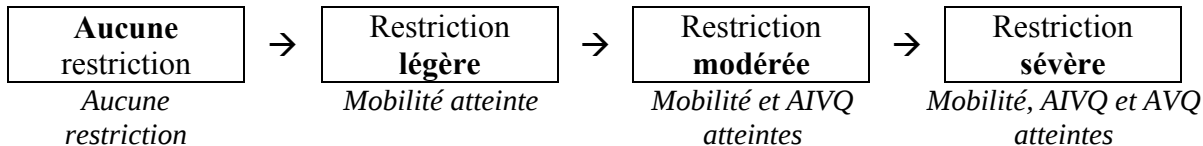
Les modèles de Markov peuvent être spécifiés par les **probabilités de transition** $p_{jk}(s,t)$. Elles représentent la probabilité d'être dans l'état k à l'instant t sachant qu'on était dans l'état j à un instant précédent s . Ces modèles peuvent être également spécifiés par les **intensités de transition** $\alpha_{jk}(t)$, où $\alpha_{jk}(t) dt$ est la probabilité de faire la transition de l'état j vers l'état k dans un intervalle de temps très court $[t, t+dt)$. On peut étudier l'effet de covariables Z sur les intensités de transition α_{jk} en considérant un modèle à intensités proportionnelles défini par :

$$\alpha_{jk}(Z) = \alpha_{jk0} \exp [\beta_{jk} Z]$$

où α_{jk0} : intensité de transition de base
 Z : vecteur des variables explicatives
 β_{jk} : vecteur des coefficients de régression

Les intensités de transition ainsi obtenues peuvent être considérées comme des risques instantanés de passer de l'état j à l'état k . En prenant l'exponentielle des coefficients de régression, nous obtenons des Rapports d'Intensité de Transition ($RIT = \exp [\beta_{jk}(Z)]$) que l'on peut interpréter comme des risques relatifs.

Ces analyses ont été basées sur l'indicateur hiérarchisé de restriction d'activités²² présenté précédemment. Cet indicateur combine les trois échelles explorées tout au long de ce rapport : mobilité, AIVQ et AVQ. Cet indicateur permet de modéliser le processus d'évolution vers l'incapacité, en distinguant quatre états restriction d'activités de sévérité croissante suivants :



Ces modèles multi-états utilisés ici permettent de prendre en compte simultanément les risques de progression de l'incapacité, de régression et de décès (état absorbant). Ces modèles cinq-états permettent donc d'étudier l'impact de facteurs explicatifs sur dix transitions : trois dans le sens de la progression, trois dans celui de la régression et quatre vers le décès. Comme depuis le début de ce rapport, nous avons réalisé nos analyses avec la cognition prise comme variable d'intérêt principal (ici l'état cognitif initial), ajustées sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation.

Références

1. 3C study. 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.
2. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33.
3. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970;10(1):20-30.
4. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9(3):179-86.
5. Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1966;21(4):556-9.
6. Folstein M, Folstein S, McHugh P. Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1978;12:189-198.
7. Benton A. *Manuel pour l'application du test de retention visuelle. Applications cliniques et experimentales*. Paris: Centre de psychologie appliqué, 1965.
8. Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry* 1973;123(575):467-70.
9. Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H. Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* 2000;54(4):827-32.
10. Carriere I, Villebrun D, Peres K, Stewart R, Ritchie K, Ancelin ML. Modelling complex pathways between late-life depression and disability: evidence for mediating and moderating factors. *Psychol Med* 2009;39(10):1587-90.
11. Murray CJ, Lopez AD, editors. *The global burden of disease and injury series, volume 1: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, MA, USA: Haward University Press, 1996.
12. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. *Lancet* 2007;370(9590):859-77.
13. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 2004;184:386-92.
14. Peres K, Jagger C, Matthews FE. Impact of late-life self-reported emotional problems on Disability-Free Life Expectancy: results from the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(6):643-9.
15. Rollman BL, Reynolds CF, 3rd. Minor and subsyndromal depression: functional disability worth treating. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(6):757-8.
16. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58(3):249-65.
17. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 2008;5(2):e45.
18. Schillerstrom JE, Royall DR, Palmer RF. Depression, disability and intermediate pathways: a review of longitudinal studies in elders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2008;21(3):183-97.
19. Ryan J, Carriere I, Ritchie K, Stewart R, Toulemonde G, Dartigues JF, et al. Late-life depression and mortality: influence of gender and antidepressant use. *Br J Psychiatry* 2008;192(1):12-8.
20. Dalle Carbonare L, Maggi S, Noale M, Giannini S, Rozzini R, Lo Cascio V, et al. Physical disability and depressive symptomatology in an elderly population: a complex relationship. The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17(2):144-54.
21. Barry LC, Allore HG, Bruce ML, Gill TM. Longitudinal association between depressive symptoms and disability burden among older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(12):1325-32.
22. 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(7):308-17.
23. Ferrucci L, Guralnik JM, Simonsick E, Salive ME, Corti C, Langlois J. Progressive versus catastrophic disability: a longitudinal view of the disablement process. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51(3):M123-30.
24. Gill TM, Allore H, Holford TR, Guo Z. The development of insidious disability in activities of daily living among community-living older persons. *Am J Med* 2004;117(7):484-91.

25. Fried L, Tangen C, Walston J, Newman A, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146-M156.
26. Bortz W. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57(5):M283-M288.
27. Deeg DJ, Portrait F, Lindeboom M. Health profiles and profile-specific health expectancies of older women and men: The Netherlands. *J Women Aging* 2002;14(1-2):27-46.
28. Peres K, Jagger C. Disability-free life expectancy of older French people: gender and education differentials from PAQUID cohort". *European Journal of Ageing* 2005;2(3):225-233.
29. 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(9):1525-34.
30. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(10):915-22.
31. Li LW, Conwell Y. Effects of changes in depressive symptoms and cognitive functioning on physical disability in home care elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64(2):230-6.
32. Chou KL. Combined effect of vision and hearing impairment on depression in older adults: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *J Affect Disord* 2008;106(1-2):191-6.
33. Crews JE, Campbell VA. Vision impairment and hearing loss among community-dwelling older Americans: implications for health and functioning. *Am J Public Health* 2004;94(5):823-9.
34. Owsley C, McGwin G, Jr., Scilley K, Meek GC, Seker D, Dyer A. Effect of refractive error correction on health-related quality of life and depression in older nursing home residents. *Arch Ophthalmol* 2007;125(11):1471-7.
35. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med* 2000;160(21):3278-85.
36. Vinkers DJ, Stek ML, Gussekloo J, Van Der Mast RC, Westendorp RG. Does depression in old age increase only cardiovascular mortality? The Leiden 85-plus Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19(9):852-7.
37. Katon WJ, Lin E, Russo J, Unutzer J. Increased medical costs of a population-based sample of depressed elderly patients. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(9):897-903.
38. Aguero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, von Strauss E, Winblad B. Dementia is the major cause of functional dependence in the elderly: 3-year follow-up data from a population-based study. *Am J Public Health* 1998;88(10):1452-6.
39. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159(4):405-11.
40. Helmer C, Pérès K, Letenneur L, Gutierrez-Robledo LM, Ramarosan H, Barberger-Gateau P, et al. Dementia in subjects aged 75 years or over within the PAQUID cohort: prevalence and burden by severity. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22(1):87-94.
41. Helmer C, Pasquier F, Dartigues JF. [Epidemiology of Alzheimer disease and related disorders]. *Med Sci (Paris)* 2006;22(3):288-96.
42. Njegovan V, Hing MM, Mitchell SL, Molnar FJ. The hierarchy of functional loss associated with cognitive decline in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(10):M638-43.
43. Pérès K, Helmer C, Amieva H, Orgogozo JM, Rouch I, Dartigues JF, et al. Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia: a prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(1):37-44.
44. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004;256(3):240-6.
45. Pérès K, Chrysostome V, Fabrigoule C, Orgogozo JM, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology* 2006;67(3):461-6.
46. Perneczky R, Pohl C, Sorg C, Hartmann J, Komossa K, Alexopoulos P, et al. Complex activities of daily living in mild cognitive impairment: conceptual and diagnostic issues. *Age Ageing* 2006;35(3):240-5.
47. Verbrugge LM, Jette AM. The disablement process. *Soc Sci Med* 1994;38(1):1-14.
48. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9(3):179-86.
49. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist* 1970;10:20-30.

50. Folstein M, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-198.
51. Pérès 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(5):263-76.
52. Alioum A, Commenges D. MKVPCI: a computer program for Markov models with piecewise constant intensities and covariates. *Comput Methods Programs Biomed* 2001;64(2):109-19.
53. Commenges D. [Competitive risks and multi-state models in epidemiology]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999;47(6):605-11.
54. Hougaard P. Multi-state models: a review. *Lifetime Data Anal* 1999;5(3):239-64.