

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	12
1.1. VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION FRANÇAISE.....	12
1.2. PHYSIOLOGIE DE LA MARCHE	15
1.2.1. <i>Définition</i>	15
1.2.2. <i>Marche normale</i>	17
1.2.3. <i>Cycle de la marche et paramètres</i>	18
1.3. PERFORMANCES MOTRICES DU SUJET AGE	19
1.4. ETIOLOGIE DES TROUBLES DE LA MARCHE	20
1.4.1. <i>Troubles de la marche</i>	20
1.5. LA VITESSE DE MARCHE	21
1.6. FACTEURS DE RISQUE VASCULAIRE ET PERFORMANCES MOTRICES.....	24
1.7. OBJECTIFS	25
2. MATERIELS ET METHODES	28
2.1. L'ETUDE DES 3 CITES	28
2.1.1. <i>Contexte de la création de l'étude</i>	28
2.1.2. <i>Objectifs</i>	28
2.1.3. <i>Population</i>	29
2.2. ETUDE COVADIS	31
2.3. RECUET DES DONNEES.....	31
2.4. DETECTION DES EVENEMENTS	33
2.5. MESURE DE LA VITESSE DE MARCHE	33
2.6. REPRODUCTIBILITE DE LA MESURE DE LA VITESSE DE MARCHE.....	36
2.7. IRM CEREBRALE	39
2.7.1. <i>Acquisition des images</i>	39
2.7.2. <i>Quantification des hypersignaux de la substance blanche (HSB)</i>	40
2.7.3. <i>Quantification des volumes de substance grise régionaux</i>	40
2.7.4. <i>Evaluation des infarctus lacunaires</i>	41
2.8. METHODES STATISTIQUES	42
2.8.1. <i>Analyses transversales</i>	42
2.8.2. <i>Analyses longitudinales</i>	43
3. RESULTATS	46
3.1. DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON	46
3.1.1. <i>Constitution de l'échantillon</i>	46
3.1.2. <i>Caractéristiques de la population à l'inclusion</i>	48
3.1.3. <i>Vitesse de marche accélérée</i>	50
3.1.4. <i>Caractéristiques des participants associées à la vitesse de marche</i>	50
3.1.5. <i>Caractéristiques des participants associées à la vitesse de marche en fonction du sexe</i>	52
3.1.6. <i>Caractéristiques de la population au quatrième suivi : étude COVADIS</i>	55
3.1.7. <i>Variation annuelle de la vitesse de marche</i>	57
3.1.8. <i>Caractéristiques associées à la variation annuelle la vitesse de marche</i>	57
3.2. HYPERTENSION ARTERIELLE ET VITESSE DE MARCHE CHEZ LE SUJET AGE	61
3.2.1. <i>Rationnel et hypothèses</i>	61

3.2.2. <i>Méthodes</i>	62
3.2.3. <i>Hypertension et vitesse de marche à l'inclusion : analyses transversales</i>	70
3.2.4. <i>Discussion</i>	85
3.2.5. <i>Conclusion</i>	89
3.3. VITESSE DE MARCHE ET MORTALITE	92
3.3.1. <i>Rationnel et hypothèses</i>	92
3.3.2. <i>Méthodes</i>	94
3.3.3. <i>Résultats</i>	100
3.3.4. <i>Discussion</i>	111
3.3.5. <i>Conclusion</i>	115
3.4. VOLUMETRIE CEREBRALE DE LA SUBSTANCE GRISE ET VITESSE DE MARCHE CHEZ LE SUJET AGE	117
3.4.1. <i>Rationnel et hypothèses</i>	117
3.4.2. <i>Méthodes</i>	117
3.4.3. <i>Résultats</i>	131
3.4.4. <i>Discussion</i>	139
3.4.5. <i>Conclusion</i>	143
4. DISCUSSION GENERALE, PERSPECTIVES ET CONCLUSION	146
5. BIBLIOGRAPHIE	151
6. ANNEXES.....	169

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1. HETEROGENEITE DES PROTOCOLES DE MESURE DE VITESSE DE MARCHE	23
TABLEAU 2. COMPARAISON DES SUJETS EN FONCTION DE LA MESURE DE LA VITESSE DE MARCHE A L'INCLUSION ...	49
TABLEAU 3. MOYENNE ET DISTRIBUTION DES MESURES DE VITESSE DE MARCHE	50
TABLEAU 4. CARACTERISTIQUES ASSOCIEES A LA VITESSE DE MARCHE	51
TABLEAU 5. CARACTERISTIQUES ASSOCIEES A LA VITESSE DE MARCHE CHEZ LES HOMMES	53
TABLEAU 6. CARACTERISTIQUES ASSOCIEES A LA VITESSE DE MARCHE CHEZ LES FEMMES	54
TABLEAU 7. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES SUJETS AYANT EU OU NON UNE MESURE DE LA VITESSE DE MARCHE A S4	56
TABLEAU 8. DISTRIBUTION DES PERCENTILES DE LA VARIATION ANNUELLE DE LA VITESSE DE MARCHE	57
TABLEAU 9. CARACTERISTIQUES LIEES A LA VARIATION ANNUELLE DE LA VITESSE DE MARCHE	59
TABLEAU 10. CARACTERISTIQUES CLINIQUES EN FONCTION DE LA VITESSE DE MARCHE.....	71
TABLEAU 11. CARACTERISTIQUES CLINIQUES EN FONCTION DU STATUT HYPERTENSIF	73
TABLEAU 12. RELATION ENTRE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET LA VITESSE DE MARCHE ACCELEREE	75
TABLEAU 13. CARACTERISTIQUES ASSOCIEES A LA VARIATION ANNUELLE DE LA VITESSE DE MARCHE	77
TABLEAU 14. RELATION ENTRE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET LA VARIATION ANNUELLE DE LA VITESSE DE MARCHE	79
TABLEAU 15. RELATION ENTRE HYPERTENSION ET LA VARIATION ANNUELLE DE LA VITESSE DE MARCHE : REGRESSION LOGISTIQUE POLYTOMIQUE	80
TABLEAU 16. INFLUENCE DU VOLUME DES HYPERSIGNAUX DE LA SUBSTANCE BLANCHE SUR LA RELATION ENTRE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET LA VITESSE DE MARCHE	82
TABLEAU 17. INFLUENCE DE L'AJUSTEMENT SUR LA VALEUR INITIALE DE LA VITESSE DE MARCHE.....	83
TABLEAU 18. INFLUENCE DES PATIENTS HYPERTENDUS TRAITES PAR BETABLOQUANTS	84
TABLEAU 19. CALCUL DE L'INCIDENCE CUMULEE DE DECES EN PRENANT EN COMPTE OU NON LES RISQUES CONCURRENTS.....	97
TABLEAU 20. CARACTERISTIQUES CLINIQUES SELON LA DISPONIBILITE DE LA VITESSE DE MARCHE	101
TABLEAU 21. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION DE L'ETUDE, SELON LE STATUT VITAL ET LE TERTILE DE VITESSE DE MARCHE.....	103
TABLEAU 22. CARACTERISTIQUES CLINIQUES A L'INCLUSION SELON LA CAUSE DE DECES.....	104
TABLEAU 23. RELATION ENTRE LA VITESSE DE MARCHE ET LE RISQUE DE DECES : MODELES DE COX	107
TABLEAU 24. ANALYSES DE SENSIBILITE.....	110
TABLEAU 25. CODAGE LINEAIRE DE LA VITESSE DE MARCHE	111
TABLEAU 26. VOLUMES REGIONAUX DE SUBSTANCE GRISE.....	121
TABLEAU 27. COEFFICIENTS DE CORRELATION PARTIELS DE SPEARMAN, AJUSTES SUR L'AGE, LE SEXE ET LE VOLUME INTRACRANIER	130
TABLEAU 28. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION DE L'ETUDE	132
TABLEAU 29. VOLUMES REGIONAUX DE SUBSTANCE GRISE.....	133
TABLEAU 30. RELATION ENTRE LA VITESSE DE MARCHE ET LES VOLUMES REGIONAUX DE SUBSTANCE GRISE : ANALYSE EN REGRESSION LINEAIRE VOLUME PAR VOLUME.....	135
TABLEAU 31. RELATION ENTRE LA VITESSE DE MARCHE ET LES VOLUMES REGIONAUX DE SUBSTANCE GRISE : MODELE SEMI-BAYESIEN I.....	137
TABLEAU 32. RELATION ENTRE LA VITESSE DE MARCHE ET LES VOLUMES LOCAUX DE SUBSTANCE GRISE : MODELE SEMI-BAYESIEN II	138

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. EVOLUTION DE LA PYRAMIDE DES AGES EN FRANCE ENTRE 2005 ET 2050, DONNEES INSEE	14
FIGURE 2. CYCLE DE LA MARCHE.....	18
FIGURE 3. HYPOTHESES DE TRAVAIL ET PRINCIPAUX OBJECTIFS.....	26
FIGURE 4. PYRAMIDE DES AGES A DIJON, RECENSEMENT DE 1999, DONNEES INSEE	30
FIGURE 5. MESURE DE LA VITESSE DE MARCHE CHEZ UN PARTICIPANT DE 3C-DIJON	35
FIGURE 6. DEROULEMENT DE LA MESURE DE LA VITESSE DE MARCHE	35
FIGURE 7. ETUDE TEST-RETEST POUR LA VITESSE DE MARCHE USUELLE.....	37
FIGURE 8. ETUDE TEST-RETEST POUR LA VITESSE DE MARCHE ACCELEREE	37
FIGURE 9. REPRODUCTIBILITE DE LA MESURE DE LA VITESSE DE MARCHE ACCELEREE : GRAPHIQUE DE BLAND ET ALTMAN.....	38
FIGURE 10. ETAPES DE LA CONSTITUTION DE L'ECHANTILLON	47
FIGURE 11. INCLUSION DES PARTICIPANTS DANS L'ETUDE	63
FIGURE 12. HYPOTHESES SUR LES MECANISMES IMPLIQUES DANS LA RELATION ENTRE L'HYPERTENSION ARTERIELLE ET LA DIMINUTION DES PERFORMANCES MOTRICES	88
FIGURE 13. META-ANALYSE SUR LA RELATION ENTRE LA VITESSE DE MARCHE ET LA MORTALITE(COMPARAISON DU QUARTILE LE PLUS LENT VERSUS LE QUARTILE LE PLUS RAPIDE),.....	93
FIGURE 14. ESPERANCE DE VIE EN FONCTION DE L'AGE ET DE LA VITESSE DE MARCHE,.....	94
FIGURE 15. RESIDUS STANDARDISES DE SCHOENFELD : VITESSE DE MARCHE EN FONCTION DU DECES.....	99
FIGURE 16. INCIDENCE CUMULEE DE MORTALITE EN FONCTION DES TERTILES DE LA VITESSE DE MARCHE, METHODE DE KAPLAN-MEIER	105
FIGURE 17. RELATION VITESSE DE MARCHE ET DECES CARDIOVASCULAIRE : ANALYSES STRATIFIEES	108
FIGURE 18. RELATION ENTRE DE MOINS BONNES PERFORMANCES MOTRICES ET LA MORTALITE CARDIOVASCULAIRE : MECANISMES POTENTIELS	114
FIGURE 19. METHODE DE SEGMENTATION AUTOMATIQUE DES VOLUMES REGIONAUX CORTICAUX, N. TZOURIO- MAZOYER ET AL.....	120
FIGURE 20. VOLUMETRIE AUTOMATISEE DES NOYAUX GRIS PROFONDS.....	120
FIGURE 21. TRANSFORMATION LOGARITHMIQUE DES VOLUMES.....	124
FIGURE 22. REPRESENTATION GRAPHIQUE D'UN SPLINE CUBIQUE POUR LA RELATION ENTRE LA VITESSE DE MARCHE ET LE VOLUME DU NOYAU CAUDE.....	126
FIGURE 23. RELATION ENTRE LE VOLUME TOTAL DE SUBSTANCE	131
FIGURE 24. RELATION ENTRE VITESSE DE MARCHE ET QUARTILES DU VOLUME DU NOYAU CAUDE	139
FIGURE 25. SCHEMA THEORIQUE DE LA COMMANDE CENTRALE DE LA FONCTION LOCOMOTRICE.....	144

LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS UTILISEES

3C = Etude des 3 Cités

ES = Erreur standard

DS = Déviation standard

HR = Hazard Ratio

HSB = Hypersignaux de la substance blanche

IADL = Activités instrumentales de la vie quotidienne

IC 95 = Intervalle de confiance à 95%

IMC = Indice de masse corporelle

TMT = Trail Making Test

VMA = Vitesse de marche accélérée

VTI = Volume intracrânien

INTRODUCTION

1. Introduction

Le déclin des fonctions motrices du sujet âgé représente un défi majeur pour nos sociétés vieillissantes car il est à l'origine d'une importante morbidité et mortalité de la population âgée. Une meilleure compréhension de ses déterminants et de ses conséquences est rendue possible par l'analyse des informations apportées par les cohortes de vieillissement en population générale, comme l'étude des 3 Cités (3C) qui suit, depuis 1999, environ 10 000 participants dans 3 villes françaises (Bordeaux, Dijon et Montpellier). Les données utilisées pour ce travail proviennent de la cohorte Dijonnaise de l'étude 3C (N=4931), où les investigateurs ont manifesté un intérêt particulier pour l'étude des fonctions motrices du sujet âgé, notamment à travers la mesure de la vitesse de marche.

Après une Introduction résistant la problématique de la marche dans le contexte du vieillissement de la population, nous présenterons dans le chapitre Matériels et Méthodes les méthodes utilisées dans le cadre de ce travail. Nous poursuivrons ensuite avec les caractéristiques générales de la population incluse dans les analyses, puis nous détaillerons au cours de trois chapitres les principaux travaux qui font l'objet de cette thèse :

- Relation entre l'hypertension artérielle et la vitesse de marche.
- Relation entre la vitesse de marche et la mortalité.
- Relation entre les volumes régionaux de substance grise en IRM et la vitesse de marche.

Nous conclurons par une synthèse des principaux résultats et de leurs implications. Les articles publiés à partir de ces travaux sont présentés en annexe de cette thèse.

1.1. Vieillissement de la population française

Le vieillissement est un phénomène complexe aux définitions multiples. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il se définit comme « *un processus graduel et*

irréversible de modification des structures et des fonctions de l'organisme, résultant du passage du temps ».¹

D'un point de vue plus médical, le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme à partir de l'âge mûr.² Il est la résultante des effets cumulés de facteurs individuels génétiques et de facteurs environnementaux, comportementaux et sociaux auxquels est soumis l'individu tout au long de sa vie. Il s'agit d'un processus lent et progressif qui doit être distingué des effets propres des maladies, l'état de santé d'une personne âgée résultant habituellement des effets du vieillissement et des effets surajoutés de maladies passées et actuelles.

La définition d'une personne âgée dépend du contexte historique, social et géographique. L'OMS retient généralement comme critère un âge supérieur ou égal à 65 ans,³ qui est le seuil qui a été retenu pour l'inclusion dans l'étude des 3 Cités.⁴ Une définition plus sociale de la personne âgée considère plutôt l'âge de la cessation d'activité professionnelle. Sur le plan biologique, ces critères d'âge sont artificiels, certains processus du vieillissement étant continus, débutant dès la naissance pour ne finir qu'avec le décès de l'individu.⁵

Le vieillissement des populations auquel font face les pays industrialisés comme la France est un phénomène dont l'ampleur est appelée à s'accroître et qui engage non seulement les personnes âgées mais également l'ensemble de la société. Le vieillissement de la population correspond à l'arrivée à l'âge de la retraite, puis de la grande vieillesse et enfin de la mort de la génération des « baby boomers » née durant les trente années qui ont suivi la seconde guerre mondiale. Par l'effet combiné de l'allongement de l'espérance de vie et de la baisse de la fécondité, la part des personnes âgées de plus de 60 ans va presque doubler en l'espace d'une génération. D'après les projections démographiques de l'INSEE, la France comportera en 2050 une population totale de 70 millions d'habitants, contre 63 millions en 2005.⁶ En 2050, près d'un habitant sur trois aurait plus de 60 ans, contre environ un sur cinq actuellement. La Figure

1 représente la pyramide des âges en 2001 et celle projetée pour 2050 et montre la part croissante que vont représenter les plus de 65 ans au sein de la population française (source INSEE, Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050).⁶

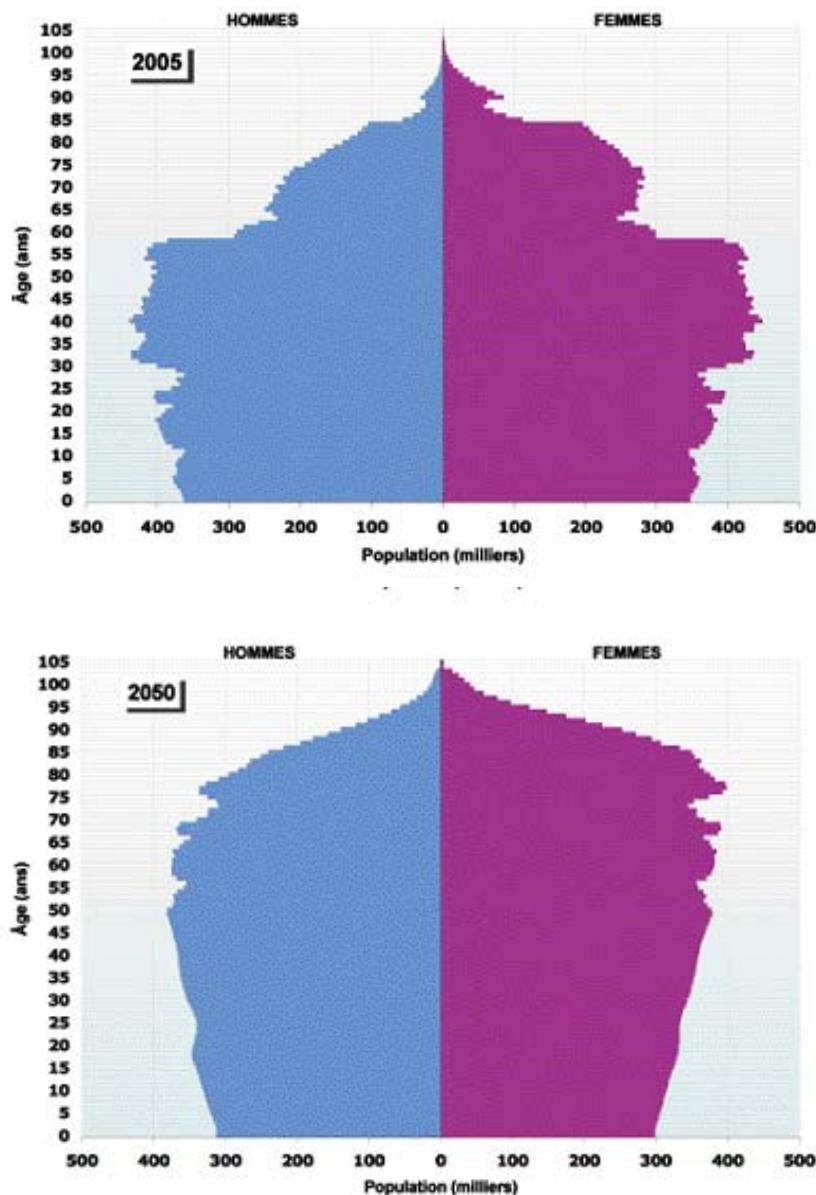


Figure 1. Evolution de la pyramide des âges en France entre 2005 et 2050, données INSEE⁶

D'après ces projections, il apparaît clairement que le vieillissement de la population est une problématique majeure de santé publique et un défi pour nos sociétés.⁷ Il pose, en

particulier, la question de la gestion des conséquences pathologiques du vieillissement pour l'individu et son entourage.

Parmi les conséquences du vieillissement, le déclin cognitif est souvent mis en avant et a fait l'objet de multiples investigations. Bien que le vieillissement des fonctions motrices du sujet âgé ait reçu moins d'attention, de nombreuses études ont montré qu'une diminution des performances motrices peut avoir des conséquences importantes, comme un risque accru de chutes, de restriction de la mobilité, de dépendance fonctionnelle, d'hospitalisation ou d'institutionnalisation.⁸⁻¹⁸ Dans ce contexte, l'enjeu en termes de santé publique est de taille et souligne l'importance de mieux identifier et comprendre les facteurs de risque et les mécanismes impliqués dans la dégradation des fonctions motrices afin de mieux appréhender ce phénomène. La recherche sur les troubles moteurs pourra ainsi permettre d'identifier des groupes à risque au sein des personnes âgées qui pourront bénéficier de stratégies de prévention.

1.2. Physiologie de la marche

1.2.1. Définition

La marche peut se définir comme «un acte moteur intentionnel, dirigé vers un but, qui assure le déplacement du corps dans le plan horizontal via des contraintes posturales et d'équilibre. La marche résulte de la combinaison dans le temps et l'espace de mouvements de différents segments du corps».¹⁹ La marche bipède est le mode habituel de locomotion de l'homme : elle est la combinaison dans le temps et l'espace de mouvements complexes des segments du corps, entraînant le déplacement de l'homme sur un plan horizontal. L'appui est uniquement podal : à tout instant, il y a contact d'au moins un pied avec le sol, à la différence de la course.

La marche est constituée de trois composantes intriquées : 1) la locomotion qui inclut l'initiation de la marche et la production des pas ; 2) l'équilibre (capacité à se tenir debout et maintien de l'équilibre pendant la marche) ; 3) la capacité à s'adapter aux contraintes de l'environnement.

Au cours de l'initiation de la marche, le centre de gravité du corps se déplace pour permettre au corps d'avancer. La marche résulte alors de l'alternance de mouvements répétés et coordonnés des jambes et du tronc.

Pour marcher, un sujet doit pouvoir se tenir droit. Cette posture est obtenue grâce à l'intervention du système d'équilibration. Ce système, chargé du maintien du centre de gravité du corps à l'intérieur de sa base de support, implique plusieurs systèmes sensori-moteurs :

- le système vestibulaire de l'oreille interne,
- le système visuel : vision périphérique (localisation d'un objet dans le champ visuel et repérage de son déplacement) et vision centrale (identification de cet objet),
- le système proprioceptif (sensibilité mettant en jeu des récepteurs articulaires, plantaires...) : il participe à la perception consciente du mouvement et renseigne sur la position relative des différents segments du corps. Il délivre une information sur les mouvements de la tête par rapport au tronc, renseigne sur la répartition du poids du corps en fonction des appuis du pied au sol et permet les ajustements appropriés des muscles posturaux pour maintenir l'équilibre.

Une fois acquise, la position debout est ensuite maintenue grâce au système antigravitaire. Ce système s'oppose à l'effet de la pesanteur et régule le tonus des muscles antigravitaire (contraction minimale et constante des muscles extenseurs du pied, de la jambe, de la cuisse ...).

L'adaptation à l'environnement implique la coordination des composantes de la locomotion et de l'équilibre. Deux mécanismes ont été identifiés :

- le contrôle proactif : il consiste, notamment, en la détection précoce de contraintes de l'environnement extérieur (par exemple un obstacle) suivie de la modification appropriée de la marche avant le contact avec ladite contrainte. La vision, l'attention et la vigilance sont quelques-uns des systèmes mis en jeu dans ce contrôle.
- le contrôle réactif : il est activé lorsque les contraintes de l'environnement n'ont pas été détectées à temps. Il repose sur les systèmes vestibulaires et somatosensoriels pour identifier le type et l'étendue des contraintes et mettre en place les réponses posturales adéquates.

La marche et l'équilibre font donc intervenir les jambes (os, articulations), le tronc, la force musculaire, mais également des structures du système nerveux central (cerveau, moelle épinière) et périphérique (système vestibulaire, système visuel, système proprioceptif, nerfs moteurs périphériques et muscles).

1.2.2. Marche normale

La marche normale est un mouvement aisé, sans ruptures ni esquives et sans sensations de déséquilibre imminent. L'écart transversal entre les pieds est normalement de 10 à 20 cm. Le déroulement de l'appui au sol doit être harmonieux, depuis le début du contact du talon jusqu'au décollement des orteils qui se termine par le décollement de la pulpe de l'hallux. Le déroulement du genou doit se faire de façon stable, sans dérobade, ni dans le plan frontal, ni dans le plan sagittal. Les mouvements du bassin accompagnent les mouvements de flexion/extension de la hanche, avec des inclinaisons et des oscillations symétriques et d'amplitude limitée. Les mouvements des membres supérieurs alternent avec ceux des membres inférieurs.

1.2.3. Cycle de la marche et paramètres

Le cycle de la marche se définit comme le temps et l'ensemble des phénomènes compris entre deux contacts successifs du même membre inférieur au sol (**Figure 2**).

Pendant le cycle de marche chaque membre a successivement²⁰ :

- Une phase d'appui : période pendant laquelle le pied est au sol. La phase d'appui débute par une attaque du talon et finit par le décollage de l'hallux.
- Une phase oscillante : période pendant laquelle le pied est en l'air. La phase oscillante débute par le décollage de l'hallux et finit par l'attaque du talon.

Au cours d'un cycle, chaque pied passe par une période d'oscillation pendant environ 40% du temps et une phase d'appui pendant environ 60% du temps (40% en appui unipodal et 20% en appui bipodal).

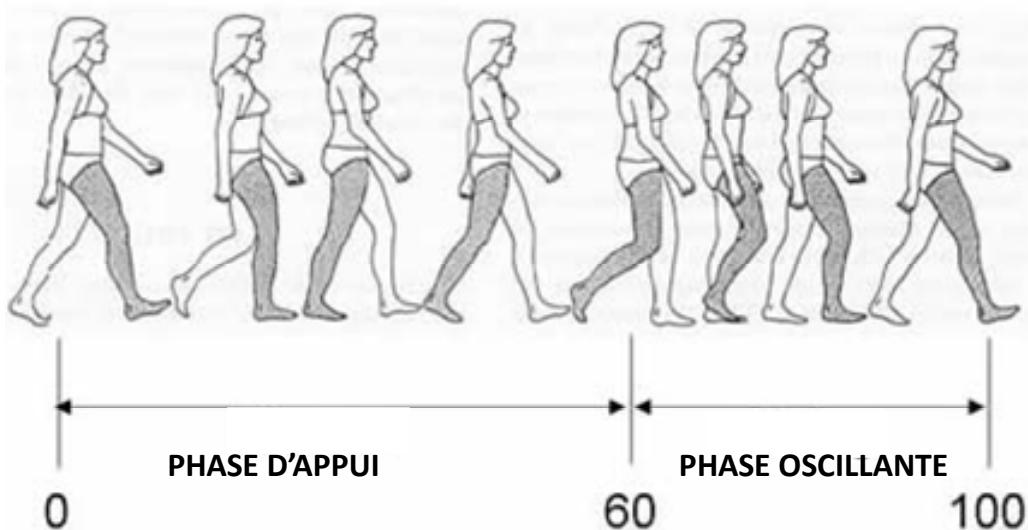


Figure 2. Cycle de la marche²¹

Les paramètres permettant de caractériser la marche sont nombreux, par exemple la longueur du pas, la longueur du cycle de marche, la cadence (nombre de pas par minute), la

variabilité dans les pas, le temps en station bipodale, la manière d'effectuer un demi-tour sur soi-même et la vitesse de marche.

1.3. Performances motrices du sujet âgé

Les performances motrices du sujet âgé sont affectées par l'ensemble des processus du vieillissement :

- Vieillissement sensoriel : les atteintes des voies vestibulaires, visuelles ou proprioceptives peuvent être à l'origine de troubles posturaux et de la marche.
- Vieillissement neuromusculaire : il est observé une diminution de la masse musculaire avec l'âge, ainsi qu'une diminution de l'efficacité de la conduction nerveuse périphérique (polyneuropathie).
- Vieillissement ostéoarticulaire : le vieillissement s'accompagne d'une diminution de la masse osseuse et d'une usure des différentes articulations (arthrose) entraînant un retentissement sur les fonctions locomotrices.
- Vieillissement du système cardio-circulatoire : entraînant une diminution de l'endurance à l'effort et une moins bonne circulation artérielle (artériopathie des membres inférieurs).
- Vieillissement de la commande centrale cérébrale de la motricité : vieillissement des voies du faisceau pyramidal commandant la motricité et des voies régulant la motricité.
- Vieillissement cognitif.

L'ensemble de ces phénomènes est à l'origine d'un déclin des fonctions motrices avec l'âge, caractérisé par une grande variabilité d'un individu à un autre. Le déclin de la marche du sujet âgé est ainsi un phénomène complexe et, si parfois son origine est attribuable à une cause unique (par exemple maladie de Parkinson, accident vasculaire cérébral...), il s'avère que la plupart du temps son origine est multifactorielle.²²

1.4. Etiologie des troubles de la marche

1.4.1. Troubles de la marche

Les troubles de la marche du sujet âgé répondent parfois à une origine neurologique bien caractérisée. La maladie de Parkinson est ainsi caractérisée par une marche à petits pas, l'instabilité posturale, une rigidité des membres et un ralentissement moteur. Cette affection touche en France environ 2% des sujets âgés de 65 ans et plus.²³ Certains auteurs ont proposé une classification des troubles de la marche d'origine neurologique basée sur leur présentation clinique :²⁴⁻²⁶

- Marche antalgique ;
- Marche parétique / hypotonique ;
- Marche spastique ;
- Marche vestibulaire ;
- Ataxie sensorielle ;
- Ataxie cérébelleuse ;
- Marche dyskinétique ;
- Marche rigido-hypokinétique ;
- Marche précautionneuse ;
- Troubles de la marche de « haut niveau » (*higher level gait disorder*).

Cependant, comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, les troubles de la marche du sujet âgé ont le plus souvent une origine complexe et multifactorielle, impliquant de nombreux organes et systèmes.²⁷

La fonction locomotrice du sujet âgé est ainsi un phénomène complexe pouvant être altéré par de multiples processus pathologiques ou liés au vieillissement normal. La principale

hypothèse de travail qui guidera nos travaux dans cette thèse consistera à nous intéresser plus particulièrement à l'implication du vieillissement cérébral dans le déclin des fonctions motrices, notamment sous l'influence des facteurs de risque cardiovasculaire et de leurs conséquences sur le cerveau.

1.5.La vitesse de marche

Dans notre travail, nous avons utilisé la mesure de la vitesse de marche comme marqueur global de la fonction locomotrice du sujet âgé. La vitesse de marche apparaît en effet comme étant une mesure simple et pratique reflétant l'ensemble de la marche et plus généralement la fonction motrice.²⁸ Des travaux ont montré que la mesure de la vitesse de marche apporte des renseignements similaires à ceux qu'apporteraient des échelles motrices plus complexes, plus coûteuses en temps et moins reproductibles.²⁹ Récemment, il a été montré que la mesure de la vitesse de marche apporte des informations similaires au « Timed up and go test ».³⁰ La mesure de la vitesse de marche a ainsi été proposée comme un élément important dans l'évaluation clinique globale du sujet âgé,³¹⁻³³ certains auteurs allant jusqu'à présenter la vitesse de marche comme un "signe vital", au même titre que la pression artérielle ou la fréquence cardiaque.^{33,34} Nous avons donc choisi de mesurer la vitesse de marche qui apparaît comme un marqueur simple à mesurer avec une reproductibilité satisfaisante, dont la consigne de passation est aisément comprise par les participants, dont l'exécution est rapide en quelques secondes, ayant une utilité clinique, et permettant d'apporter une information globale sur la fonction locomotrice du sujet âgé.

Deux grands types d'études se sont intéressés à la vitesse de marche : les études sur le vieillissement (études plutôt gériatriques) et les études de pathologies neurologiques spécifiques. Ces études présentent une grande variabilité méthodologique et il n'y a actuellement pas de consensus sur la procédure optimale concernant le protocole à utiliser pour

la mesure de la vitesse de marche.²⁸ Deux types de mesure de vitesse de marche sont utilisés : (1) la vitesse usuelle ou confortable, (2) la vitesse accélérée ou maximale, selon la consigne qui est donnée au participant, par exemple et respectivement « Marchez le plus normalement possible, de votre pas habituel », ou « Marchez le plus vite possible sans courir ». Par ailleurs, deux types de protocoles s'opposent : les protocoles statiques et les protocoles dynamiques. Dans le cas des protocoles statiques, le sujet commence à marcher alors qu'il est à l'arrêt et le chronomètre est déclenché au moment où est donnée l'instruction du départ. Dans le protocole dynamique, la mesure est déclenchée « sujet lancé », en général après qu'il ait marché entre 2 à 5 mètres. La distance que le participant doit effectuer varie aussi d'une étude à l'autre, pouvant aller entre 2 et 30 mètres. Dans une revue de la littérature datant de 2008, les auteurs présentaient les caractéristiques de 46 études comportant une mesure de la vitesse de marche (Tableau 1).²⁸ Cette revue montre l'hétérogénéité des protocoles qui ont été utilisés pour ces études sur la vitesse de marche, tant au niveau de la cadence de la marche (normale ou accélérée), que du départ statique ou dynamique ou bien sur la distance utilisée.

L'hétérogénéité des procédures utilisées pose des problèmes de comparaison inter-études, notamment pour les méta-analyses sur la vitesse de marche. Dans une méta-analyse récente, publiée dans le JAMA en janvier 2011, des formules de standardisation ont ainsi dû être utilisées pour rendre comparables des mesures de vitesse de marche effectuées sur des distances différentes, variant entre 8 pieds (2.4 m) et 6 mètres selon les études.³⁵

Tableau 1. Hétérogénéité des protocoles de mesure de vitesse de marche²⁸

Caractéristiques du protocole	Nombre d'études gériatriques	Nombre d'études neurologiques
Vitesse de marche		
Usuelle	15	23
Maximale	7	11
Protocole		
Statique	13	11
Dynamique	9	23
Distances en mètres		
2	2	—
3	2	—
4	4	—
5	—	6
6	10	4
8	—	4
10	4	17
15	—	2
30	—	1
Total	22	34

La reproductibilité de la mesure de la vitesse de marche a été étudiée dans différentes études :

- Mesure de la reproductibilité de la vitesse de marche sur 6 mètres chez des patients ayant pour antécédent une fracture de hanche, à l'allure usuelle et rapide : les coefficients de corrélation intraclasse étaient respectivement de 0.97 et 0.94.³⁶
- Mesure de la reproductibilité de la vitesse de marche sur 10 mètres chez des patients ayant pour antécédent un traumatisme crânien, à l'allure usuelle et rapide : les coefficients de corrélation intraclasse étaient respectivement de 0.96 et 0.95.³⁷

La reproductibilité a aussi été étudiée en population générale, comme dans la Cardiovascular Health Study (âge ≥ 65 ans) où le coefficient de corrélation intraclasse était égal

à 0.95.³⁸ Ces différentes études montrent une très bonne reproductibilité de la mesure de la vitesse de marche.

Certaines études utilisent des tapis de marche reliés à un ordinateur (exemple GaitMat II³⁹) permettant l'acquisition en plus de la vitesse de marche de multiples autres paramètres spatio-temporels caractérisant la marche, comme la longueur du pas ou l'écart entre les pieds.⁴⁰

D'autres études se sont intéressées à la mesure de la vitesse de marche sur des distances beaucoup plus longues, comme la marche pendant 6 minutes.⁴¹ Ces études ont plutôt une problématique cardiovasculaire car ces épreuves s'apparentent à des épreuves d'endurance à l'effort plutôt qu'à une évaluation de la fonction locomotrice proprement dite.

1.6. Facteurs de risque vasculaire et performances motrices

Des travaux antérieurs ont montré que les performances motrices pouvaient être influencées par des facteurs de risque vasculaire. Ainsi dans le cadre de l'étude des 3 Cités, une vitesse de marche plus basse à l'inclusion était associée à une augmentation de l'épaisseur intima-média carotidienne mesurée en échographie, qui est considérée comme un marqueur global de l'athérome et du risque cérébrovasculaire.⁴² Une vitesse de marche plus basse était aussi associée à une concentration sérique plus élevée en homocystéine,⁴³ qui est un facteur biologique de risque vasculaire. Nous pouvons aussi citer d'autres travaux qui montrent que le diabète est associé à de moins bonnes performances motrices chez le sujet âgé.⁴⁴⁻⁴⁶ A l'inverse, le HDL cholestérol, considéré comme vasculo-protecteur, a été associé à une vitesse de marche plus élevée et à de meilleures performances motrices.⁴⁷ Plusieurs études ont montré une association entre de moins bonnes performances motrices et des anomalies IRM de la substance blanche (hypersignaux de la substance blanche ou HSB),⁴⁸⁻⁵⁴ qui traduisent un trouble de la microcirculation cérébrale.⁵⁵ Une vitesse de marche basse a aussi été associée à une moins bonne vasoréactivité cérébrale mesurée en doppler transcrânien.⁵⁶

Ces résultats nous ont conduits à approfondir l'étude de la relation entre les performances motrices et les facteurs de risque vasculaire parmi les participants à l'étude des 3C à Dijon.

1.7.Objectifs

Comme nous l'avons vu précédemment, la marche du sujet âgé peut être influencée par de nombreux facteurs, qu'ils soient d'origine neurologique ou autre. Le travail qui fait l'objet de cette thèse s'attache à étudier plus particulièrement l'influence des facteurs de risque cardiovasculaire sur le déclin des performances motrices chez le sujet âgé, notamment du fait du vieillissement cérébrovasculaire.

L'influence des facteurs de risque vasculaire et du vieillissement a été abordée selon trois principaux aspects, qui seront étudiés et détaillés séparément dans les prochains chapitres :

- L'étude transversale et longitudinale de la relation entre l'hypertension artérielle et les performances motrices.
- L'étude de la vitesse de marche comme marqueur de risque vasculaire global, à travers l'analyse de la relation entre la vitesse de marche et la mortalité toute cause et selon la cause principale du décès, avec un intérêt plus particulier pour les décès d'origine vasculaire.
- L'étude de la relation entre une conséquence du vieillissement cérébral, l'atrophie de la substance grise cérébrale quantifiable en IRM, et son impact sur les performances motrices.

La Figure 3 illustre schématiquement nos hypothèses de travail et les différents objectifs associés ; les flèches correspondent à des relations causales hypothétiques et nous n'excluons pas que certaines de ces relations puissent être bidirectionnelles.

Dans un premier temps, nous décrirons les méthodes mises en œuvre dans Dijon-3C. Le chapitre suivant sera consacré à la description et au suivi de la cohorte Dijon-3C. Dans les trois chapitres suivants, chacun des trois aspects de notre travail sera décrit en détail.

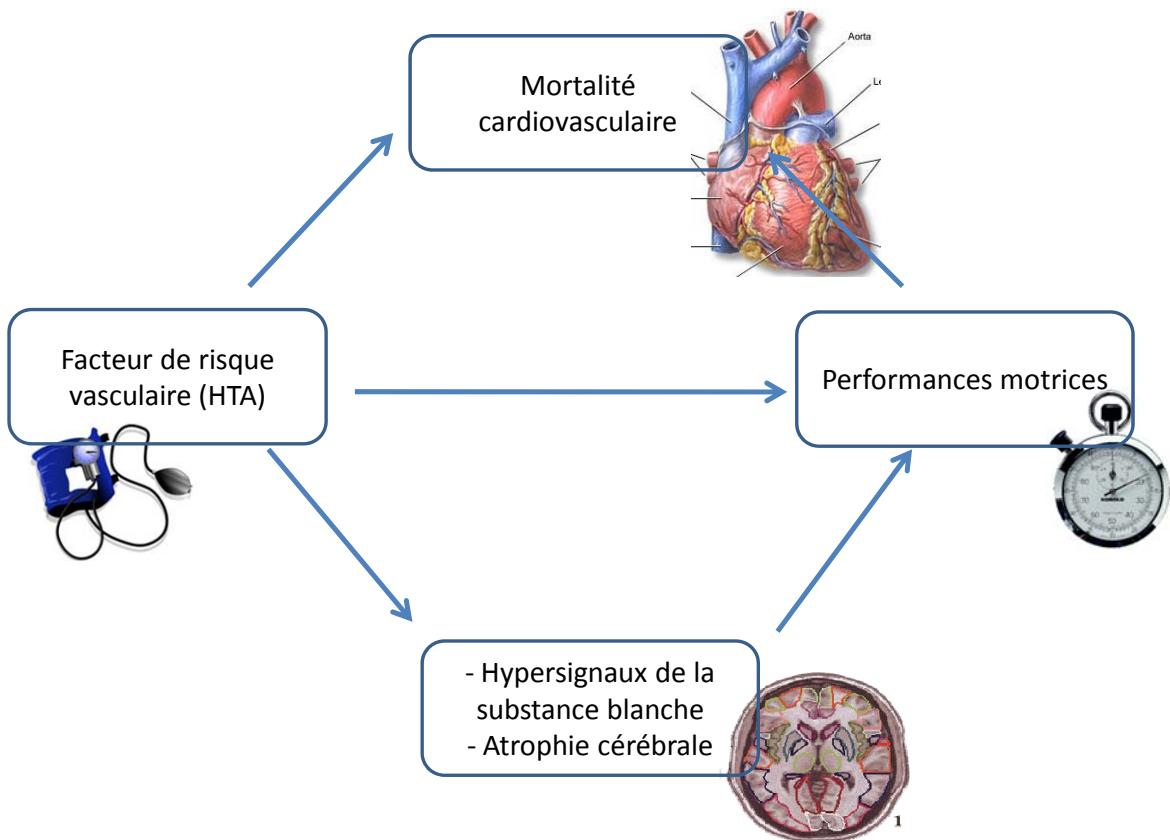


Figure 3. Hypothèses de travail et principaux objectifs

MATÉRIELS ET MÉTHODES

2. Matériels et méthodes

2.1.L'étude des 3 Cités

2.1.1. Contexte de la mise en place de l'étude des 3 Cités en France

Les études de cohorte en population générale avec un dépistage systématique des cas incidents de démence et un suivi longitudinal des performances cognitives représentent la méthode la plus appropriée pour étudier les facteurs de risque de la démence et du déclin cognitif chez le sujet âgé. En France, les études Paquid et EVA ont été les premières études de ce type,⁵⁷ tandis qu'à l'étranger plusieurs autres études comme l'étude de Framingham, la Baltimore Longitudinal Study of Aging et la Cardiovascular Health Study aux Etats-Unis ou le projet Kungholmen en Suède, se sont intéressées à ces questions. L'étude Paquid (Personnes Âgées QUID) a débuté en 1988 et a permis de suivre 3777 participants vivant dans 75 communes de Gironde et de Dordogne. De plus, 357 personnes institutionnalisées, sélectionnées à partir d'un échantillon d'établissements de ces deux départements, ont été incluses dans l'étude.⁵⁸ L'étude EVA (Épidémiologie du vieillissement artériel) a elle débuté en 1991, et a enrôlé 1389 participants âgés de 60 à 70 ans inscrites sur les listes électorales de la ville de Nantes. La cohorte EVA a été suivie jusqu'en 2001. L'expérience de ces deux études et la collaboration entre les différentes équipes impliquées dans ces projets ont abouti en 1999 à la mise en place de l'étude des 3 Cités.⁴

2.1.2. Objectifs

L'étude des 3 Cités est une étude de cohorte se déroulant dans trois villes françaises (Bordeaux, Dijon et Montpellier) dont le but est d'estimer le risque de démence et d'altération cognitive attribuable aux facteurs de risque vasculaire.⁴ A Dijon, une sous-étude spécifique portant sur les performances motrices et leurs relations avec les facteurs de risque vasculaire a

été mise en place. Les travaux effectués dans le cadre de cette thèse reposent donc sur les données de la cohorte Dijonnaise de 3C.

2.1.3. Population

La cohorte 3C est constituée de 9809 personnes âgées de 65 ans et plus, recrutées à partir des listes électorales de la communauté urbaine de Bordeaux, de la ville de Dijon et du district de Montpellier (regroupant Montpellier et 11 communes voisines). Le recrutement des participants s'est déroulé entre 1999 et 2001. La taille de la cohorte a été calculée pour que le nombre d'événements cognitifs (démence) ou cérébrovasculaires (accidents vasculaires cérébraux, AVC) attendus en quatre ans donne une puissance suffisante pour détecter des augmentations de risque modérées. Comme les analyses présentées dans cette thèse ont été effectuées uniquement à partir des données collectées dans le centre de Dijon ; nous détaillerons les étapes de recrutement pour cette ville mais le principe général est le même pour Bordeaux et Montpellier. Les critères d'inclusion dans l'étude ont été les suivants :

- vivre à Dijon intra-muros (quel que soit le quartier) et être inscrit sur les listes électorales,
- avoir 65 ans ou plus en 1999 (année de début de l'inclusion),
- ne pas être institutionnalisé.

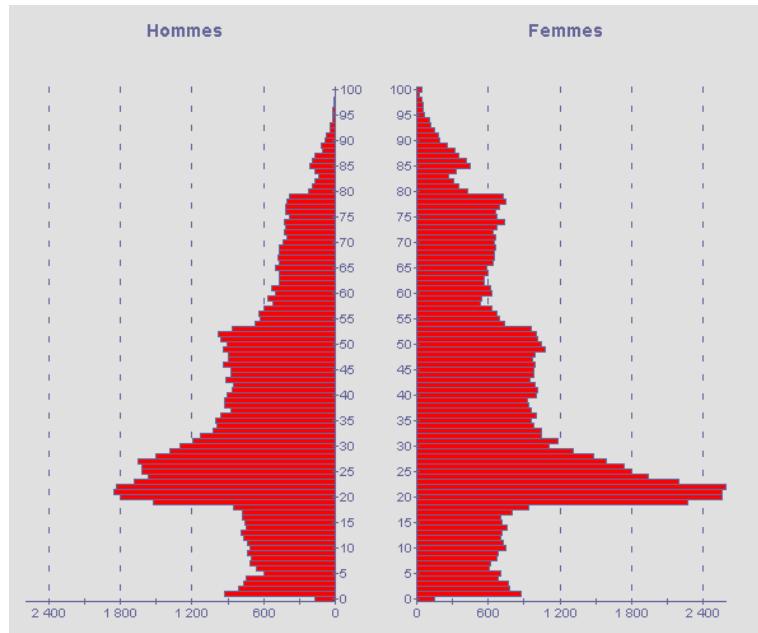


Figure 4. Pyramide des âges à Dijon, recensement de 1999, données INSEE⁵⁹

Au recensement de 1999, la ville de Dijon comportait 153813 habitants dont environ 15% étaient âgés de 65 ans ou plus (Figure 4). La taille de la cohorte Dijonnaise fut fixée à 5000 personnes. Une lettre a été adressée à chaque sujet éligible l’invitant à participer à l’étude. En cas de non réponse, les sujets étaient contactés par téléphone; 24% des personnes éligibles n’ont pas pu être contactées. Parmi les personnes contactées, le taux de participation a été de 37%.

Entre mars 1999 et mars 2001 (examen d’inclusion ou T0), 4931 sujets, âgés de 65 ans ou plus, ont été inclus dans la cohorte Dijonnaise. Les participants de Dijon-3C ont été suivis pendant six ans avec des examens tous les deux ans (S1, S2, S3 ; S3 ayant consisté en la passation d’un auto-questionnaire envoyé au domicile). A titre indicatif, 2104 sujets ont été inclus à Bordeaux et 2259 à Montpellier.

Le protocole de l’étude a été soumis au CCPPRB de l’hôpital du Kremlin Bicêtre, son promoteur était l’INSERM et l’investigateur principal Mme le Docteur Annick Alpérovitch.

Chaque personne devait signer un formulaire de consentement et était libre de refuser une partie spécifique de l'examen d'étude (par exemple, l'IRM ou les prélèvements biologiques).

2.2.Etude COVADIS.

Après avoir été suivis pendant six ans (étude 3C), les participants de la cohorte de Dijon ont fait l'objet d'un examen de suivi supplémentaire à deux ans d'intervalle (S4) dans le cadre de l'étude COVADIS, soit 8 ans après leur inclusion.

2.3.Recueil des données

Après un entretien à domicile avec un psychologue pour la passation d'un questionnaire, les sujets âgés de 85 ans et moins se rendaient au centre d'examen (sauf à S3). A chaque examen de suivi, un questionnaire standardisé permettait de collecter des informations notamment sur les caractéristiques sociodémographiques, le niveau d'éducation, les revenus mensuels, la consommation d'alcool et de tabac. De plus, à l'inclusion et aux différentes étapes du suivi :

- des tests neuropsychologiques ont été réalisés pour évaluer les performances cognitives des sujets. Ces tests avaient été choisis parce qu'ils étaient adaptés à la tranche d'âge étudiée. Une batterie de 6 tests permettant l'étude des fonctions suivantes : fonctionnement cognitif global (MMSE), mémoire visuelle (Benton Visual Retention Test), vitesse psychomotrice et fonction exécutive (Trail Making Test A et B), fluence verbale (Set Test d'Isaacs), mémoire verbale épisodique (test des 5 mots avec rappel différé), mémoire à court terme (Digit Span Test) ;
- les antécédents médicaux ont été recueillis : hypertension artérielle traitée, hypercholestérolémie traitée, diabète, infarctus du myocarde, angioplastie, pontage, fracture

du col du fémur dans les deux ans, artérite des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral, maladie de Parkinson traitée ;

- la symptomatologie dépressive a été évaluée (Center for Epidemiologic Studies-Depression, CES-D)⁶⁰ ainsi que l'anxiété (échelle de Spielberger). L'échelle CESD-D a été validée en population française et un score ≥ 17 pour les hommes et ≥ 23 pour les femmes est associé à un risque élevé de dépression⁶¹ ;
- les traitements médicamenteux au cours du dernier mois ont été recueillis ;
- les incapacités et la dépendance fonctionnelle ont été évaluées à l'aide de l'échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne de Lawton (IADL),⁶² des activités de base de la vie quotidienne de Katz (ADL)⁶³ et l'échelle de Rosow et Breslau⁶⁴ ;
- la pression artérielle systolique et diastolique a été mesurée à l'aide d'un tensiomètre électronique validé (OMRON M4) ;
- des mesures anthropométriques ont été réalisées : poids, taille, tour de taille, circonférence du mollet ;
- du sang a été prélevé pour doser différents paramètres biologiques (glycémie, cholestérol total, HDL et LDL cholestérol, triglycérides, créatinine, homocystéine) et constituer une banque de sang (sérum, plasma et ADN) (T0) ;
- une imagerie ultrasonique a exploré les artères carotides pour mesurer l'épaisseur de la paroi artérielle (épaisseur intima-média) et détecter la présence de plaques d'athérome. Cet examen était proposé aux individus âgés de 85 ans (T0) ;
- une IRM cérébrale a été réalisée chez les sujets âgés de 80 ans ou moins (T0, S2) ;
- la vitesse de marche a été mesurée chez les sujets de 85 ans ou moins qui s'étaient rendus au centre d'examen à l'inclusion (T0), à S2 (uniquement chez les personnes ayant eu une IRM cérébrale à l'inclusion) et à S4 (cf paragraphe 2.5).

2.4.Détection des évènements

A l'inclusion et à chaque suivi, les cas prévalents et/ou incidents respectivement ont été identifiés pour trois évènements :

- à l'inclusion et à chaque suivi, la démence a été dépistée à l'aide du MMSE et du Set Test d'Isaacs en fonction de seuils dépendants du niveau d'études. Ces seuils avaient précédemment été validés dans l'étude Personnes Agées QUID Study (PAQUID).⁶⁵ Les sujets dépistés positifs (ayant un score inférieur au seuil prédéterminé) étaient alors examinés par un médecin, pour confirmer ou non le diagnostic et, le cas échéant, décrire les caractéristiques cliniques. Le diagnostic et la classification de la démence étaient faits selon les critères du DSM-IV.⁶⁶ Les dossiers de ces sujets étaient ensuite discutés et validés par un comité indépendant d'experts dans le domaine ;
- à l'inclusion et à chaque suivi, des informations complémentaires ont été obtenues pour les personnes ayant déclaré un antécédent d'AVC : date, symptômes, séquelles, échelle de Rankin. Le diagnostic et la classification des AVC étaient ensuite validés par un panel d'experts neurologues.
- au cours du suivi, des informations sur le statut vital de l'ensemble des sujets de la cohorte étaient collectées et une recherche des causes de décès auprès du médecin traitant et des hôpitaux était réalisée.

2.5.Mesure de la vitesse de marche

La vitesse de marche a été mesurée chez les sujets âgés de 85 ans ou moins qui ont accepté de se rendre au centre d'examen à l'inclusion (T0), à S2 (uniquement chez les personnes qui avaient eu une IRM cérébrale à l'inclusion) et à S4.

Un dispositif constitué de cellules photoélectriques connectées à un chronomètre a été installé dans le centre d'examen. Les participants devaient marcher dans un couloir à leur rythme habituel (vitesse de marche normale - VMN -, « *usual walking speed* ») puis le plus vite possible mais sans courir (vitesse de marche accélérée - VMA -, « *maximum walking speed* ») (Figure 5). Avant de réaliser la mesure, deux essais étaient autorisés afin de s'assurer de la bonne compréhension de la consigne. Les cellules étaient installées de part et d'autre du couloir et au passage des participants devant la première cellule photoélectrique, un chronomètre se déclenchaît puis s'arrêtait lorsque les participants repassaient devant la deuxième cellule photoélectrique située six mètres plus loin. Les participants continuaient à marcher au-delà de la ligne d'arrivée ; de cette manière, la mesure du temps pour parcourir six mètres n'incluait ni le temps nécessaire au démarrage (phase d'accélération), qui se faisait environ deux mètres avant le déclenchement du chronomètre, ni le temps de décélération (Figure 6). A partir du temps en secondes mesuré par le chronomètre, nous avons calculé les vitesses de marche normale et accélérée comme le rapport entre la distance (en mètres) et le temps (en secondes).

Nous présentons les résultats relatifs à la vitesse de marche en utilisant principalement la vitesse de marche accélérée car : a) c'est une mesure qui a plus de variabilité interindividuelle que la vitesse de marche usuelle ; b) la reproductibilité de la mesure était supérieure à celle de la vitesse de marche usuelle (cf. paragraphe 2.6); c) la marche accélérée nécessite un effort plus important que la marche usuelle et peut permettre de mieux discriminer les sujets en termes de fonction et forme physique ; d) toutes les analyses ont été faites en considérant aussi bien la vitesse de marche usuelle que la vitesse de marche accélérée : les relations allaient toujours dans le même sens, mais elles étaient généralement plus fortes pour la vitesse de marche accélérée.



Figure 5. Mesure de la vitesse de marche chez un participant de 3C-Dijon

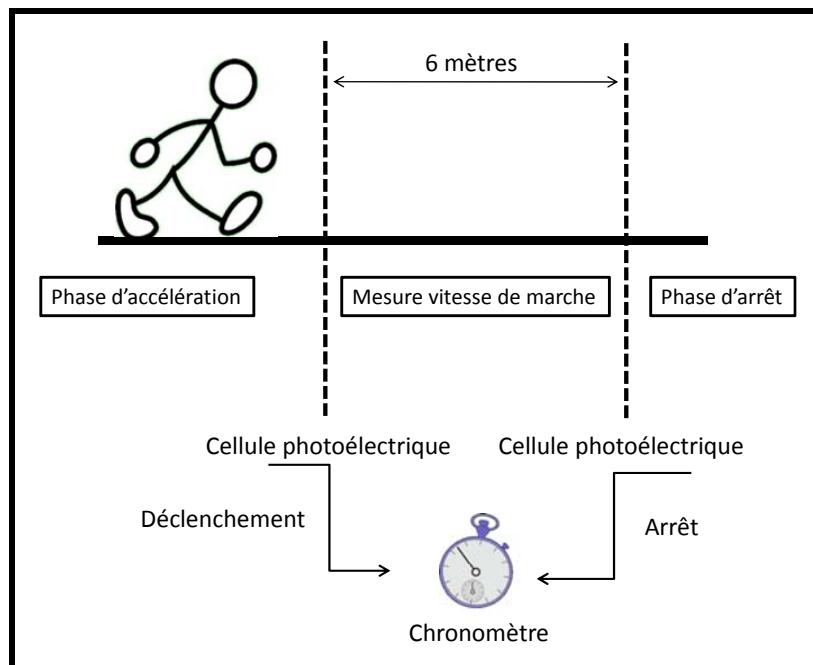


Figure 6. Déroulement de la mesure de la vitesse de marche

2.6. Reproductibilité de la mesure de la vitesse de marche

Pour étudier la reproductibilité de la mesure de la vitesse de marche, nous avons effectué une étude test-retest chez 51 participants consécutifs. La mesure de marche était mesurée deux fois de suite, à 5 minutes d'intervalle, afin de ne pas avoir à faire venir au centre deux fois les participants (résultats des mesures : Figure 7 et Figure 8).

Nous avons calculé les coefficients de corrélation intra-classe (ICC) au moyen de la macro %INTRACC (SAS v9.2).⁶⁷ L'ICC (ES) pour la vitesse de marche usuelle était de 0.84 (0.02). L'ICC (ES) pour la vitesse de marche accélérée était de 0.92 (0.02). Le coefficient de corrélation intra-classe pour la vitesse de marche accélérée était donc légèrement supérieur à celui de la vitesse de marche usuelle.

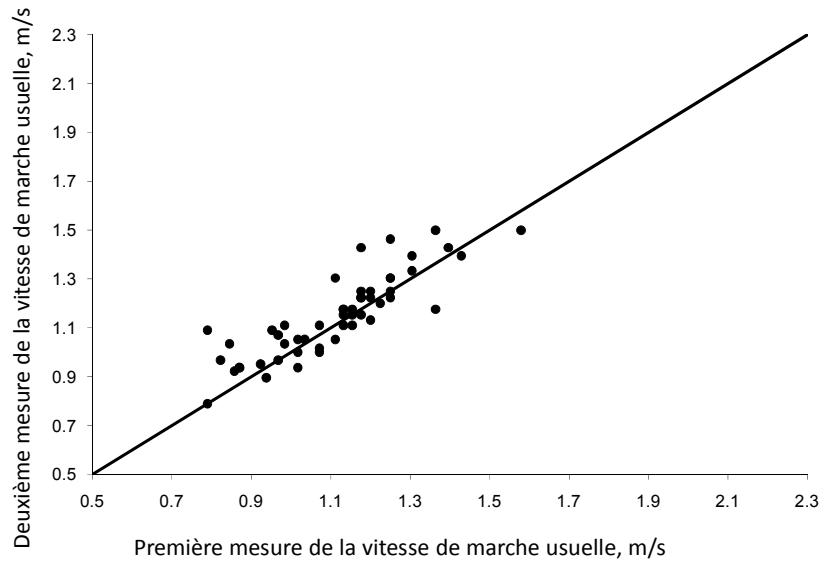


Figure 7. Etude test-retest pour la vitesse de marche usuelle

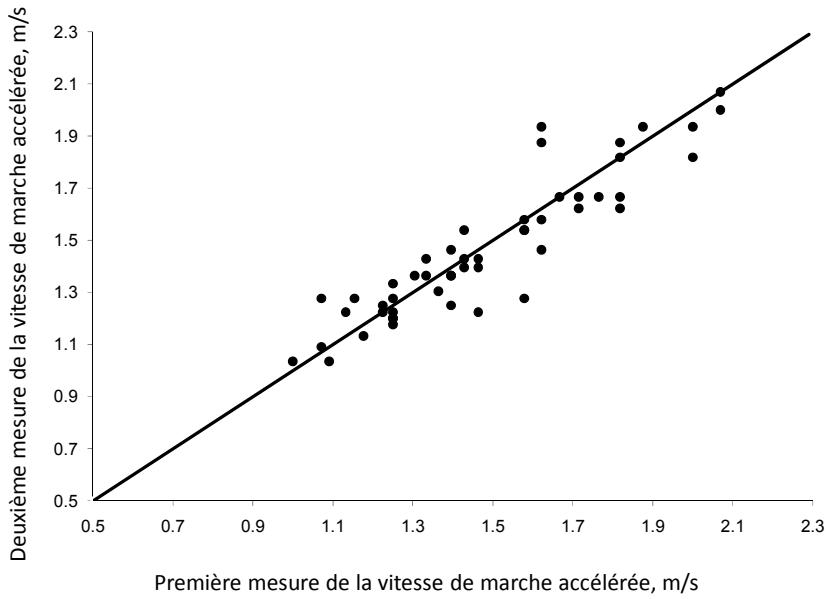


Figure 8. Etude test-retest pour la vitesse de marche accélérée

Pour approfondir l'étude de la reproductibilité de la mesure de la vitesse de marche accélérée, nous avons utilisé la méthode décrite par Bland et Altman.^{68,69} La différence moyenne entre la vitesse de marche initiale et la vitesse de marche répétée était de 0.015 (0.11) m/s, et ne différait pas significativement de 0 ($p = 0.34$). La différence entre les deux vitesses avait une distribution ne s'écartant pas significativement de la distribution normale. Il n'y avait pas de relation entre la moyenne des vitesses et leur différence (p de régression linéaire = 0.57), ce qui suggère que l'erreur de mesure n'est pas dépendante de la valeur moyenne de la vitesse de marche. La Figure 9 présente le diagramme de Bland et Altman, avec en abscisse la moyenne des deux mesures de la vitesse de marche accélérée et en ordonnée la différence entre ces deux mesures : 95% des différences entre les deux vitesses étaient comprises entre -0.20 et 0.23 m/s, et le coefficient de reproductibilité était de 0.22 m/s. La déviation standard intra-individuelle pour la vitesse de marche était de 7.8%. La vitesse de marche présente donc un certain degré d'erreur de mesure, mais ces analyses suggèrent une reproductibilité raisonnable de cette mesure.

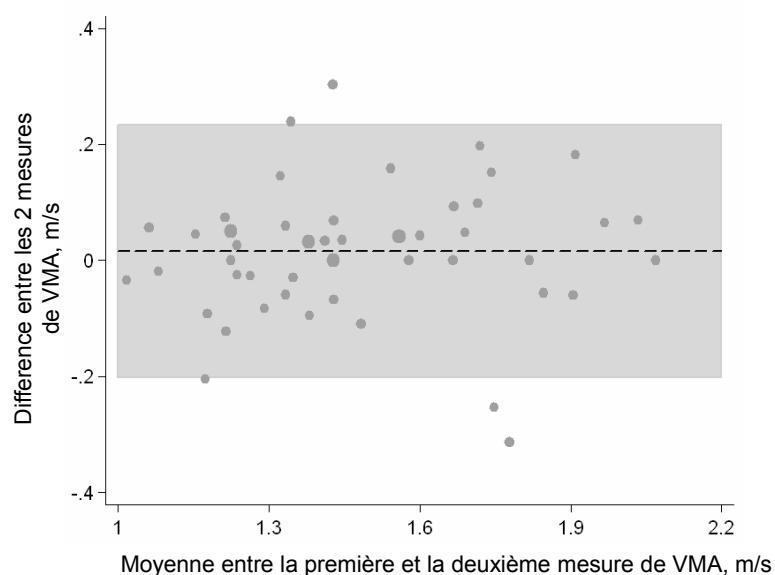


Figure 9. Reproductibilité de la mesure de la vitesse de marche accélérée : graphique de Bland et Altman

2.7.IRM cérébrale

2.7.1. Acquisition des images

A l'inclusion, une IRM cérébrale a été proposée à tous les participants de 80 ans et moins qui pouvaient se rendre dans le service de radiologie du CHU de Dijon. Les critères d'exclusion étaient la présence de contre-indications à l'IRM : port d'un pacemaker ou de certaines valves cardiaques, clips vasculaires ferromagnétiques, corps étranger métallique intraoculaire, claustrophobie, obésité majeure, insuffisance respiratoire sévère. La réalisation des IRM a eu lieu entre juin 1999 et septembre 2000 dans l'ordre d'inclusion des participants ; 2285 sujets (82%) ont accepté l'examen mais seules 1924 IRM ont été effectuées pour des raisons financières. Un petit nombre d'examens ($n=123$) n'étaient pas interprétables en raison de problèmes techniques liés à l'acquisition des images (principalement des artéfacts liés à des mouvements de la tête) et le nombre d'IRM finalement disponibles était de 1801.

Ces IRM ont été acquises selon un protocole standardisé sur un appareil Siemens 1.5 Tesla (Siemens, Erlangen) et trois types d'images ont été obtenus :

- Des séquences en T1-3D haute résolution avec inversion-récupération (temps de répétition [TR] = 97 millisecondes; temps d'écho [TE] = 4 millisecondes; temps d'inversion = 600 millisecondes; acquisition coronale). Les coupes étaient millimétriques. La matrice d'acquisition 3D mesurait $256 \times 192 \times 256 \text{ mm}^3$, avec une taille de voxel égale à $1.0 \times 0.98 \times 0.98 \text{ mm}^3$.
- Des séquences 2D pondérées en T2 et en densité de proton (PD) (TR=4400ms; TE1=16ms; TE2=98 ms ; acquisition de 35 coupes axiales de 3.5 mm d'épaisseur séparées de 0.5 mm entre les coupes, avec une matrice de taille $256 \times 256 \text{ mm}^2$ et un pixel de $0.98 \times 0.98 \text{ mm}^2$).

Ce protocole a été établi de manière à diminuer au maximum le temps d'acquisition. L'ensemble du cerveau, incluant le tronc cérébral et le cervelet, était inclus dans le champ d'acquisition.

2.7.2. Quantification des hypersignaux de la substance blanche (HSB)

Les images ont été analysées automatiquement et les HSB ont été détectés grâce à un logiciel développé et validé par le Groupe d’Imagerie Neurofonctionnelle de Caen (équipe CEA, CNRS, université de Caen).⁷⁰ Ce logiciel, après un prétraitement de l’image (édition du cerveau, recalage et correction des inhomogénéités), détecte les anomalies de la substance blanche au cours des étapes suivantes :

- Segmentation de l’IRM en trois compartiments : liquide céphalo-rachidien (LCR), substance grise (SG) incluant les noyaux gris centraux, substance blanche (SB) ;
- Création d’un masque de substance blanche, en pondération T2 ;
- Segmentation du masque de substance blanche en deux classes : SB et hypersignaux de la substance blanche (HSB) ;
- Détection des faux positifs.

Les HSB sont donc détectés à partir du masque de substance blanche déterminé par le logiciel. A l’issue de la détection, le logiciel fournit les coordonnées spatiales, la surface, et l’intensité de chaque HSB. Lorsque sa distance aux ventricules est inférieure ou égale à 10 mm, un HSB est considéré comme périventriculaire ; il est considéré comme étant profond dans le cas contraire. Un volume global d’HSB, de même que des volumes d’HSB périventriculaires et profonds, ont été calculés pour chaque sujet.

2.7.3. Quantification des volumes de substance grise régionaux

Pour chaque sujet, les images IRM pondérées en T1 et T2 ont été alignées et analysées au moyen du logiciel SPM99.⁷¹ Cet outil intègre des modules de recalage, de normalisation spatiale non linéaire, et d'édition et de segmentation des images IRM.⁷² La normalisation des

IRM des sujets dans un espace commun permet qu'à un même voxel corresponde une même localisation. Une étape supplémentaire, dite de modulation, consiste à ajuster l'intensité de chaque voxel par la quantité de déformation appliquée lors de la normalisation, afin de conserver le volume original des structures cérébrales. L'approche de Voxel-Based Morphometry⁷³ permet d'obtenir les cartes de probabilités des trois compartiments cérébraux : la substance grise (SG), la substance blanche (SB) et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Dans le cadre de l'étude 3C, la méthode a été optimisée afin de prendre en compte les caractéristiques structurelles propres aux cerveaux des sujets âgés. Les volumes globaux des trois tissus sont définis comme l'intégrale des probabilités dans les cartes correspondantes. Le volume total intracrânien (VTI) correspond à la somme des volumes de SG, SB et LCR.

Les limites anatomiques des régions cérébrales d'intérêt de la SG sont issues d'un modèle de parcellisation neuroanatomique macroscopique.⁷⁴ Pour la faire correspondre à l'anatomie cérébrale des sujets âgés de l'étude 3C, la carte parcellisée a été déformée sur le gabarit de SG (image moyenne de l'échantillon 3C) par une normalisation non-linéaire (7 x 8 x 7 fonctions, 12 itérations, régularisation moyenne). L'application de cette nouvelle carte parcellisée à la carte de probabilités de SG de chaque sujet a permis d'estimer les différents volumes locaux de substance grise, corticaux et sous-corticaux.

2.7.4. Evaluation des infarctus lacunaires

La présence d'infarctus cérébraux silencieux a été évaluée visuellement par une neurologue (Dr Yi-Cheng Zhu) en utilisant une grille d'évaluation standardisée. Les infarctus cérébraux ont été définis comme des lésions focales de 3 à 15 mm de diamètre, hyperintenses sur la séquence T2 et hypointenses sur la séquence T1, avec une intensité similaire à celle du liquide céphalorachidien.

2.8. Méthodes statistiques

Dans ce paragraphe nous allons décrire brièvement les méthodes statistiques qui ont été utilisées dans nos analyses. Nous détaillerons ensuite dans chacun des chapitres les techniques statistiques et les étapes d'analyse plus précisément employées pour chaque question.

Les participants présentant une pathologie médicale ayant un retentissement important sur leurs performances motrices ont été exclus des analyses : démence, maladie de Parkinson, fracture récente du col du fémur, AVC invalidant.

La population d'étude a été décrite à l'aide de statistiques descriptives : moyennes et déviations standards pour les variables continues et les effectifs accompagnés des pourcentages correspondants pour les variables en classes. La population d'étude est présentée de manière globale, ainsi qu'en groupes définis d'après les performances motrices et les différentes variables d'intérêt (par exemple, hypertendu / non hypertendu, statut vital au cours du suivi). Les pourcentages et les moyennes ont été comparés entre les différents groupes à l'aide des tests univariés habituels (respectivement Chi-deux et test de Student).

La relation entre les performances motrices et les variables d'intérêt a été étudiée tout d'abord de manière univariée ; des analyses multivariées ont ensuite été réalisées à l'aide de modèles de régression linéaire ou logistique avec des modèles d'ajustement de complexité croissante.

2.8.1. Analyses transversales

Les analyses transversales ont porté sur les données recueillies à l'inclusion de 3C-Dijon (T0) entre 1999 et 2001. La vitesse de marche a généralement été considérée comme une variable continue et utilisée comme variable dépendante dans des modèles de régression linéaire.

2.8.2. Analyses longitudinales

Au cours du suivi, nous nous sommes intéressés à l'évolution de la vitesse de marche. Elle a été évaluée à l'inclusion, au deuxième suivi (uniquement chez les sujets ayant passé une IRM à l'inclusion) et au quatrième suivi. Nous avons exclu des analyses les participants ayant développé au cours du suivi une pathologie incidente ayant un fort retentissement sur leurs performances motrices : démence, maladie de Parkinson, fracture récente du col du fémur, AVC invalidant.

Nous avons défini la variation annuelle de la vitesse de marche comme la différence entre la vitesse à l'inclusion et la vitesse au deuxième ou au quatrième suivi divisée par le délai entre les mesures. Les sujets ont présenté un faible déclin moteur entre l'inclusion et le deuxième suivi ; en effet, la vitesse de marche accélérée a diminué de 8 cm/s en moyenne sur cette période. Ce faible déclin est lié au fait que la vitesse de marche au deuxième suivi a uniquement été mesurée parmi les sujets les mieux portants et autonomes à l'inclusion (sujets les plus jeunes ayant accepté l'IRM) ; de plus, la période de suivi était probablement trop courte pour pouvoir mettre en évidence une diminution des performances motrices. En conséquence, les analyses portant sur la relation entre la volumétrie cérébrale IRM et la vitesse de marche ont été uniquement réalisées de manière transversale, car la population ayant bénéficié d'une IRM à l'inclusion a peu décliné pour la vitesse de marche au cours du suivi.

Les analyses longitudinales que nous présentons dans cette thèse reposent sur la variation de la vitesse de marche, définie comme la différence entre la vitesse mesurée à l'inclusion et celle mesurée au quatrième suivi, divisée par le délai entre ces deux mesures (en moyenne 7 ans). La variation de la vitesse de marche a été considérée comme une variable continue ou catégorielle selon les analyses. Des modèles de régression linéaire et logistique ont été utilisés pour ces analyses, après ajustement sur la vitesse de marche à l'inclusion afin de prendre en compte la corrélation entre les deux mesures de vitesse. La pertinence de

l'ajustement sur la valeur initiale dans les analyses longitudinales reste une question largement débattue dans la littérature dont la réponse n'est à ce jour pas tranchée.⁷⁵ C'est pourquoi nous avons réalisé des analyses de sensibilité sans ajustement sur la valeur initiale de la vitesse de marche afin de vérifier la robustesse de nos conclusions.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS v9.1 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) et STATA v10.

RESULTATS

3. Résultats

3.1. Description de l'échantillon

3.1.1. Constitution de l'échantillon

La Figure 10 décrit les étapes de la constitution de l'échantillon pour les analyses transversales et longitudinales. Parmi les 4931 participants recrutés à l'inclusion dans le centre de Dijon, 4399 étaient âgés de 85 ans ou moins et s'étaient rendus au centre d'examen ; 136 d'entre eux avaient une ou plusieurs pathologies pouvant affecter la marche et ont été exclus de l'échantillon d'analyse (antécédent d'AVC invalidant, n=36 ; maladie de Parkinson, n=53 ; démence, n=38 ; fracture récente du col du fémur, n=12). Parmi les 4263 participants restants, 3696 (87%) ont eu une mesure de la vitesse de marche à l'inclusion.

La vitesse de marche a été mesurée à nouveau au quatrième suivi, après un délai moyen de 7.0 (DS = 0.5) années, chez les personnes âgées de 85 ans ou moins qui ont accepté de venir au centre d'examen pour leur visite de suivi. Parmi les 3696 participants ayant eu une vitesse de marche à l'inclusion, 350 sont décédés pendant le suivi, 122 ont développé une maladie retentissant sur les performances motrices et 469 avaient un âge supérieur à 85 ans au 4^e suivi (et ne sont donc pas venus au centre d'examen). Parmi les 2755 candidats à une deuxième mesure de la vitesse de marche, 595 participants n'ont pas été revus au quatrième suivi, 325 participants ont préféré être interrogés à leur domicile et 64 participants n'ont pas pu être contactés. Au total, une mesure de la vitesse de marche a été obtenue pour 1774 individus au quatrième suivi.

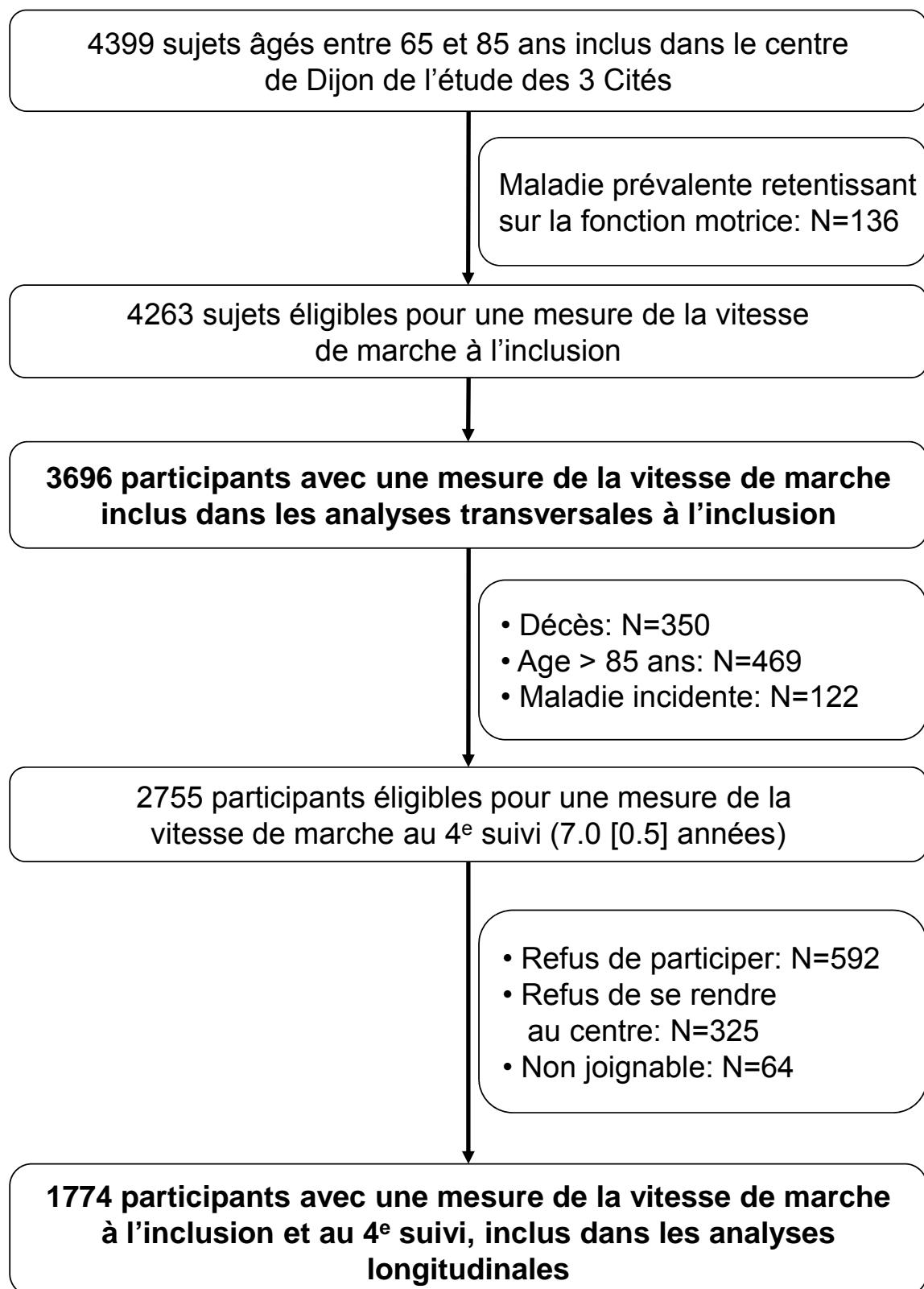


Figure 10. Etapes de la constitution de l'échantillon

3.1.2. Caractéristiques de la population à l'inclusion

Le Tableau 2 présente les caractéristiques à l'inclusion des participants inclus dans les analyses transversales (N=3696). Les sujets avaient un âge moyen de 73.4 ans, 61.7% d'entre eux étaient des femmes et 17.1% avaient un niveau d'études au moins égal au baccalauréat. En outre, ce tableau compare, parmi la population éligible, les sujets ayant eu une mesure de vitesse de marche et ceux ne l'ayant pas eu (N=567). Les sujets n'ayant pas eu à l'inclusion une mesure de la vitesse de marche étaient significativement plus âgés, plus corpulents, avaient une activité physique plus faible, un plus grand niveau de dépendance mesurée par les IADL et des performances cognitives plus basses. Leurs glycémies et leurs taux de triglycérides étaient significativement plus élevés.

Tableau 2. Comparaison des sujets en fonction de la mesure de la vitesse de marche à l'inclusion

Caractéristiques	Vitesse de marche accélérée à l'inclusion		
	Oui (N=3696)	Non (N=567)	P *
Variables socio-démographiques			
Age moyen (années)	73.4 (4.6)	74.7 (4.9)	<0.001
Sexe féminin	2281 (61.7)	342 (60.3)	0.52
Niveau d'études élevé (baccalauréat ou supérieur)	631 (17.1)	95 (16.8)	0.12
Variables anthropométriques			
Poids (kg)	67.4 (12.8)	69.7 (13.7)	<0.001
Taille (cm)	161.7 (8.8)	161.8 (8.8)	0.35
IMC moyen (kg/m ²)	25.7 (4.0)	26.6 (4.4)	<0.001
Tour de taille (cm)	87.6 (12.4)	90.0 (13.3)	<0.001
Habitudes de vie			
Buveur de vin quotidien	1892 (70.5)	285 (71.4)	0.76
Fumeur actuel	195 (5.3)	32 (5.7)	0.72
Activité physique faible	614 (17.3)	127 (24.6)	0.001
Variables d'incapacité-dépendance			
Incapacité aux IADL (Lawton)	213 (5.8)	68 (12.1)	<0.001
Antécédents médicaux et variables de santé			
Maladie coronarienne	377 (10.2)	77 (13.6)	0.07
Artérite des membres inférieurs	116 (3.2)	19 (3.4)	0.89
Hypertension †	2924 (79.1)	454 (80.1)	0.71
Diabète ‡	331 (9.2)	62 (11.2)	0.14
Hypercholestérolémie ¶	1449 (40.0)	222 (39.8)	0.99
Symptomatologie dépressive	478 (13.1)	85 (15.3)	0.23
Consommation médicamenteuse			
Psychotropes	941 (25.5)	156 (27.5)	0.76
Antihypertenseurs	1746 (47.2)	310 (54.7)	0.02
Hypolipémiants	1246 (33.7)	181 (31.9)	0.52
Aspirine	604 (16.4)	102 (18.1)	0.68
AINS pour douleurs articulaires	544 (14.9)	106 (18.9)	0.03
Dosages sanguins			
Glycémie (mmol/L)	5.2 (1.1)	5.3 (1.3)	0.03
Cholestérol total (mmol/L)	5.8 (0.9)	5.8 (1.0)	0.73
Triglycérides (mmol/L)	1.2 (0.6)	1.4 (0.7)	<0.001
Créatinine (mmol/L)	84.1 (19.3)	85.4 (23.8)	0.42
Homocystéine (mmol/L)	14.9 (5.6)	15.4 (5.0)	0.03
Tests cognitifs			
MMSE (points)	27.5 (1.9)	27.1 (1.9)	<0.001
TMT-A (secondes)	54.7 (23.8)	58.9 (23.4)	0.007
TMT-B (secondes)	106.9 (45.8)	117.5 (56.7)	<0.001
Chutes			
Au moins une chute dans l'année	620 (16.8)	108 (19.1)	0.37
Plusieurs (≥ 1) chutes dans l'année	200 (5.4)	31 (5.5)	0.88

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (déviation standard), les proportions par leurs effectifs (pourcentage).

* Les comparaisons sont ajustées sur l'âge (régression linéaire).

† Hypertension définie par la prise d'un traitement antihypertenseur ou par une tension artérielle $\geq 140/90$ mmHg.

‡ Traitement antidiabétique ou glycémie à jeûn ≥ 7.0 mmol/L.

¶ Traitement hypolipémiant ou cholestérol total ≥ 6.2 mmol/L.

3.1.3. Vitesse de marche accélérée

Le Tableau 3 présente les caractéristiques de la distribution des mesures de vitesse de marche dans notre population. La moyenne de la vitesse de marche accélérée (1.53 m/s) et sa médiane (1.50 m/s) étaient proches; un résultat similaire était observé pour la vitesse normale.

Tableau 3. Moyenne et distribution des mesures de vitesse de marche

Vitesse de marche, m/s	Moyenne (DS)	Percentiles							
		10e	20e	25e	40e	50e	60e	75e	80e
VM Accélérée	1.53 (0.31)	1.18	1.28	1.33	1.50	1.50	1.58	1.71	1.76
VM Normale	1.08 (0.21)	0.83	0.91	0.95	1.02	1.09	1.15	1.20	1.22

3.1.4. Caractéristiques des participants associées à la vitesse de marche

Le Tableau 4 présente la relation entre les caractéristiques cliniques et les tertiles de la vitesse de marche des participants à l'inclusion dans 3C Dijon.

Une vitesse de marche basse était fortement associée à un âge plus élevé, au sexe féminin, à un faible niveau d'études, à un poids plus élevé, à de moins bonnes performances cognitives et à une symptomatologie dépressive. Comme attendu, une vitesse de marche plus basse était aussi associée à une activité physique plus faible, à une fréquence plus élevée d'incapacité aux activités instrumentales de la vie quotidienne et à un antécédent de chute augmenté. Quant aux facteurs de risque vasculaire, une vitesse de marche basse était associée aux antécédents coronariens et d'artérite des membres inférieurs, aux antécédents de diabète et d'hypercholestérolémie, et à une concentration de triglycérides plus élevée. La relation entre la vitesse de marche et l'hypertension artérielle fera l'objet d'une analyse détaillée dans le chapitre suivant.

Tableau 4. Caractéristiques associées à la vitesse de marche

Caractéristiques	Tertiles de vitesse de marche, m/s			P *
	≤ 1.43 N=1332	1.43 - 1.62 N=1044	≥ 1.62 N=1320	
Variables socio-démographiques				
Age moyen (années)	74.9 (4.6)	73.4 (4.6)	71.9 (4.1)	<0.001
Sexe féminin	1081 (81.2)	681 (65.2)	519 (39.3)	<0.001
Niveau d'éducation baccalauréat ou supérieur	101 (7.6)	197 (18.9)	333 (25.2)	<0.001
Variables anthropométriques				
Poids (kg)	66.1 (13.3)	66.8 (13.0)	69.1 (12.0)	<0.001
Taille (cm)	157.9 (7.7)	161.4 (8.4)	165.8 (8.3)	<0.001
IMC moyen (kg/m ²)	26.4 (4.5)	25.5 (3.8)	25.1 (3.4)	<0.001
Tour de taille (cm)	87.9 (13.1)	86.8 (12.5)	87.8 (11.6)	<0.001
Habitudes de vie				
Consommation régulière d'alcool	984 (73.9)	818 (78.6)	1112 (84.5)	0.05
Fumeurs anciens ou actuels	365 (27.4)	390 (37.4)	672 (50.9)	0.63
Activité physique faible	298 (23.5)	154 (15.4)	162 (12.6)	<0.001
Variables d'incapacité-dépendance				
Incapacité aux IADL (Lawton)	131 (9.9)	41 (3.9)	41 (3.1)	<0.001
Antécédents médicaux et variables de santé				
Maladie coronarienne	101 (7.6)	55 (5.3)	67 (5.1)	<0.001
Artérite des membres inférieurs	50 (3.8)	29 (2.8)	37 (2.8)	0.003
Hypertension †	1109 (83.3)	813 (77.9)	1002 (75.9)	<0.001
Diabète ‡	127 (9.8)	95 (9.3)	109 (8.5)	<0.001
Hypercholestérolémie ¶	561 (42.9)	428 (41.7)	460 (35.6)	<0.001
Symptomatologie dépressive	235 (17.9)	114 (11.0)	129 (9.8)	<0.001
Consommation médicamenteuse				
Psychotropes	465 (34.9)	263 (25.2)	213 (16.1)	<0.001
Antihypertenseurs	756 (56.8)	475 (45.5)	515 (39.0)	<0.001
Hypolipémiants	469 (35.2)	367 (35.2)	410 (31.1)	0.002
Aspirine	217 (16.4)	175 (16.8)	212 (16.1)	0.03
AINS pour douleurs articulaires	280 (21.4)	125 (12.1)	139 (10.6)	<0.001
Variables biologiques				
Glycémie (mmol/L)	5.2 (1.2)	5.1 (1.1)	5.2 (1.1)	<0.001
Cholestérol total (mmol/L)	5.9 (0.9)	5.8 (0.9)	5.7 (0.9)	0.67
Triglycérides (mmol/L)	1.24 (0.55)	1.23 (0.62)	1.18 (0.56)	<0.001
Créatinine (mmol/L)	80.8 (19.2)	84.0 (19.1)	87.6 (19.1)	0.48
Tests cognitifs				
MMSE (points)	27.0 (2.0)	27.6 (1.8)	27.8 (1.7)	<0.001
TMT-A (secondes)	60.5 (23.6)	53.8 (20.2)	49.6 (25.4)	<0.001
TMT-B (secondes)	119.7 (50.1)	104.7 (42.5)	96.1 (40.7)	<0.001
Chutes				
Au moins une chute dans l'année	282 (21.2)	179 (17.2)	159 (12.1)	<0.001
Plusieurs chutes dans l'année	108 (8.1)	52 (5.0)	40 (3.0)	<0.001

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (déviation standard), les proportions par leurs effectifs (pourcentage).

* Ajustement sur l'âge et le sexe, modèles de régression linéaires dans lesquels la vitesse est considérée comme la variable dépendante, ajustés sur l'âge et le sexe.

† Hypertension définie par la prise d'un traitement antihypertenseur ou par une tension artérielle ≥ 140/90 mmHg.

‡ Traitement antidiabétique ou glycémie à jeûn ≥ 7.0 mmol/L.

¶ Traitement hypolipémiant ou cholestérol total ≥ 6.2 mmol/L.

3.1.5. Caractéristiques des participants associées à la vitesse de marche en fonction du sexe

La vitesse de marche accélérée dépend du sexe ; elle était en moyenne de 1.68 (DS=0.30) m/s chez les hommes et de 1.44 (DS=0.27) m/s chez les femmes. Le Tableau 5 et le Tableau 6 résument les caractéristiques cliniques associées à la vitesse de marche en fonction du sexe. Les mêmes caractéristiques cliniques étaient associées à la vitesse de marche dans les deux sexes. La consommation de tabac était associée à une marche plus rapide uniquement chez les femmes. La consommation d'aspirine était associée à une vitesse de marche plus basse uniquement chez les hommes. La relation entre la glycémie ou la cholestérolémie et la vitesse de marche n'était observée que chez les hommes.

Tableau 5. Caractéristiques associées à la vitesse de marche chez les hommes

Caractéristiques	Tertiles de vitesse de marche, m/s			P *
	< 1.50 N=488	1.50 -1.82 N=493	> 1.82 N=434	
Variables socio-démographiques				
Age moyen (années)	74.9 (4.8)	73.0 (4.3)	71.7 (4.3)	<0.001
Niveau d'éducation baccalauréat ou supérieur	100 (20.5)	110 (22.3)	151 (34.8)	<0.001
Variables anthropométriques				
Poids (kg)	77.1 (12.2)	74.9 (10.4)	74.3 (10.2)	<0.001
Taille (cm)	168.4 (6.6)	169.7 (6.1)	171.0 (6.2)	<0.001
IMC moyen (kg/m ²)	27.1 (3.7)	26.0 (3.2)	25.4 (3.0)	<0.001
Tour de taille (cm)	98.1 (10.4)	94.1 (9.7)	92.4 (9.2)	<0.001
Habitudes de vie				
Consommation régulière d'alcool	449 (92.4)	455 (92.3)	392 (90.5)	0.12
Fumeurs anciens ou actuels	359 (73.6)	345 (69.9)	307 (70.7)	0.19
Activité physique faible	103 (22.5)	70 (14.4)	56 (13.4)	<0.001
Variables d'incapacité-dépendance				
Incapacité aux IADL (Lawton)	35 (7.2)	21 (4.3)	13 (3.0)	<0.001
Antécédents médicaux et variables de santé				
Maladie coronarienne	43 (8.8)	35 (7.1)	32 (7.4)	0.005
Artérite des membres inférieurs	35 (7.3)	21 (4.3)	16 (3.7)	0.009
Hypertension †	436 (89.3)	408 (82.8)	358 (82.5)	0.009
Diabète ‡	80 (16.8)	56 (11.7)	35 (8.3)	<0.001
Hypercholestérolémie ¶	167 (34.9)	193 (39.9)	129 (30.3)	0.004
Symptomatologie dépressive	80 (16.6)	42 (8.5)	44 (10.2)	<0.001
Consommation médicamenteuse				
Psychotropes	114 (23.4)	77 (15.6)	53 (12.2)	<0.001
Antihypertenseurs	277 (56.8)	215 (43.6)	178 (41.0)	<0.001
Hypolipémiants	152 (31.1)	182 (36.9)	116 (26.7)	0.008
Aspirine	130 (26.8)	108 (22.0)	67 (15.5)	0.006
AINS pour douleurs articulaires	60 (12.6)	57 (11.7)	31 (7.2)	<0.001
Variables biologiques				
Glycémie (mmol/L)	5.6 (1.6)	5.3 (1.1)	5.2 (1.1)	<0.001
Cholestérol total (mmol/L)	5.5 (0.9)	5.4 (0.9)	5.6 (0.9)	0.006
Triglycérides (mmol/L)	1.35 (0.7)	1.24 (0.6)	1.22 (0.6)	<0.001
Créatinine (mmol/L)	97.4 (21.7)	93.9 (17.0)	95.9 (21.3)	0.09
Tests cognitifs				
MMSE (points)	27.0 (2.0)	27.5 (1.8)	27.9 (1.6)	<0.001
TMT-A (secondes)	59.3 (24.8)	51.6 (18.5)	47.9 (18.7)	<0.001
TMT-B (secondes)	117.3 (48.1)	103.9 (48.6)	91.1 (35.9)	<0.001
Chutes				
Au moins une chute dans l'année	58 (11.9)	58 (11.8)	38 (8.8)	0.15
Plusieurs chutes dans l'année	22 (4.5)	11 (2.2)	10 (2.3)	0.04

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (déviation standard), les proportions par leurs effectifs (pourcentage).

* Ajustement sur l'âge, modèles de régression linéaires dans lesquels la vitesse est considérée comme la variable dépendante, ajustés sur l'âge et le sexe.

† Hypertension définie par la prise d'un traitement antihypertenseur ou par une tension artérielle $\geq 140/90 \text{ mmHg}$.

‡ Traitement antidiabétique ou glycémie à jeûn $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$.

¶ Traitement hypolipémiant ou cholestérol total $\geq 6.2 \text{ mmol/L}$.

Tableau 6. Caractéristiques associées à la vitesse de marche chez les femmes

Caractéristiques	Tertiles de vitesse de marche, m/s			P *
	≤ 1.30 N=760	1.30 – 1.49 N=821	≥ 1.50 N=700	
Variables socio-démographiques				
Age moyen (années)	75.4 (4.6)	73.2 (4.4)	71.7 (4.1)	<0.001
Niveau d'éducation baccalauréat ou supérieur	38 (5.0)	109 (13.3)	123 (17.6)	<0.001
Variables anthropométriques				
Poids (kg)	63.8 (12.0)	61.7 (11.0)	61.6 (10.3)	<0.001
Taille (cm)	155.4 (5.8)	156.8 (5.9)	158.4 (5.7)	<0.001
IMC moyen (kg/m ²)	26.4 (4.7)	25.1 (4.0)	24.5 (3.8)	<0.001
Tour de taille (cm)	86.4 (12.1)	82.1 (11.1)	80.3 (10.2)	<0.001
Habitudes de vie				
Consommation régulière d'alcool	520 (68.5)	582 (71.0)	516 (74.0)	<0.001
Fumeurs anciens ou actuels	113 (14.9)	152 (18.5)	151 (21.6)	0.04
Activité physique faible	173 (24.0)	123 (15.4)	89 (13.1)	<0.001
Variables d'incapacité-dépendance				
Incapacité aux IADL (Lawton)	91 (12.1)	34 (4.2)	19 (2.7)	<0.001
Antécédents médicaux et variables de santé				
Maladie coronarienne	64 (8.4)	31 (3.8)	18 (2.6)	<0.001
Artérite des membres inférieurs	23 (3.1)	11 (1.4)	10 (1.5)	0.20
Hypertension †	631 (83.0)	620 (75.5)	471 (67.3)	<0.001
Diabète ‡	64 (8.7)	51 (6.4)	45 (6.7)	0.03
Hypercholestérolémie ¶	344 (46.1)	330 (40.9)	286 (41.0)	0.01
Symptomatologie dépressive	142 (19.0)	104 (12.8)	66 (9.5)	<0.001
Consommation médicamenteuse				
Psychotropes	302 (39.7)	232 (28.3)	163 (23.3)	<0.001
Antihypertenseurs	437 (57.5)	381 (46.4)	258 (36.9)	<0.001
Hypolipémiants	276 (36.3)	282 (34.4)	238 (34.0)	0.08
Aspirine	116 (15.3)	93 (11.4)	90 (12.9)	0.78
AINS pour douleurs articulaires	180 (23.8)	129 (15.9)	87 (12.5)	<0.001
Variables biologiques				
Glycémie (mmol/L)	5.1 (0.9)	5.0 (1.0)	5.0 (1.1)	0.29
Cholestérol total (mmol/L)	6.0 (1.0)	5.9 (0.9)	6.0 (0.9)	0.12
Triglycérides (mmol/L)	1.26 (0.5)	1.16 (0.5)	1.12 (0.5)	<0.001
Créatinine (mmol/L)	77.5 (17.5)	76.1 (13.0)	77.3 (13.6)	0.08
Tests cognitifs				
MMSE (points)	27.0 (2.1)	27.6 (1.8)	27.7 (1.8)	<0.001
TMT-A (secondes)	61.6 (23.9)	54.6 (18.9)	50.3 (30.8)	<0.001
TMT-B (secondes)	122.8 (50.2)	105.6 (42.8)	96.8 (39.3)	<0.001
Chutes				
Au moins une chute dans l'année	191 (25.2)	164 (20.0)	111 (15.9)	<0.001
Plusieurs chutes dans l'année	74 (9.7)	54 (6.6)	29 (4.1)	<0.001

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (déviation standard), les proportions par leurs effectifs (pourcentage).

* Ajustement sur l'âge, modèles de régression linéaires dans lesquels la vitesse est considérée comme la variable dépendante, ajustés sur l'âge et le sexe.

† Hypertension définie par la prise d'un traitement antihypertenseur ou par une tension artérielle ≥ 140/90 mmHg.

‡ Traitement antidiabétique ou glycémie à jeûn ≥ 7.0 mmol/L.

¶ Traitement hypolipémiant ou cholestérol total ≥ 6.2 mmol/L.

3.1.6. Caractéristiques de la population au quatrième suivi : étude COVADIS

Nous rappelons que le design de l'étude des 3 Cités prévoyait initialement une visite d'inclusion et deux visites de suivi à deux ans d'intervalle. La prolongation par un suivi supplémentaire (S4) deux ans après la fin de l'étude des 3C dans le centre de Dijon a été possible dans le cadre de l'étude COVADIS, avec notamment une mesure de la vitesse de marche. Sur les 2755 participants éligibles à une nouvelle mesure de la vitesse de marche, celle-ci a pu être mesurée chez 1774 (64%) d'entre eux (Figure 10).

Le Tableau 7 présente les caractéristiques des sujets ayant eu une mesure de la vitesse de marche à S4 et les compare à ceux n'en ayant pas eu. Les participants n'ayant pas eu de contrôle de la vitesse de marche étaient plus âgés et plus souvent de sexe féminin et ils avaient un niveau d'éducation plus faible. De manière générale, ils étaient en moins bonne santé à l'inclusion (fréquence plus élevée de diabète, dépression, hypertension, dyslipidémie, surcharge pondérale), prenaient plus de traitements, avaient un taux d'incapacité aux IADL plus élevé et des performances cognitives moins bonnes que ceux chez qui une mesure de la vitesse de marche a pu être effectuée à S4.

Tableau 7. Comparaison des caractéristiques des sujets ayant eu ou non une mesure de la vitesse de marche à S4

Caractéristiques à l'inclusion	Vitesse de marche à S4		
	Oui (N=1774)	Non (N=981)	P *
Variables socio-démographiques			
Age moyen (années)	71.5 (3.6)	72.5 (3.4)	<0.001
Sexe féminin	1092 (61.6)	645 (65.8)	0.05
Niveau baccalauréat ou supérieur	357 (20.1)	127 (12.9)	<0.001
Variables anthropométriques			
Poids (kg)	67.2 (12.3)	68.5 (13.5)	<0.001
Taille (cm)	162.3 (8.7)	161.1 (8.9)	0.09
IMC moyen (kg/m^2)	25.4 (3.7)	26.3 (4.4)	<0.001
Tour de taille (cm)	86.3 (11.9)	88.9 (12.9)	<0.001
Habitudes de vie			
Buveur d'alcool	1427 (80.7)	739 (75.4)	0.004
Fumeurs anciens ou actuels	666 (37.5)	378 (38.5)	0.04
Activité physique faible	242 (14.0)	171 (18.4)	0.01
Variables d'incapacité-dépendance			
Incapacité aux IADL (Lawton)	40 (2.3)	66 (6.8)	<0.001
Antécédents médicaux et variables de santé			
Maladie coronarienne	137 (7.7)	95 (9.7)	0.06
Artérite des membres inférieurs	31 (1.8)	25 (2.6)	0.14
Hypertension †	1338 (75.4)	787 (80.2)	0.01
Diabète ‡	138 (7.9)	96 (10.3)	0.03
Hypercholestérolémie ¶	688 (39.3)	420 (44.3)	0.02
Symptomatologie dépressive	193 (10.9)	146 (15.1)	0.003
Consommation médicamenteuse			
Psychotropes	340 (19.2)	298 (30.4)	<0.001
Antihypertenseur	725 (40.9)	480 (48.9)	<0.001
Hypolipémiants	601 (33.9)	366 (37.3)	0.07
Aspirine	250 (14.1)	144 (14.7)	0.69
AINS pour douleurs articulaires	234 (13.3)	158 (16.4)	0.06
Variétés biologiques			
Glycémie (mmol/L)	5.1 (0.9)	5.3 (1.3)	<0.001
Cholestérol total (mmol/L)	5.8 (0.9)	5.8 (0.9)	0.55
Triglycérides (mmol/L)	1.2 (0.5)	1.3 (0.7)	<0.001
Créatinine (mmol/L)	83.3 (17.4)	82.2 (19.5)	0.34
Tests cognitifs			
MMSE (points)	27.8 (1.7)	27.2 (2.0)	<0.001
TMT-A (secondes)	50.6 (23.4)	55.5 (21.3)	<0.001
TMT-B (secondes)	97.8 (38.8)	109.9 (48.5)	<0.001
Chutes			
Au moins une chute dans l'année	267 (15.1)	153 (15.6)	0.86
Plusieurs chutes dans l'année	74 (4.2)	53 (5.4)	0.19

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (déviation standard), les proportions par leurs effectifs (pourcentage).

* Régression linéaire ajustée sur l'âge et le sexe.

† Hypertension définie par la prise d'un traitement antihypertenseur ou par une tension artérielle $\geq 140/90 \text{ mmHg}$.

‡ Traitement antidiabétique ou glycémie à jeûn $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$.

¶ Traitement hypolipémiant ou cholestérol total $\geq 6.2 \text{ mmol/L}$.

3.1.7. Variation annuelle de la vitesse de marche

La variation annuelle de la vitesse de marche est définie comme la différence entre la mesure de la vitesse de marche à l'inclusion et la vitesse de marche mesurée à S4, divisée par le délai entre ces deux mesures. Le délai moyen entre ces deux mesures était de 7.0 (DS=0.5) années, avec un minimum de 5.3 ans et un maximum de 8.6 ans. Le déclin annuel de la vitesse de marche est exprimé en centimètres par seconde et par an. Une variation positive correspond à une diminution de la vitesse de marche au cours du suivi.

Le Tableau 8 représente la distribution de la variation annuelle de la vitesse de marche dans la population étudiée. Si la plupart des sujets avaient une moins bonne vitesse de marche à S4 par rapport à l'inclusion, certains restaient stables ou même se sont améliorés. La moyenne (DS) de la variation de la vitesse de marche était de 2.15 (3.4) cm/s/an et elle était proche de la valeur médiane (1.97 cm/s/an).

Tableau 8. Distribution des percentiles de la variation annuelle de la vitesse de marche

Variation annuelle de la vitesse de marche accélérée	Percentiles							
	10e	20e	25e	40e	50e	60e	75e	80e
Variation (cm/s/an)	-1.68	-0.43	0.00	1.35	1.97	2.63	3.90	4.52

3.1.8. Caractéristiques associées à la variation annuelle la vitesse de marche

Le Tableau 9 présente les relations entre les caractéristiques des participants à l'inclusion et les tertiles de variation de la vitesse de marche au cours du suivi. Un déclin plus important de la vitesse de marche était associé à un âge et un poids plus élevés, au sexe masculin, à un plus faible niveau d'études et d'activité physique, à une limitation aux activités de la vie quotidienne et à de moins bonnes performances cognitives. Le déclin était aussi associé aux antécédents d'hypertension artérielle, de diabète, de maladie coronarienne et à la symptomatologie dépressive.

Après avoir présenté les caractéristiques générales de notre population d'étude, le chapitre suivant sera consacré à l'analyse de la relation transversale et longitudinale entre l'hypertension artérielle et la vitesse de marche.

Tableau 9. Caractéristiques liées à la variation annuelle de la vitesse de marche

Caractéristiques	Tertiles de variation de la vitesse de marche, cm/s par an			P *
	<0.87 N=586	0.87 – 3.1 N=584	>3.1 N=604	
Variables socio-démographiques				
Age moyen (années)	71.2 (3.7)	71.5 (3.6)	71.9 (3.6)	<0.001
Sexe féminin	379 (64.7)	368 (63.0)	345 (57.1)	<0.001
Niveau baccalauréat ou supérieur	117 (19.9)	108 (18.5)	132 (21.9)	<0.001
Variables anthropométriques				
Poids (kg)	65.4 (11.9)	67.4 (11.7)	68.9 (12.9)	<0.001
Taille (cm)	161.5 (8.6)	162.2 (8.4)	163.3 (8.9)	0.67
IMC moyen (kg/m ²)	25.0 (3.6)	25.6 (3.6)	25.7 (3.8)	<0.001
Tour de taille (cm)	84.4 (11.6)	86.4 (11.6)	88.1 (12.0)	<0.001
Habitudes de vie				
Buveurs d'alcool	475 (81.2)	466 (79.9)	486 (80.9)	0.70
Fumeurs sevrés ou actuels	196 (33.5)	225 (38.5)	245 (40.6)	0.03
Activité physique faible	70 (12.2)	83 (14.6)	89 (15.3)	<0.001
Variables d'incapacité-dépendance				
Incapacité aux IADL (Lawton)	13 (2.2)	12 (2.1)	15 (2.5)	0.02
Antécédents médicaux et variables de santé				
Maladie coronarienne	37 (6.3)	50 (8.6)	50 (8.3)	0.01
Artérite des membres inférieurs	8 (1.4)	11 (1.9)	12 (2.0)	0.38
Hypertension †	437 (74.6)	443 (75.9)	458 (75.8)	0.06
Diabète ‡	41 (7.1)	46 (8.0)	51 (8.6)	0.005
Hypercholestérolémie ¶	348 (59.9)	353 (61.4)	327 (55.1)	0.05
Symptomatologie dépressive	68 (11.7)	57 (9.8)	68 (11.3)	0.02
Consommation médicamenteuse				
Psychotropes	116 (19.8)	108 (18.5)	116 (19.2)	0.05
Antihypertenseur	217 (37.0)	252 (43.1)	256 (42.4)	<0.001
Hypolipémiants	211 (36.0)	209 (35.8)	181 (30.0)	0.32
Aspirine	63 (10.8)	91 (15.6)	96 (15.9)	<0.001
AINS pour douleurs articulaires	87 (15.0)	80 (13.8)	67 (11.2)	0.31
Variables biologiques				
Glycémie (mmol/L)	5.1 (0.9)	5.0 (0.9)	5.2 (1.0)	<0.001
Cholestérol total (mmol/L)	5.8 (0.9)	5.8 (0.9)	5.7 (0.9)	0.06
Triglycérides (mmol/L)	1.1 (0.5)	1.2 (0.5)	1.2 (0.5)	<0.001
Créatinine (mmol/L)	83.6 (18.3)	82.7 (15.9)	83.7 (17.8)	0.10
Tests cognitifs				
MMSE (points)	27.8 (1.7)	27.7 (1.8)	27.8 (1.7)	0.01
TMT-A (secondes)	51.3 (20.3)	51.2 (30.6)	49.3 (17.2)	0.38
TMT-B (secondes)	99.0 (39.8)	98.1 (38.3)	96.5 (38.4)	0.004
Vitesse de marche (m/s)	1.49 (0.25)	1.58 (0.26)	1.74 (0.30)	<0.001

Les variables continues sont représentées par leurs moyennes (déviation standard), les proportions par leurs effectifs (pourcentage).

* Régression linéaire ajustée sur l'âge et le sexe.

† Hypertension définie par la prise d'un traitement antihypertenseur ou par une tension artérielle $\geq 140/90$ mmHg.

‡ Traitement antidiabétique ou glycémie à jeûn ≥ 7.0 mmol/L.

¶ Traitement hypolipémiant ou cholestérol total ≥ 6.2 mmol/L.

Hypertension artérielle et vitesse de marche chez le sujet âgé

3.2. Hypertension artérielle et vitesse de marche chez le sujet âgé

3.2.1. Rationnel et hypothèses

Dans ce chapitre, nous allons étudier la relation transversale et longitudinale entre l'hypertension artérielle et la vitesse de marche. Comme nous l'avons indiqué en introduction, nous nous intéressons dans ce travail à l'hypothèse d'une participation cérébrovasculaire dans la genèse du déclin des fonctions motrices du sujet âgé. Des travaux antérieurs ont en effet montré une association entre les hypersignaux de la substance blanche cérébrale et de moins bonnes performances motrices.⁴⁸⁻⁵³ L'hypertension artérielle est un facteur de risque important de ces hypersignaux,⁷⁶⁻⁷⁹ mais la relation entre hypertension artérielle et les performances motrices ont rarement été étudiées. Dans la Women's Health Initiative, une étude de cohorte incluant des femmes âgées entre 50 et 79 ans, les femmes hypertendues marchaient plus lentement que les femmes non hypertendues à l'inclusion dans l'étude.⁸⁰ Dans d'autres études, l'hypertension artérielle était associée à une vitesse de marche plus faible lorsqu'elle était mesurée sur une longue distance (épreuve de marche sur 6 minutes),⁴¹ et la tension artérielle systolique était associée au déclin des performances motrices mesurées par un index composite.⁸¹ Une association a par ailleurs été retrouvée entre l'hypertension artérielle et des marqueurs directs ou indirects d'activité physique, comme les activités de la vie quotidienne,⁸² la fragilité,⁸³ ou le Get Up and Go test.⁸⁴ Plus récemment, une étude en population générale a retrouvé une relation entre la mesure de la pression artérielle systolique et un index composite mesurant l'activité physique (marche aller/retour sur 3 mètres, marche en rond, se relever trois fois d'une chaise).⁸⁵

Nous avons étudié la relation entre l'hypertension artérielle et de moins bonnes performances motrices mesurées par la vitesse de marche à l'inclusion dans l'étude 3C et au

cours du suivi. Nous avons fait l'hypothèse que cette relation est en partie expliquée par la présence d'hypersignaux de la substance blanche cérébrale mesurés à l'IRM.

Nous allons dans un premier temps décrire les différentes méthodes d'analyses. Nous décrirons ensuite les caractéristiques des sujets sur lesquels reposent ces analyses avant de présenter les résultats des analyses sur la relation transversale et longitudinale entre l'hypertension artérielle et la vitesse de marche accélérée. Pour évaluer le rôle du volume des hypersignaux de la substance blanche sur la relation entre l'hypertension et la vitesse de marche, les analyses seront refaites parmi la sous-population des participants ayant eu une IRM cérébrale à l'inclusion, et nous évaluerons l'impact de l'ajustement sur le volume des hypersignaux.

3.2.2. Méthodes

3.2.2.1. Population

La Figure 11 résume l'inclusion des participants dans l'étude : 3604 participants âgés entre 65 et 85 ans ont été inclus dans les analyses transversales et 1774 participants ont été inclus dans les analyses longitudinales, après un suivi moyen de 7.0 (0.5) années ; 1590 participants avaient eu une IRM cérébrale à l'inclusion, et 1034 avaient eu une mesure de la vitesse de marche accélérée au cours du suivi.

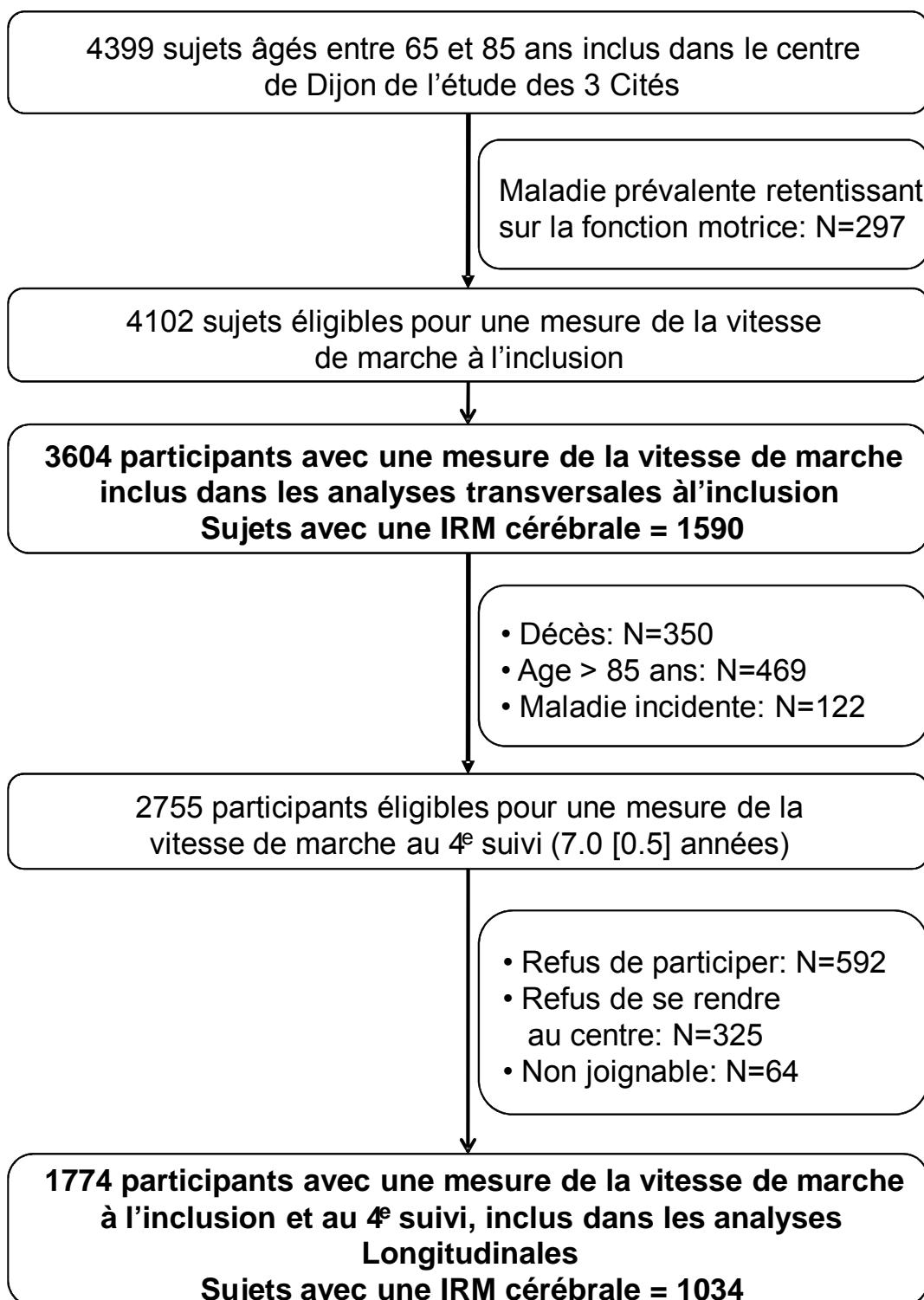


Figure 11. Inclusion des participants dans l'étude

3.2.2.2. Définition de l'hypertension artérielle

La pression artérielle a été mesurée à l'inclusion et aux différents temps du suivi par les enquêtrices qui se rendaient au domicile des participants. La mesure s'effectuait au bras droit, en position assise, à deux reprises, après un repos d'au moins deux minutes à l'aide d'un tensiomètre automatique validé (OMRON M4). La moyenne des deux mesures a été utilisée pour les analyses. Les traitements antihypertenseurs ont été recueillis et ils ont été classés selon la classification ATC⁸⁶ : diurétiques, bétabloquants, inhibiteurs du système rénine-angiotensine, inhibiteurs calciques, autres antihypertenseurs.

La définition de l'hypertension dans les études de cohorte repose traditionnellement sur une variable composite définie par la prise d'un médicament antihypertenseur et/ou des chiffres tensionnels supérieurs à un certain seuil. Le seuil habituellement retenu est une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une tension artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg, en accord avec les recommandations de l'OMS⁸⁷ et les agences sanitaires américaines.⁸⁸ D'après cette définition, 79% des participants étaient hypertendus à l'inclusion. Or la proportion de sujets ayant une pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg était considérablement plus importante à l'inclusion (67.6%) qu'au premier suivi (47.6%) ou au deuxième suivi (46.4%). Un excès de tensions artérielles élevées à l'inclusion a déjà été rapporté dans d'autres études de cohorte ;⁸⁹ il est généralement attribué à un effet « blouse blanche ».

Afin de réduire le risque d'erreurs de classement sur le statut hypertensif, nous avons choisi de définir le statut hypertensif à partir des tensions artérielles mesurées à l'inclusion et au premier suivi. Nous avons donc défini l'hypertension comme la prise d'un traitement antihypertenseur à l'inclusion ou au premier suivi et/ou une mesure de la tension artérielle élevée à l'inclusion et au premier suivi. La tension artérielle élevée a été définie comme une tension systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une tension diastolique supérieure ou

égale à 90 mmHg. En utilisant cette définition établie à partir de deux points, la prévalence de l'hypertension était de 2575 (71%) dans notre population, contre 2924 (79%) en se basant uniquement sur l'inclusion. Cette définition nous a semblé d'ailleurs plus conforme aux recommandations cliniques qui préconisent deux mesures élevées de la tension artérielle à deux temps différents pour définir l'hypertension.

Nous ne disposions pas d'une évaluation fiable de la durée ou de la sévérité de l'hypertension ; nous avons utilisé le nombre de traitements antihypertenseurs comme marqueur de la sévérité de l'hypertension.^{90,91}

3.2.2.3. Analyses transversales

Les analyses transversales à l'inclusion ont été effectuées après exclusion des sujets présentant une ou plusieurs pathologies influençant la marche (démence, maladie de Parkinson, fracture du col du fémur dans les deux ans, AVC invalidant). Nous avons utilisé la régression linéaire avec la vitesse de marche comme variable dépendante et l'hypertension artérielle comme variable explicative binaire avec des ajustements de complexité croissante. Le premier modèle est ajusté sur l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle, trois caractéristiques fortement associées à la vitesse de marche et à l'hypertension artérielle. En plus de ces variables, le deuxième modèle était ajusté sur des variables associées à la fois à la vitesse de marche et à l'hypertension artérielle dans les modèles univariés : activité physique, niveau d'éducation, fonction cognitive (MMSE), hypercholestérolémie, tabagisme, prise régulière de médicaments anti-inflammatoires. Dans un troisième modèle, nous avons ajusté sur des facteurs associés à l'hypertension artérielle ou à la vitesse de marche : symptomatologie dépressive, diabète, consommation d'alcool, médicaments psychotropes. Enfin, dans un dernier modèle, nous avons ajusté sur de possibles facteurs vasculaires intermédiaires : pathologie coronarienne, artériopathie des membres inférieurs, dyspnée d'effort.

Le nombre de traitements antihypertenseurs (aucun, un traitement, deux traitements, plus de deux traitements) a été utilisé comme un marqueur de sévérité de l'hypertension.^{90,91} Cette variable a été utilisée comme variable explicative de la vitesse de marche dans des modèles d'analyse de covariance avec les mêmes ajustements que ci-dessus. Un coefficient de régression a été calculé pour chacune des catégories de cette variable en prenant la catégorie « aucun traitement » comme groupe de référence ; un test de tendance linéaire a également été réalisé à l'aide de la méthode des contrastes.

3.2.2.4. Analyses longitudinales

Nous rappelons que la variation annuelle de la vitesse de marche a été définie comme la différence entre la mesure de la vitesse de marche à l'inclusion et la vitesse de marche au quatrième suivi, divisée par le délai entre ces deux mesures. Cette variation représente la variable à expliquer dans nos analyses longitudinales. Nous avons, dans un premier temps, identifié les caractéristiques associées à la variation de la vitesse de marche à l'aide de modèles de régression linéaire. Nous avons ensuite utilisé des modèles de régression linéaire pour étudier la relation entre la variation annuelle de la vitesse de marche (variable dépendante) et l'hypertension artérielle (variable explicative). La stratégie d'ajustement des modèles était similaire à celle décrite pour les analyses transversales. Les modèles ont été ajustés de manière systématique sur la vitesse de marche initiale. Pour tester l'influence de l'ajustement sur la vitesse de marche initiale, les analyses ont été refaites sans cet ajustement (analyse de sensibilité).

Nous avons aussi étudié la relation entre l'hypertension artérielle et la variation de la vitesse de marche au cours du suivi au moyen d'un modèle de régression logistique polytomique. Le modèle de régression logistique polytomique permet d'estimer les odds ratio

d'être dans le 2^e, 3^e ou 4^e quartiles de variation de la vitesse de marche en prenant le premier quartile comme référence, pour les sujets hypertendus par rapport aux non hypertendus.

3.2.2.5. Analyses de sensibilité

Les médicaments bêtabloquants, couramment utilisés comme traitement de l'hypertension, peuvent avoir des effets défavorables sur les performances physiques.⁹² Nous avons refait des analyses après avoir exclu les sujets prenant ce type de traitement (analyses transversales, N=717 ; analyses longitudinales, N = 300).

Le sexe étant un déterminant important à la fois de la vitesse de marche et du statut hypertensif, nous avons par ailleurs systématiquement stratifié nos analyses sur le sexe.

3.2.2.6. Données manquantes et imputation multiple

Parmi 2755 participants éligibles pour la mesure de la vitesse de marche au quatrième suivi, la vitesse de marche n'a pas pu être mesurée pour 981 (36%) d'entre eux. Les principales raisons de ces valeurs manquantes étaient le refus de se rendre au centre d'investigation de 3C-Dijon, les participants ayant la possibilité de participer uniquement à l'entretien au domicile (N=325) ou bien le refus de poursuivre l'étude 3C (N=592) ; 64 participants étaient perdus de vue et non joignables à S4. Par ailleurs, seuls les participants âgés de 85 ans ou moins étaient invités au centre d'examen à S4.

Ces données manquantes peuvent entraîner un biais dans les mesures d'association en particulier si elles ne sont pas manquantes au hasard. La prise en compte des valeurs manquantes est un problème fréquent dans les études épidémiologiques du vieillissement et différentes méthodes ont été proposées, comme la pondération inverse, les modèles de mélange, ou encore l'imputation multiple. Pour évaluer l'influence des données manquantes, nous avons

choisi d'utiliser l'imputation multiple,^{93,94} comme cela a souvent été fait dans des études longitudinales,⁹³⁻⁹⁵ comme par exemple celles portant sur l'évolution de l'IMC^{96,97} ou de la pression artérielle.^{98,99}

Le principe général de cette méthode consiste à remplacer plusieurs fois les données manquantes par des données déduites d'informations existantes puis à analyser les jeux de données ainsi complétés. L'imputation multiple a pour objectif de prendre en compte l'incertitude sur la prédiction de la valeur de remplacement et sur les estimateurs des paramètres du modèle d'imputation. On constitue M échantillons en tirant au sort successivement M jeux de paramètres du modèle d'imputation dans la distribution de leurs estimateurs et en simulant chaque valeur manquante en fonction de ces paramètres. Chaque échantillon complété est analysé comme s'il s'agissait d'un échantillon sans données manquantes. Les paramètres d'intérêt sont estimés par la moyenne des estimations obtenues sur les M échantillons complétés et leurs variances sont calculées en fonction des variances intra et inter échantillon.

Pour les analyses longitudinales, nous avons imputé les vitesses de marche manquantes à S4 à partir des variables suivantes mesurées à l'inclusion : vitesse de marche, âge, sexe, IMC, statut hypertensif, niveau d'étude, score MMS, activité physique, indicateur hiérarchisé de dépendance (index composite intégrant les activités instrumentales de la vie quotidienne, les activités de base de la vie quotidienne et la mobilité). Nous avons par ailleurs aussi utilisé des variables mesurées au domicile des participants à S4: score MMS, activité physique, indicateur hiérarchisé de dépendance; c'est la disponibilité de cette dernière variable auxiliaire qui nous a plus particulièrement incités à utiliser l'imputation multiple. En effet, pour que la stratégie d'imputation soit valide, il est conseillé d'inclure dans le modèle d'imputation des variables permettant que l'hypothèse de « missing at random » (variables manquantes au hasard) soit vérifiée.⁹³ Les personnes qui n'ont pas pu se rendre au centre d'examen à S4 étant globalement en moins bonne condition physique ; il nous a semblé important de pouvoir

intégrer cette information sur la dépendance et le niveau d'activité physique grâce aux données des entretiens au domicile à S4.

Les variables utilisées lors du processus d'imputation ont été considérées comme facteurs d'ajustement dans le modèle de régression. Nous avons utilisé la procédure PROC MI de SAS et 10 jeux de données ont été produits et analysés au moyen de la procédure PROC MIANALYZE de SAS.

3.2.2.7. Influence des hypersignaux de la substance blanche et du volume de substance grise

Nous avons cherché à étudier le rôle des hypersignaux de la substance blanche et de l'atrophie cérébrale (mesurée par le volume total de substance grise) dans la relation entre l'hypertension artérielle et la vitesse de marche. Nous avons refait les analyses transversales et longitudinales parmi les participants ayant eu une IRM cérébrale (sujets âgés de 80 ans ou moins à l'inclusion) et une mesure de la vitesse de marche à l'inclusion (analyse transversale, N=1590) ou au cours du suivi (analyse longitudinale, N=1034). Pour évaluer le rôle des hypersignaux sur la relation entre la vitesse de marche et l'hypertension, nous avons comparé les coefficients de régression d'un modèle non ajusté (b_0) et d'un modèle ajusté sur le volume d'hypersignaux (b_1) et calculé le pourcentage de variation relative comme $(b_1 - b_0)/b_0$. Nous avons procédé de la même manière pour évaluer l'impact du volume total de substance grise, que nous avons utilisé comme marqueur de l'atrophie cérébrale.

3.2.3. Hypertension et vitesse de marche à l'inclusion : analyses transversales

3.2.3.1. Caractéristiques cliniques de la population dans l'ensemble et en fonction de la vitesse de marche

Le Tableau 10 présente les caractéristiques des 3604 participants inclus dans les analyses transversales. L'âge moyen à l'inclusion était de 73 ans, 62% des participants étaient des femmes. Une vitesse de marche plus basse était associée à un âge plus élevé, au sexe féminin, à une plus forte corpulence, à un niveau d'éducation plus bas, à de moins bonnes performances cognitives mesurées par le MMSE, à la symptomatologie dépressive, à un faible niveau d'activité physique, à l'hypercholestérolémie, au tabagisme, à la prise chronique de psychotropes ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ainsi qu'à la dyspnée d'effort.

Tableau 10. Caractéristiques cliniques en fonction de la vitesse de marche

Caractéristiques	Tous	Tertiles de vitesse de marche, m/s			p *
		≤ 1.42	1.43-1.62	≥ 1.63	
	N=3604	N=1304	N=1013	N=1287	
Age, années, moyenne (DS)	73.4 (4.6)	74.9 (4.6)	73.4 (4.6)	71.9 (4.1)	<0.001
Femmes, n (%)	2231 (61.9)	1059 (81.2)	663 (65.5)	509 (39.6)	<0.001
IMC, kg.m ⁻² , moyenne (DS)	25.7 (4.0)	26.4 (4.5)	25.5 (3.8)	25.1 (3.4)	<0.001
Bas niveau d'éducation, n (%)†	1240 (34.3)	618 (47.4)	306 (30.2)	316 (24.6)	<0.001
Score MMSE , moyenne (DS)	27.5 (1.9)	27.0 (2.0)	27.6 (1.8)	27.8 (1.7)	<0.001
Symptôme dépressif, n (%)‡	460 (12.9)	225 (17.5)	112 (11.1)	123 (9.6)	<0.001
Faible activité physique, n (%)§	599 (17.3)	291 (23.5)	149 (15.3)	159 (12.6)	<0.001
Diabète, n (%)	324 (9.2)	123 (9.7)	93 (9.4)	108 (8.7)	0.65
Hypercholestérolémie, n (%)¶	1422 (40.2)	550 (42.9)	418 (42.0)	454 (36.0)	0.002
Fumeurs, ex ou actifs, n (%)	1386 (38.5)	360 (27.6)	376 (37.1)	650 (50.5)	<0.001
Consommateur alcool, n (%)	2844 (79.1)	961 (73.8)	796 (78.8)	1087 (84.7)	<0.001
Prise de psychotropes, n (%)	911 (25.3)	455 (34.6)	254 (25.1)	206 (16.0)	<0.001
AINS chroniques, n (%)	535 (15.0)	275 (21.4)	123 (12.3)	137 (10.8)	<0.001
Antécédent coronarien, n (%)	369 (10.2)	145 (11.1)	105 (10.4)	119 (9.3)	0.29
Artérite des membres inf., n (%)	112 (3.2)	49 (3.8)	27 (2.7)	36 (2.8)	0.22
Dyspnée d'effort, n (%)	494 (13.7)	273 (21.0)	119 (11.8)	102 (7.9)	<0.001

* Test de Student pour les variables continues, test du Khi-deux pour les proportions.

† Niveau primaire.

‡ Selon l'échelle CESD.

§ Marcher moins d'une heure par jour et ne pas pratiquer de sport.

¶ Prise de traitement hypolipémiant ou cholestérol total ≥ 7.25 mmol/L.

3.2.3.2. Caractéristiques cliniques de la population en fonction du statut hypertensif

Le Tableau 11 présente les caractéristiques de la population en fonction du statut hypertensif. Parmi 3604 participants, 2575 (71%) étaient hypertendus. L'hypertension artérielle était associée à un âge plus élevé, au sexe masculin, à une corpulence plus forte, à un niveau d'études plus faible, à de moins bonnes performances cognitives, à un niveau d'activité physique plus faible, et aux autres facteurs de risque vasculaire (diabète, hypercholestérolémie, tabagisme, antécédent coronarien, artérite des membres inférieurs, dyspnée d'effort).

Tableau 11. Caractéristiques cliniques en fonction du statut hypertensif

Caractéristiques	Tous	Hypertension *		
		Non	Oui	p†
N (%)	3604	1029 (28.6)	2575 (71.4)	
Age, années, moyenne (DS)	73.4 (4.6)	72.2 (4.3)	73.9 (4.7)	<0.001
Femmes, n (%)	2231 (61.9)	709 (68.9)	1522 (59.1)	<0.001
IMC, kg.m ⁻² , moyenne (DS)	25.7 (4.0)	24.3 (3.4)	26.2 (4.1)	<0.001
Bas niveau d'éducation, n (%)‡	1240 (34.3)	299 (29.1)	941 (36.5)	0.001
Score MMSE , moyenne (DS)	27.5 (1.9)	27.6 (1.9)	27.4 (1.9)	0.001
Symptôme dépressif, n (%)§	460 (12.9)	129 (12.7)	331 (13.0)	0.80
Faible activité physique, n (%)¶	599 (17.3)	147 (14.8)	452 (18.3)	0.01
Diabète, n (%)	324 (9.2)	34 (3.4)	290 (11.6)	<0.001
Hypercholestérolémie, n (%)**	1422 (40.2)	343 (33.8)	1079 (42.8)	<0.001
Fumeurs anciens ou actifs, n (%)	1386 (38.5)	352 (34.2)	1034 (40.2)	0.001
Consommateur alcool, n (%)	2844 (79.1)	815 (79.3)	2029 (79.0)	0.92
Prise de psychotropes, n (%)	911 (25.3)	255 (24.8)	656 (25.5)	0.66
AINS chroniques, n (%)	535 (15.0)	138 (13.6)	397 (15.6)	0.12
Antécédent coronarien, n (%)	369 (10.2)	34 (3.3)	335 (13.0)	<0.001
Artérite des membres inf., n (%)	112 (3.2)	20 (2.0)	92 (3.6)	0.01
Dyspnée d'effort, n (%)	494 (13.7)	106 (10.3)	388 (15.1)	0.01

* Prise d'antihypertenseur ou TA \geq 140/90 mmHg à l'inclusion et au suivi 1.

† Test de Student pour les variables continues, test du Khi-deux pour les proportions.

‡ Niveau primaire.

§ Selon l'échelle CESD.

¶ Marcher moins d'une heure par jour et ne pas pratiquer de sport.

** Prise de traitement hypolipémiant ou cholestérol total \geq 7.25 mmol/L.

3.2.3.3. Relation transversale entre la vitesse de marche et l'hypertension artérielle

Le Tableau 12 présente la relation entre l'hypertension artérielle et la vitesse de marche à l'inclusion. Après ajustement sur l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle, les sujets hypertendus avaient une vitesse de marche plus basse que les non hypertendus (coefficent de régression linéaire $\beta = -0.045$, ES = 0.010, $p<0.001$). Cette relation persistait après ajustement sur de multiples facteurs de confusion ou médiateurs potentiels (modèles 2 à 4).

La vitesse de marche diminuait de manière linéaire avec le nombre de traitements antihypertenseurs (p de tendance linéaire < 0.001).

Dans des analyses stratifiées sur le sexe, l'hypertension était associée à une vitesse de marche plus lente de manière similaire chez les hommes ($\beta = -0.049$) et chez les femmes ($\beta = -0.043$).

Tableau 12. Relation entre l'hypertension artérielle et la vitesse de marche accélérée

Caractéristiques	N	Vitesse de marche moyenne (DS), m/s	Modèle 1*		Modèle 2†		Modèle 3‡		Modèle 4§	
			β (ES)	p						
Tous (N=3604)										
Non hypertendu	1029	1.59 (0.30)	Référence		Référence		Référence		Référence	
Hypertendu	2575	1.51 (0.31)	-0.045 (0.010)	<0.01	-0.040 (0.010)	<0.01	-0.036 (0.010)	<0.01	-0.036 (0.010)	<0.01
Nombre de traitements antihypertenseurs										
0	1780	1.58 (0.30)	Référence		Référence		Référence		Référence	
1	1112	1.50 (0.30)	-0.041 (0.010)	<0.01	-0.032 (0.010)	<0.01	-0.027 (0.010)	<0.01	-0.023 (0.010)	0.02
2	561	1.46 (0.30)	-0.064 (0.013)	<0.01	-0.057 (0.013)	<0.01	-0.048 (0.013)	<0.01	-0.041 (0.013)	<0.01
≥3	151	1.43 (0.33)	-0.101 (0.022)	<0.01	-0.085 (0.023)	<0.01	-0.081 (0.023)	<0.01	-0.067 (0.023)	<0.01
P, tendance linéaire				<0.01		<0.01		<0.01		<0.01
Hommes (N=1373)										
Non hypertendu	320	1.76 (0.29)	Référence		Référence		Référence		Référence	
Hypertendu	1053	1.66 (0.30)	-0.049 (0.018)	<0.01	-0.054 (0.019)	<0.01	-0.050 (0.018)	<0.01	-0.049 (0.019)	<0.01
Femmes (N=2231)										
Non hypertendu	709	1.51 (0.27)	Référence		Référence		Référence		Référence	
Hypertendu	1522	1.40 (0.27)	-0.043 (0.012)	<0.01	-0.032 (0.012)	<0.01	-0.030 (0.012)	<0.01	-0.027 (0.012)	0.02

Nous présentons les coefficients de régression (β) et leur erreur standard (ES).

* Ajusté sur âge, sexe et BMI.

† Ajustement supplémentaire sur le niveau d'éducation, MMSE, activité physique, hypercholestérolémie, tabac, AINS.

‡ Ajustement supplémentaire sur dépression, diabète, alcool et psychotropes.

§ Ajustement supplémentaire sur antécédent coronarien, artérite des membres inférieurs et dyspnée.

|| Prise d'antihypertenseur ou TA \geq 140/90 mmHg à l'inclusion et au suivi 1.

3.2.3.4. Caractéristiques associées à la variation annuelle de la vitesse de marche

Le Tableau 13 résume les caractéristiques cliniques à l'inclusion en fonction des tertiles de la variation annuelle de la vitesse de marche au cours du suivi.

Un déclin plus marqué de la vitesse de marche était associé à un âge plus élevé, au sexe masculin, à une corpulence plus élevée et à un niveau d'étude supérieur. Le déclin de la vitesse de marche était par ailleurs aussi associé au diabète, à un faible niveau d'activité physique et à la prise de psychotropes. Les personnes marchant plus vite à l'inclusion déclinaient plus que les personnes marchant plus lentement.

Tableau 13. Caractéristiques associées à la variation annuelle de la vitesse de marche

Caractéristiques à l'inclusion	Tous	Tertiles de variation de la Vitesse de marche, cm/s par an			P *
		< 0.87	0.87-3.06	>3.06	
		N=1774	N=586	N=584	
Age, années, moyenne (DS)	71.5 (3.6)	71.2 (3.7)	71.5 (3.6)	71.9 (3.6)	<0.001
Femmes, n (%)	1092 (61.6)	379 (64.7)	368 (63.0)	345 (57.1)	<0.001
BMI, kg.m ⁻² , moyenne (DS)	25.4 (3.7)	25.0 (3.6)	25.6 (3.6)	25.7 (3.8)	<0.001
Bas niveau d'étude, n (%)†	572 (32.2)	197 (33.6)	212 (36.3)	163 (27.0)	<0.001
MMSE, moyenne (SD)	27.8 (1.7)	27.8 (1.7)	27.7 (1.8)	27.8 (1.7)	0.48
Dépression, n (%)‡	193 (10.9)	68 (11.7)	57 (9.8)	68 (11.3)	0.29
Activité physique faible, n (%)§	242 (14.0)	70 (12.2)	83 (14.6)	89 (15.3)	<0.001
Diabète, n (%)	138 (7.9)	41 (7.1)	46 (8.0)	51 (8.6)	0.03
Hypercholesterolémie, n (%)¶	688 (39.3)	239 (41.1)	237 (41.2)	212 (35.7)	0.24
Fumeurs, ex ou actuels, n (%)	666 (37.5)	196 (33.4)	225 (38.5)	245 (40.6)	0.31
Consommateur alcool, n (%)	1427 (80.7)	475 (81.2)	466 (79.9)	486 (80.9)	0.18
Psychotropes, n (%)	234 (13.3)	87 (15.0)	80 (13.8)	67 (11.2)	0.004
AINS, n (%)	340 (19.2)	116 (19.8)	108 (18.5)	116 (19.2)	0.27
Antécédents coronarien, n (%)	137 (7.7)	37 (6.3)	50 (8.6)	50 (8.3)	0.08
Artérite des membres inférieurs, n (%)	31 (1.8)	8 (1.4)	11 (1.9)	12 (2.0)	0.43
Dyspnée d'effort, n (%)	173 (9.8)	55 (9.4)	58 (9.9)	60 (9.9)	0.006
Vitesse de marche, m/s, moyenne (DS)	1.61 (0.29)	1.50 (0.25)	1.58 (0.26)	1.74 (0.30)	<0.001

* Ajusté sur la vitesse initiale.

† Niveau primaire ou non scolarisé.

‡ Défini selon l'échelle CESD.

§ Marche moins d'une heure par jour et ne pratique pas de sport.

¶ Hypolipémiant ou cholestérol total ≥ 7.25 mmol/L.

3.2.3.5. Relation longitudinale entre le statut hypertensif et la variation annuelle de la vitesse de marche : modèles multivariés

Le Tableau 14 présente l'analyse longitudinale de la relation entre l'hypertension artérielle et la variation annuelle de la vitesse de marche. Les sujets hypertendus avaient au cours du suivi un déclin annuel moyen de la vitesse de marche plus important (2.30, DS=3.4, cm/s/an) que les sujets non hypertendus (1.87, DS=3.3, cm/s/an). Cette relation était présente après ajustement sur l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle et la vitesse initiale (Tableau 14, modèle 1, β [ES] = 0.44 [0.15], p=0.004), et persistait après ajustement sur de multiples facteurs de confusion ou médiateurs (Tableau 14, modèle 3, β [ES] = 0.37 [0.16], p=0.02).

Le nombre de traitements antihypertenseurs était associé à un déclin plus marqué de la vitesse de marche entre l'inclusion et le quatrième suivi (p de tendance linéaire < 0.001).

Les analyses stratifiées sur le sexe montrent que cette relation est présente chez les femmes (β [ES] = 0.39 [0.18], p=0.03) tandis qu'elle est à la limite de la signification chez les hommes (β [ES] = 0.49 [0.27], p=0.07) bien que le coefficient de régression soit plus élevé que chez les femmes. Le test d'interaction entre sexe et hypertension n'est pas significatif (p=0.80).

Pour étudier la linéarité de la relation entre l'hypertension et la variation annuelle de la vitesse de marche, nous avons utilisé un modèle de régression logistique polytomique (Tableau 15). Par rapport aux sujets non hypertendus, les sujets hypertendus avaient un risque augmenté de 14% d'être dans le second quartile du déclin de la vitesse de marche, un risque de 23% d'être dans le 3^e quartile, et un risque de 67% d'être dans le dernier quartile plutôt que dans le premier quartile de variation de la vitesse de marche. Cette relation augmentait de manière linéaire (p de tendance linéaire = 0.001).

Tableau 14. Relation entre l'hypertension artérielle et la variation annuelle de la vitesse de marche

Caractéristiques	N, %	Moyenne (DS) de variation la vitesse de marche, cm/s/an	Modèle 1*		Modèle 2†		Modèle 3‡	
			β (ES)	p	β (ES)	p	β (ES)	p
Tous (N=1774)								
Non hypertendu	603 (34.0)	1.87 (3.3)	Référence		Référence		Référence	
Hypertendu §	1171 (66.0)	2.30 (3.4)	0.44 (0.15)	0.004	0.43 (0.16)	0.006	0.37 (0.16)	0.02
Nombre de traitements antihypertenseurs								
0	1026 (57.8)	1.99 (3.31)	Référence		Référence		Référence	
1	497 (28.0)	2.38 (3.34)	0.47 (0.16)	0.004	0.40 (0.17)	0.02	0.33 (0.17)	0.06
≥ 2	251 (14.2)	2.38 (3.58)	0.60 (0.21)	0.004	0.59 (0.22)	0.006	0.52 (0.22)	0.02
P linéaire				<0.001				0.01
Hommes (N=682)								
Non hypertendu	183 (26.8)	1.95 (3.7)	Référence		Référence		Référence	
Hypertendu §	499 (73.2)	2.51 (3.6)	0.49 (0.27)	0.07	0.55 (0.28)	0.05	0.44 (0.28)	0.12
Femmes (N=1092)								
Non hypertendu	420 (38.5)	1.83 (3.18)	Référence		Référence		Référence	
Hypertendu §	672 (61.5)	2.15 (3.18)	0.39 (0.18)	0.03	0.38 (0.19)	0.05	0.34 (0.19)	0.08

Nous présentons les coefficients de régression (β) et leur erreur standard (ES).

*Ajusté sur la vitesse initiale, l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle.

†Ajustement additionnel sur le niveau d'éducation, MMS, hypercholestérolémie, tabac, activité physique, diabète et les psychotropes.

‡ Ajustement additionnel sur les antécédents coronariens, l'artérite des membres inférieurs, la dyspnée d'effort.

§ Prise d'antihypertenseur à l'inclusion ou suivi 1 ou TA \geq 140/90 mmHg à l'inclusion et au suivi 1.

Tableau 15. Relation entre hypertension et la variation annuelle de la vitesse de marche : régression logistique polytomique

Variation de la vitesse de marche (quartiles)	Hypertendus versus non hypertendus (OR, IC 95%)		
	Modèle 1 *	Modèle 2 †	Modèle 3 ‡
Quartile 1	Référence	Référence	Référence
Quartile 2	1.14 (0.85-1.52)	1.14 (0.85-1.53)	1.13 (0.84-1.52)
Quartile 3	1.23 (0.91-1.65)	1.23 (0.91-1.66)	1.25 (0.92-1.68)
Quartile 4	1.67 (1.21-2.31)	1.72 (1.24-2.39)	1.72 (1.24-2.40)
P de tendance linéaire	0.001	0.001	0.002

* Régression logistique polytomique ajustée sur l'âge, sexe, IMC, vitesse de marche initiale.

† Ajustement supplémentaire sur le niveau d'études, l'hypercholestérolémie, le tabac et la prise de psychotropes.

‡ Ajustement supplémentaire sur les antécédents coronariens, l'artérite des membres inférieurs et la dyspnée d'effort.

3.2.3.6. Influence du volume d'hypersignaux de la substance blanche et du volume totale de substance grise sur la relation entre l'hypertension artérielle et la vitesse de marche

Pour étudier l'influence du volume des hypersignaux de la substance blanche et de l'atrophie cérébrale sur la relation entre l'hypertension artérielle et la vitesse de marche, nous avons refait les analyses transversales et longitudinales parmi les participants ayant eu à l'inclusion une IRM cérébrale et une mesure de la vitesse de marche (Tableau 16). Nous avons ainsi étudié la variation du paramètre de régression associé au statut hypertensif avant (modèle 1) et après ajustement sur le volume total d'hypersignaux (modèle 2), le volume total de substance grise (modèle 3), et l'ajustement sur ces deux volumes (modèle 4).

Dans les analyses transversales, après ajustement sur l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle, l'hypertension était associée à une vitesse de marche à l'inclusion plus lente (β [ES]

= -0.043 [0.017], p=0.01). L'ajustement sur le volume des hypersignaux de la substance blanche diminuait le coefficient de régression de 16%. L'ajustement sur le volume total de substance grise entraînait une diminution moindre du coefficient de régression (7%).

De manière similaire, dans les analyses longitudinales, l'hypertension était associée à un déclin plus marqué de la vitesse de marche au cours du suivi (β [ES] = 0.38 [0.19], p=0.04). L'ajustement sur le volume des hypersignaux diminuait le coefficient de régression de 18% qui devenait alors non significatif (p=0.10). L'ajustement sur le volume total de substance grise diminuait le coefficient de régression associé au statut hypertensif de 8%.

Tableau 16. Influence du volume des hypersignaux de la substance blanche et du volume de substance grise sur la relation entre l'hypertension artérielle et la vitesse de marche

Hypertension	N (%)	Modèle 1*		Modèle 2†		Modèle 3‡		Modèle 4†	
		β (ES)	p						
Analyse transversale (relation hypertension / vitesse de marche à l'inclusion)									
Non hypertendu	505 (31.8)	Référence		Référence		Référence		Référence	
Hypertendu	1085 (68.2)	-0.043 (0.017)	0.01	-0.036 (0.017)	0.03	-0.041 (0.015)	0.02	-0.035 (0.017)	0.03
Analyse longitudinale (relation hypertension / variation de la vitesse de marche au cours du suivi)									
Non hypertendu	375 (36.3)	Référence		Référence		Référence		Référence	
Hypertendu	659 (63.7)	0.38 (0.19)	0.04	0.31 (0.19)	0.10	0.35 (0.19)	0.08	0.31 (0.19)	0.10

* Ajustement sur âge, sexe, indice de masse corporelle.

† Ajustement sur âge, sexe, indice de masse corporelle, volume d'hypersignaux de la substance blanche, volume de masque.

‡ Ajustement sur âge, sexe, indice de masse corporelle, volume total de substance grise, volume total intracrânien.

§ Ajustement sur âge, sexe, indice de masse corporelle, volume d'hypersignaux de la substance blanche, volume total de substance grise, volume total intracrânien.

3.2.3.7. Analyses de sensibilité

Influence de l'ajustement sur la valeur initiale dans les analyses longitudinales

Le Tableau 17 présente la relation entre l'hypertension et le déclin de la vitesse de marche, selon l'ajustement ou non sur la valeur de la vitesse de marche initiale. Dans le modèle sans ajustement sur la vitesse de marche initiale (modèle 2), le coefficient de régression était plus faible (0.44) que dans le modèle avec ajustement sur valeur initiale de la vitesse (0.65), mais restait toutefois significatif ($p=0.009$).

Tableau 17. Influence de l'ajustement sur la valeur initiale de la vitesse de marche

	Modèle 1*			Modèle 2†	
	N (%)	β (ES)	p	β (ES)	p
Non hypertendus	603 (34.0)	Référence		Référence	
Hypertendus	1171 (66.0)	0.65 (0.15)	<0.001	0.44 (0.17)	0.009

* Ajusté sur la vitesse de marche initiale.

† Absence d'ajustement sur la vitesse initiale.

Influence des participants hypertendus traités par bétabloquants

Le Tableau 18 présente les résultats des analyses transversales et longitudinales avant et après exclusion des sujets traités par bétabloquants (N=717 pour les analyses transversales ; N=300 pour les analyses longitudinales). La relation entre l'hypertension artérielle et la vitesse de marche restait significative aussi bien de manière transversale (β [ES] = -0.033 [0.011], $p=0.002$) que longitudinale (β [ES] = 0.42 [0.16], $p=0.009$).

Tableau 18. Influence des patients hypertendus traités par bêtabloquants

Modèle 1 *			
	N (%)	β (ES)	p
Analyses transversales †			
Population totale			
Non hypertendu	1029 (28.6)	Ref.	
Hypertendu	2575 (71.4)	-0.045 (0.010)	<0.001
Exclusion des sujets prenant des bêtabloquants (N=717)			
Non hypertendu	1029 (35.6)	Ref.	
Hypertendu	1858 (64.4)	-0.033 (0.011)	0.002
Analyses longitudinales ‡			
Population totale			
Non hypertendu	603 (34.0)	Ref.	
Hypertendu	1171 (66.0)	0.44 (0.15)	0.004
Exclusion des sujets prenant des bêtabloquants (N=300)			
Non hypertendu	603 (40.9)	Ref.	
Hypertendu	871 (59.1)	0.42 (0.16)	0.009

* Ajusté sur l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle.

† Relation entre hypertension et vitesse initiale.

‡ Relation entre hypertension et variation de la vitesse de marche.

Ajustement supplémentaire sur la vitesse initiale.

Influence des valeurs manquantes de la vitesse de marche à S4 : imputation multiple

Parmi les 2755 participants éligibles pour une mesure de la vitesse de marche au quatrième suivi, celle-ci était manquante pour 981 (36%) d'entre eux. Nous avons imputé 10 jeux de valeurs manquantes pour la vitesse de marche à S4, à partir de la vitesse de marche initiale, de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporel, du statut hypertensif, du niveau d'étude, du score MMS (T0, S4), de l'indicateur hiérarchisé de dépendance (T0, S4) et de l'activité physique (T0, S4).

Après ajustement sur les paramètres utilisés pour l'imputation multiple, l'hypertension artérielle restait associée au déclin de la vitesse de marche après prise en compte des valeurs manquantes par la méthode d'imputation multiple (β [ES] = 0.39 [0.16], p=0.01). On observe toutefois que le coefficient de régression du modèle est un peu plus faible que celui des analyses réalisées sans prise en compte des données manquantes.

3.2.4. Discussion

Nous avons observé que parmi une population de grande taille de sujets non-institutionnalisés âgés de 65 ans et plus, l'hypertension artérielle était associée à une vitesse de marche plus basse à l'inclusion et à un déclin plus marqué au cours du suivi à 7 ans. En utilisant le nombre de traitements antihypertenseurs comme marqueur de sévérité de l'hypertension, nous avons observé une relation dose-effet à la fois sur la vitesse de marche à l'inclusion et sur le déclin de la vitesse de marche au cours du suivi. Une partie de ces relations était expliquée par les anomalies de la substance blanche mesurée en IRM cérébrale. Ces relations étaient présentes à la fois chez les hommes et chez les femmes, et étaient indépendantes de multiples facteurs de confusion ou médiateurs potentiels.

Peu d'études ont spécifiquement étudié la relation entre l'hypertension artérielle et la vitesse de marche et nos résultats sont cohérents avec deux de la Women's Health Initiative,

dans laquelle les femmes hypertendues marchaient plus lentement que les femmes non hypertendues à l'inclusion.⁸⁰ Comme rappelé en introduction de ce chapitre, une association a précédemment été rapportée entre l'hypertension artérielle et des marqueurs directs ou indirects d'activité physique comme les activités de la vie quotidienne,⁸² la fragilité,⁸³ une épreuve chronométrée comme le Up and Go test.⁸⁴ Ultérieurement à nos travaux, deux études sont venues renforcer nos résultats. Une première a rapporté que l'hypertension artérielle était associée à un plus grand déclin de la vitesse de marche, en population générale sur un suivi de 18 ans.¹⁰⁰ Une seconde étude a montré que l'hypertension était associée à de moins bonnes performances motrices, à une vitesse de marche plus basse, et qu'une partie de la relation était expliquée par les hypersignaux de la substance blanche.¹⁰¹

Différents mécanismes peuvent rendre compte de cette association (Figure 12). L'hypertension artérielle est un facteur de risque important d'hypersignaux de la substance blanche cérébrale,⁷⁶⁻⁷⁹ en raison d'une atteinte chronique de la microcirculation cérébrale. Cette atteinte vasculaire de la substance blanche peut entraîner une perturbation des différents réseaux cérébraux impliqués dans la marche. Dans nos analyses, l'ajustement sur le volume d'hypersignaux de la substance blanche entraînait une réduction de 16% de l'association entre l'hypertension artérielle et la vitesse de marche à l'inclusion, et de 18% pour la variation annuelle de la vitesse de marche. L'ajustement sur le volume total de substance grise, pour estimer l'impact de l'atrophie de la substance grise sur la relation marche/hypertension, avait un effet moindre, en diminuant les coefficients d'environ 7% sur les analyses transversales et longitudinales. Ces résultats suggèrent que les hypersignaux de la substance blanche pourraient être un facteur intermédiaire plus fort que l'atrophie de la substance grise dans la relation entre l'hypertension artérielle et la vitesse de marche. L'effet moindre de l'ajustement sur le volume de substance grise pourrait être expliqué par une relation faible entre l'hypertension artérielle et le volume total de substance grise dans notre population d'étude (cf Tableau 28), à la différence

du volume des hypersignaux qui lui est fortement associé au statut hypertensif. Des travaux récents retrouvent une relation entre hypertension artérielle et une diminution de volumes de certaines régions cérébrales de substance grise (régions frontales, cérébelleuses et occipitales), mais ces relations étaient fortement atténues après la prise en compte des hypersignaux de la substance blanche, qui apparaissent ainsi comme un facteur intermédiaire dans la relation substance grise / hypertension.¹⁰² Le volume total de substance grise est un marqueur global de l'atrophie cérébrale, nous avons procédé à des analyses régionales plus fines dans la dernière partie de ce travail, pour déterminer si des régions particulières de la substance grise étaient associées à la vitesse de marche.

Des mécanismes périphériques peuvent aussi être évoqués pour expliquer la relation entre hypertension et de moins bonnes performances motrices. L'hypertension artérielle est en effet un facteur de risque important d'athérosclérose artérielle, pouvant être à l'origine d'artériopathie des membres inférieurs ou de pathologies coronariennes. Ces différentes complications peuvent ainsi entraîner de moins bonnes performances physiques. Cependant après ajustement sur ces différentes pathologies, la relation entre hypertension et vitesse de marche persistait.

Parmi les forces de cette étude, nous pouvons citer sa grande taille, la mesure de la vitesse de marche grâce à une méthode automatisée et reproductible, la prise en compte de nombreux facteurs de confusion ou de médiateurs potentiels, la confirmation de l'association à la fois dans les deux sexes et dans les analyses transversales et longitudinales.

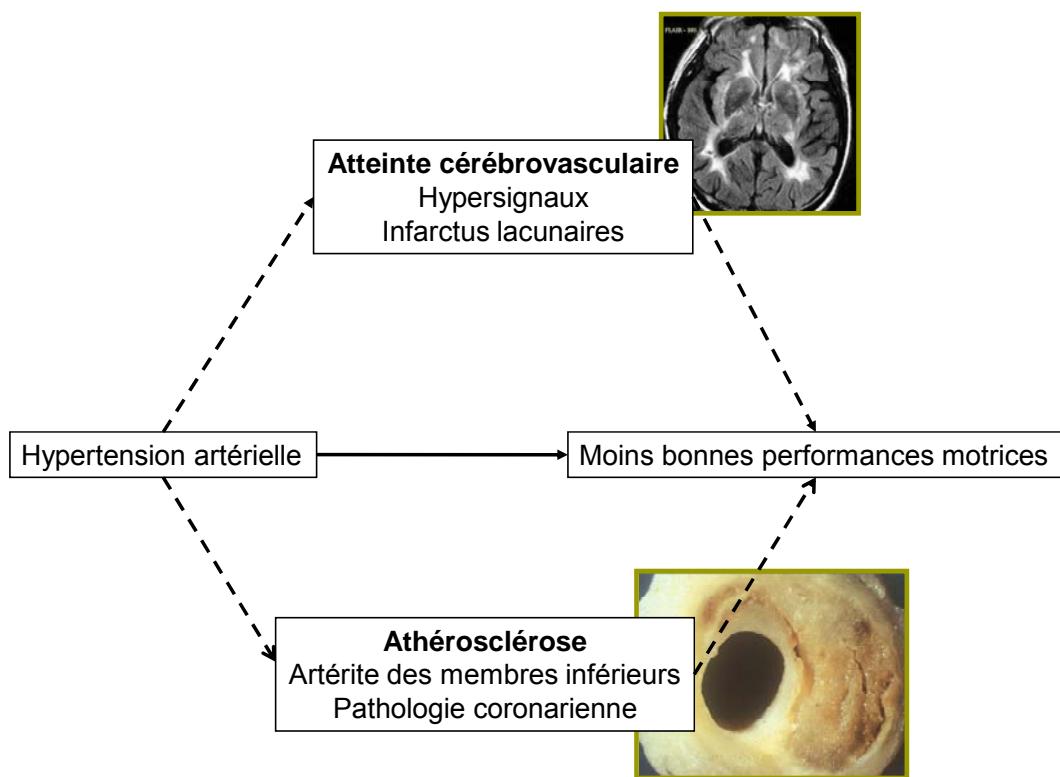


Figure 12. Hypothèses sur les mécanismes impliqués dans la relation entre l'hypertension artérielle et la diminution des performances motrices

La principale limite de cette étude est liée à l'attrition de la cohorte avec un nombre important de valeurs manquantes pour la vitesse de marche à S4. Les principales raisons étaient que la vitesse de marche n'a pas pu être mesurée chez les sujets ayant plus de 85 ans à S4, ceux ayant choisi de ne pas se rendre au centre d'examen, ainsi que chez ceux ayant refusé de poursuivre l'étude. En analyse principale, les sujets avec une valeur manquante à S4 ont été exclus des analyses longitudinales.⁹⁵ Cette approche peut biaiser les estimations des coefficients de régression. L'imputation multiple est une approche appropriée sous l'hypothèse d'après laquelle les données sont manquantes au hasard conditionnellement aux variables utilisées dans le modèle d'imputation.⁹⁵ Les sujets pour lesquels la vitesse à S4 était manquante étaient globalement plus âgés et plus malades, ce dont nous avons tenu compte dans notre modèle

d'imputation. Pour imputer les vitesses manquantes, nous avons en effet utilisé des paramètres comme l'âge, le statut cognitif, le niveau de dépendance. Nous avons aussi utilisé des paramètres mesurés à S4 disponibles pour les participants évalués au domicile qui avaient refusé de se rendre au centre d'examen (score MMS, activité physique, niveau de dépendance). La relation entre hypertension et variation de la vitesse de marche persistait après la prise en compte des valeurs manquantes par la méthode d'imputation multiple, après ajustement sur de multiples facteurs de confusion potentiels, ce qui suggère que les valeurs manquantes ne sont pas responsables d'un biais important dans nos résultats.

3.2.5. Conclusion

Dans l'étude des 3 Cités, les sujets hypertendus avaient à la fois une vitesse de marche plus basse à l'inclusion et un déclin plus marqué de la vitesse de marche au cours d'un suivi sur 7 ans. Une partie de cette relation était expliquée par le volume des hypersignaux de la substance blanche cérébrale, pouvant traduire une moins bonne efficacité de la commande centrale du fait d'une atteinte vasculaire cérébrale. Ces résultats s'inscrivent dans la continuité des travaux antérieurs effectués dans 3C (relation entre la vitesse de marche basse et l'augmentation de l'épaisseur intima-média carotidienne ou l'augmentation de l'homocystéinémie), et ils sont cohérents avec la littérature quant à la relation entre les anomalies de la substance blanche et de moins bonnes performances motrices. Nous émettons donc l'hypothèse qu'un meilleur contrôle de l'hypertension du sujet âgé pourrait avoir un effet bénéfique sur le déclin moteur, et que la mesure de la vitesse de marche pourrait être incluse comme potentiel marqueur d'efficacité dans des études contrôlées de traitements antihypertenseurs chez le sujet âgé.

Nous avons vu que les performances locomotrices du sujet âgé pouvaient être influencées par les facteurs de risque vasculaire, dont l'hypertension artérielle. Dans quelle

mesure la vitesse de marche peut-elle refléter le risque vasculaire chez la personne âgée et prédire ainsi le risque de décès vasculaire ? C'est ce que nous allons étudier dans la deuxième partie de ce travail.

Vitesse de marche et mortalité

3.3. Vitesse de marche et mortalité

3.3.1. Rationnel et hypothèses

Notre hypothèse de travail principale est que les performances motrices du sujet âgé peuvent être influencées par les facteurs de risque vasculaire. Nous nous sommes donc demandé si la mesure de la vitesse de marche pouvait refléter le risque vasculaire « global » et ainsi prédire la mortalité vasculaire au cours du suivi.

De nombreux travaux ont montré que les performances motrices pouvaient être associées à différents événements péjoratifs.¹⁸ Tinetti a ainsi montré en 1988 que son échelle de performances motrices pouvait prédire le risque de chutes chez le sujet âgé,¹⁰³ ce qui a ensuite été confirmé par plusieurs études.^{104,105} De moins bonnes performances motrices ont aussi été associées à un risque accru de survenue de handicap,^{8,15,106} de dépendance fonctionnelle,^{12,14,17} de troubles cognitifs,¹⁰⁷⁻¹¹⁰ d'hospitalisation,^{111,112} d'entrée en institution,¹⁷ ou d'accidents vasculaires cérébraux.⁸⁰ Quant à la mortalité, plusieurs études ont rapporté une association entre de moins bonnes performances motrices et une augmentation du risque de décès.^{13,17,29,41,113-116}

En France, l'étude de cohorte EPIDOS a ainsi montré une relation entre de moins bonnes performances motrices (au moyen de l'échelle « *short physical performance battery* »¹⁵) et un risque de décès augmenté chez les femmes.¹¹⁷ Une méta-analyse publiée en septembre 2010 dans le *British Medical Journal* synthétise les relations entre les mesures physiques objectives, notamment la vitesse de marche (6 études différentes), et la mortalité (Figure 13).¹¹⁸ Dans cette méta-analyse, le risque relatif de mortalité pour le quartile le plus lent de la vitesse de marche était de 2.87 (IC 95% = 2.22-3.72), comparativement au quartile plus rapide. Une seconde méta-analyse regroupant 35 000 participants âgés de 65 ans et plus issus de 9 cohortes américaines a été publiée début 2011 dans le JAMA et confirme, elle aussi, la relation entre une

vitesse de marche plus lente et la mortalité globale (Figure 14) dans les deux sexes et à différents âges.³⁵

La grande majorité de ces études reposent sur la vitesse de marche usuelle ; la relation entre la vitesse de marche accélérée et la mortalité reste donc à déterminer. De plus, si la relation entre la diminution de la vitesse de marche et l'augmentation de la mortalité globale a été établie dans plusieurs études épidémiologiques et au moins deux méta-analyses, la relation avec les causes spécifiques de mortalité reste encore en grande partie méconnue, et plus particulièrement en ce qui concerne la mortalité d'origine cardiovasculaire. Dans cette seconde partie, nous avons donc étudié la relation entre la mesure de la vitesse de marche à l'inclusion de 3C-Dijon et le risque de mortalité globale ainsi que par cause spécifique de décès.

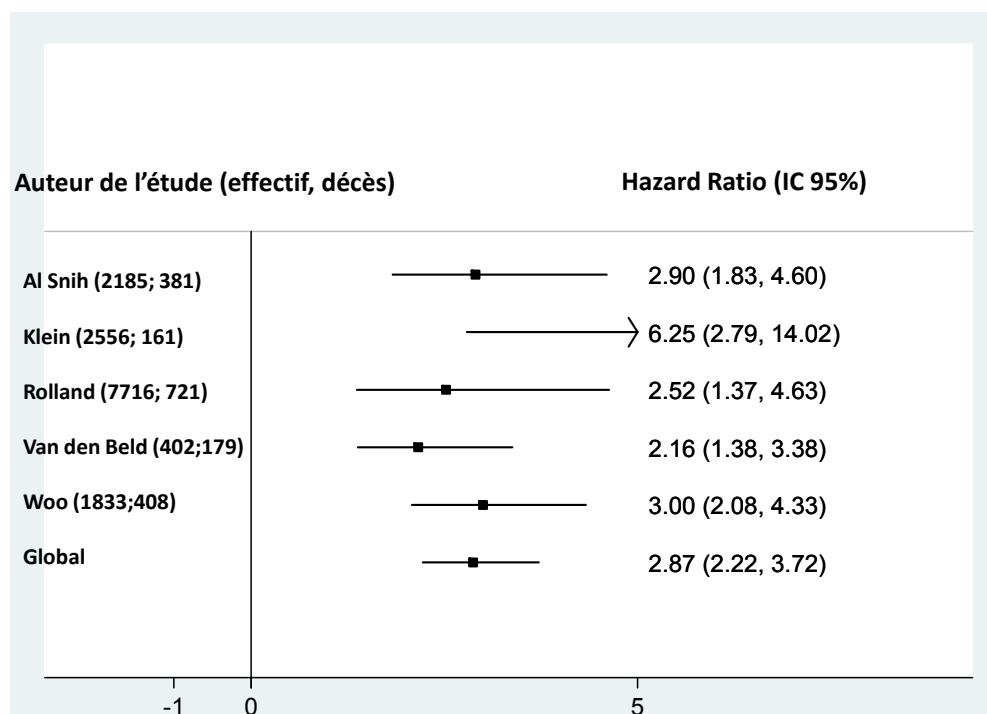


Figure 13. Méta-analyse sur la relation entre la vitesse de marche et la mortalité (comparaison du quartile le plus lent versus le quartile le plus rapide), d'après Cooper et al¹¹⁸

Figure 2. Predicted Median Life Expectancy by Age and Gait Speed

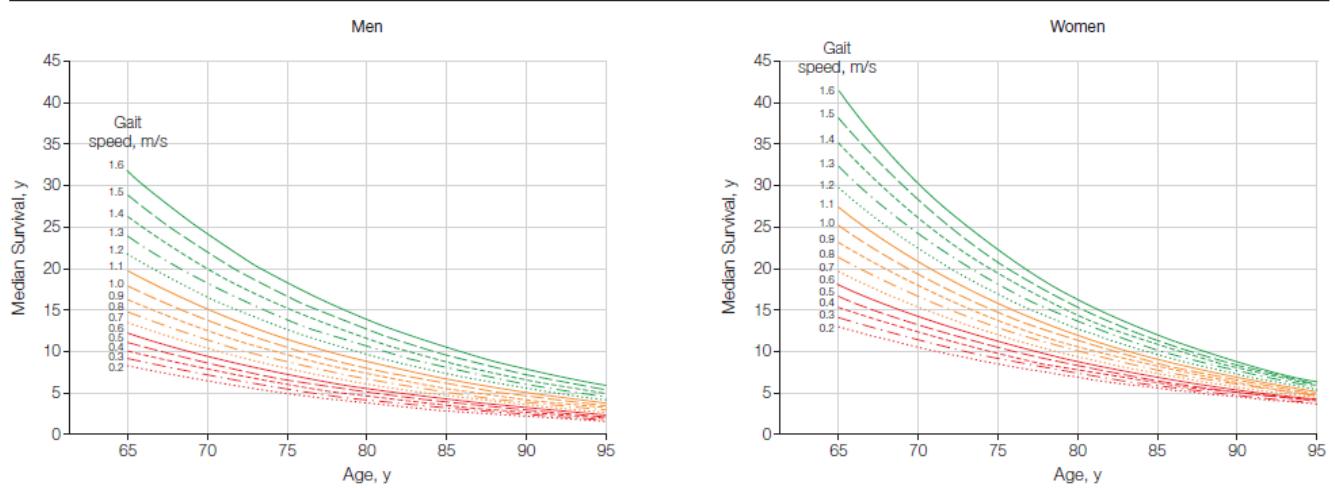


Figure 14. Espérance de vie en fonction de l'âge et de la vitesse de marche,

Studenski et al³⁵

3.3.2. Méthodes

3.3.2.1. Population

Parmi les 4399 sujets âgés de 65 à 85 ans à l'inclusion de 3C-Dijon, nous avons exclu 722 sujets présentant une pathologie prévalente perturbant la mesure de la vitesse de marche : 53 avaient une maladie de Parkinson, 38 avaient une démence, 12 avaient une fracture récente du col du fémur et 211 avaient un antécédent d'accident vasculaire cérébral. Pour cette analyse, nous avons aussi exclu 508 participants ayant déclaré un antécédent coronarien à l'inclusion (angine de poitrine, infarctus du myocarde, coronaroplastie, pontage coronarien). En effet, les antécédents coronariens avaient à la fois une influence importante sur les performances motrices et sur une de nos principales variables d'intérêt, la mortalité d'origine cardiovasculaire. Ces sujets coronariens ont toutefois été inclus dans un deuxième temps dans les analyses, à titre d'analyse de sensibilité, pour vérifier l'influence de cette population sur nos résultats. La vitesse de marche a été mesurée chez 3208 (87.2%) des 3677 sujets éligibles.

3.3.2.2. Evaluation du statut vital et de la cause du décès

A chacune des visites de suivi, les enquêtrices de 3C-Dijon ont cherché à contacter chacun des participants inclus dans l'étude. Si le participant n'était pas joignable, les enquêtrices contactaient soit un proche du participant, soit son médecin traitant, pour s'enquérir du statut vital. Par ailleurs, les enquêtrices surveillaient régulièrement les rubriques nécrologiques et les avis de décès qui paraissaient dans les principaux journaux locaux. En cas de décès, des informations médicales concernant les circonstances ont été recueillies auprès des hôpitaux ou du médecin traitant pour identifier les causes du décès. Un comité d'experts de validation des causes de décès évaluait toutes les informations disponibles et déterminait la cause immédiate et sous-jacente du décès selon la Classification Internationale des Maladies, 10^e révision (ICD-10).¹¹⁹ Les données concernant les causes de mortalité étaient disponibles et validées à la fin de S3 de 3C (2005). Dans ce travail, les causes de décès ont été considérées en trois grandes catégories : les décès d'origine tumorale (classification ICD-10 C00 à C97), les décès d'origine cardiovasculaire (classification I00 à I78, ainsi que R690 correspondant à mort subite), et les autres causes de décès (maladies infectieuses, traumatismes, suicides, pathologies digestives, indéterminées...).

A la fin de S3, après un délai moyen de 5.1 années, le statut vital était connu pour 3200 des participants, soit 99.8% des sujets à l'inclusion.

3.3.2.3. Statistiques descriptives

Des statistiques descriptives sont présentées pour l'ensemble de la population d'étude (N=3208), ainsi qu'en fonction du statut vital (vivant versus décédé) à S3, et en fonction des tertiles de la vitesse de marche. En raison de la forte influence du sexe sur la vitesse de marche,

les tertiles présentés sont sexe-dépendants (seuils utilisés chez les hommes : ≤ 1.50 m/s ; 1.51-1.84 m/s ; ≥ 1.85 m/s ; seuils utilisés chez les femmes : ≤ 1.35 m/s ; 1.36-1.50 m/s ; > 1.50 m/s).

Les caractéristiques des participants ont été comparées entre les différents groupes en utilisant le test de Student pour les variables continues et le test de Khi-2 pour les proportions.

3.3.2.4. Modèles de Kaplan-Meier

Pour les analyses de survie, les sujets ont été suivis à partir de l'inclusion dans l'étude jusqu'au décès s'il était survenu avant S3 ou jusqu'à la date de S3 dans le cas contraire. Nous avons calculé l'incidence cumulée de la mortalité en fonction des tertiles de vitesse de marche en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les différences de mortalité entre les différents tertiles de vitesse de marche ont été comparées par le test du logrank. Nous avons reproduit ces analyses en fonction de la cause principale du décès (mortalité cardiovasculaire, mortalité tumorale, autres causes de décès).

3.3.2.5. Prise en compte des risques concurrents

Le fait de s'intéresser aux différentes causes de mortalité soulève le problème de la prise en compte des risques concurrents, puisque la survenue de l'un des événements (mortalité tumorale par exemple) modifie le risque des autres événements d'intérêt (mortalité cardiovasculaire ou autres causes de décès dans cet exemple) ; en effet, rappelons que la méthode de Kaplan-Meier a été initialement développée pour étudier la mortalité toute cause et non les causes spécifiques de décès.¹²⁰

Pour évaluer l'influence des risques concurrents, nous avons calculé l'incidence cumulée par causes de décès en fonction du tertile de vitesse de marche, tout d'abord en utilisant une méthode ne tenant pas compte des risques concurrents (méthode de Kaplan Meier),

puis en utilisant une méthode prenant en compte les risques concurrents (macro CumInc de SAS).¹²¹ Les résultats sont présentés dans le Tableau 19 : la prise en compte des risques concurrents ne modifiait pas de manière notable l'estimation des incidences cumulées de mortalité ; la principale raison est la faible fréquence des événements (mortalité) à 5 ans dans notre population. La prise en compte des risques concurrents ne présentait donc pas d'intérêt dans nos analyses et nous avons choisi d'utiliser des méthodes d'analyses de survie conventionnelles.

Tableau 19. Calcul de l'incidence cumulée de décès en prenant en compte ou non les risques concurrents

Cause de décès	Incidence cumulée de décès			
	Tertile inférieur de vitesse de marche		2 tertiles supérieurs de vitesse de marche	
	Kaplan Meier	Risques concurrents	Kaplan Meier	Risques concurrents
Cancer	0.054	0.052	0.050	0.049
Cardiovasculaire	0.068	0.064	0.019	0.018
Autres	0.040	0.038	0.012	0.012

3.3.2.6. Analyses multivariées

Des analyses multivariées ont été effectuées grâce au modèle des risques proportionnels de Cox. Le risque de décès étant comparable pour les deuxième et troisième tertiles de la vitesse de marche, nous les avons regroupés et comparés au tertile inférieur. Le hazard ratio (HR) de décès et son intervalle de confiance à 95% ont d'abord été calculés dans un modèle non ajusté (risque de décès des sujets dans le tertile inférieur de vitesse de marche comparé aux deux tertiles supérieurs). Un deuxième modèle a ensuite été ajusté sur l'âge et le sexe. Dans un troisième modèle, nous avons inclus les autres variables fortement associées à la vitesse de

marche : IMC, taille, niveau d'éducation, score MMS, niveau d'activité physique. Enfin, dans un dernier modèle, nous avons inclus les paramètres associés soit à la vitesse de marche soit au décès au cours du suivi : diabète, hypertension, prise chronique d'anti-inflammatoires pour douleurs articulaires, prise de psychotropes, consommation d'alcool, tabagisme, homocystéinémie, hypercholestérolémie, dyspnée d'effort, artérite des membres inférieurs, limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne, symptomatologie dépressive. Ces analyses multivariées ont été effectuées pour la mortalité totale et ensuite répétées pour les différentes causes de décès (cardiovasculaire, tumorale, autres causes).

3.3.2.7. Codage du temps

Dans les modèles de Cox, l'échelle du temps peut être considérée selon deux modalités :

- soit en utilisant le délai entre l'inclusion et la survenue de l'événement ou la censure comme axe du temps et en ajustant le modèle sur l'âge du sujet lorsque l'incidence de l'évènement d'intérêt dépend de l'âge ;
- soit en utilisant l'âge comme axe du temps ; dans ce cas les sujets sont suivis à partir de l'âge d'entrée dans l'étude (censure à gauche) jusqu'à l'âge de décès ou de censure. Cette méthode permet de tenir compte de l'âge plus finement sans imposer une relation paramétrique entre le risque de décès et l'âge.¹²²

Nous avons choisi pour nos analyses d'utiliser la première méthode, car elle reste la plus classiquement utilisée et car l'analyse prenant en compte les risques concurrents peut uniquement se faire de cette manière. Nous avons toutefois vérifié la robustesse de nos résultats en utilisant l'âge comme axe du temps dans des analyses de sensibilité.

3.3.2.8. Hypothèse des risques proportionnels

Le modèle de Cox repose sur l'hypothèse des risques proportionnels d'après laquelle l'effet des variables introduites dans le modèle est constant en fonction du temps. Nous avons testé cette hypothèse au moyen de la méthode des résidus de Schoenfeld, en utilisant la macro %schoen de SAS.¹²³ A titre d'illustration, la Figure 15 montre que l'effet de la vitesse de marche sur le décès est constant en fonction du temps : il est donc licite d'utiliser une modélisation de Cox.

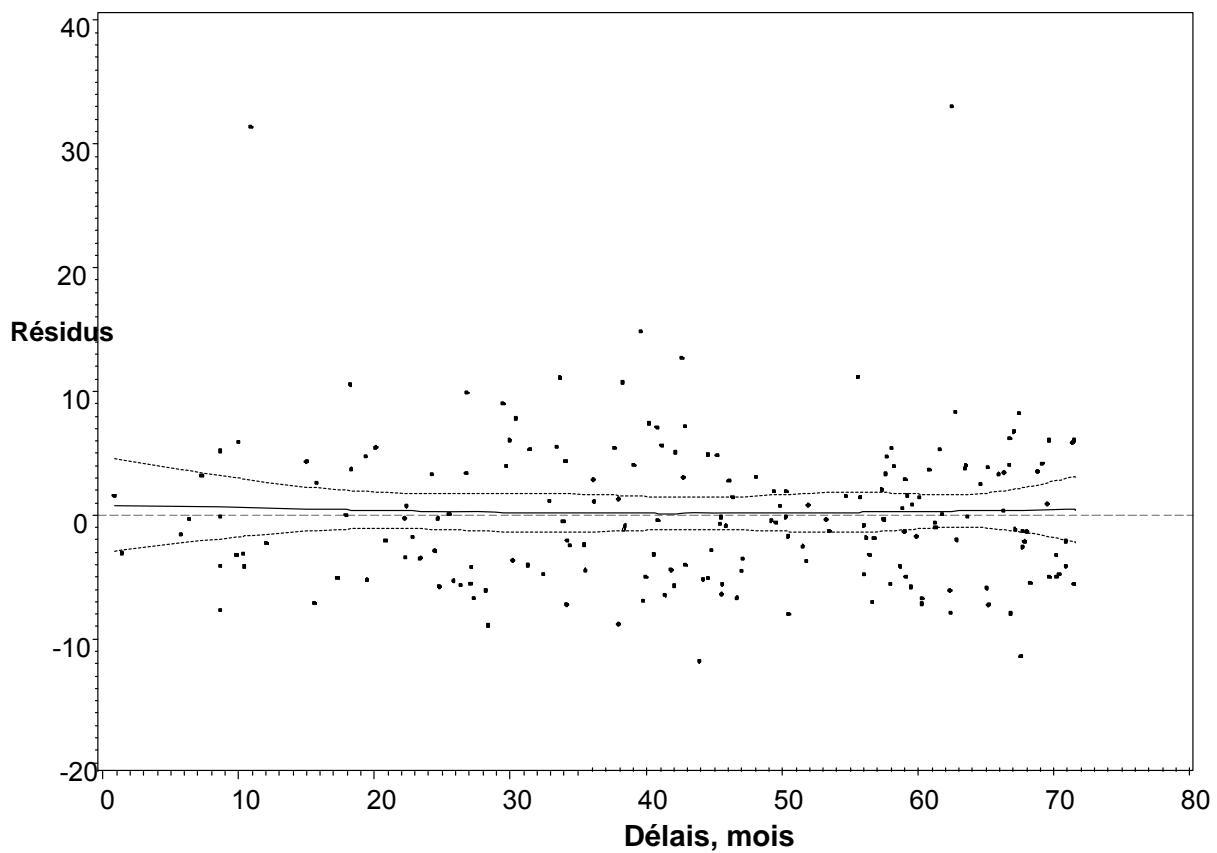


Figure 15. Résidus standardisés de Schoenfeld : vitesse de marche en fonction du décès

3.3.2.9. Analyses de sensibilité

A titre d'analyses de sensibilité, nous avons étudié la relation entre la vitesse de marche et la mortalité cardiovasculaire en stratifiant sur le sexe, la médiane de l'âge à l'inclusion, la médiane de l'IMC, le statut hypertensif, le statut tabagique et le niveau d'activité physique. Ces analyses stratifiées ont permis de vérifier si les relations étaient présentes dans des sous-groupes particuliers de la population.

Pour étudier si les résultats étaient influencés par les sujets les plus fragiles à l'inclusion, nous avons refait les analyses en excluant les 171 participants dépendants sur au moins une des activités instrumentales de la vie courante (IADL) à l'inclusion dans l'étude.

Dans la majorité des études antérieures, la variable vitesse de marche était considérée dans les analyses comme une variable continue. Après les analyses de Kaplan-Meier, nous avons choisi de coder la vitesse de marche en tertiles, car la relation apparaissait comme non linéaire (présence d'une augmentation de la mortalité pour les sujets dans le premier tertile de vitesse de marche uniquement). Nous avons toutefois, en guise d'analyse de sensibilité, refait les analyses en utilisant la vitesse de marche sous forme continue.

Pour finir, nous avons refait les analyses en incluant les participants avec des antécédents cardiovasculaires à l'inclusion qui avaient été initialement exclus de nos analyses.

3.3.3. Résultats

3.3.3.1. Caractéristiques des participants

La vitesse de marche était manquante pour 469 (12.7%) des 3677 participants éligibles. Comparativement à ceux qui avaient eu une mesure de la vitesse de marche, les sujets avec une mesure manquante étaient plus âgés, plus corpulents, avaient un score MMS plus bas et une dépendance accrue pour les activités instrumentales de la vie quotidienne. Il n'y avait pas de

différence pour les autres caractéristiques (Tableau 20). Après ajustement sur l'âge, l'IMC et la dépendance, la mortalité au cours du suivi ne différait pas selon la mesure ou non de la vitesse de marche à l'inclusion ($P = 0.12$).

Tableau 20. Caractéristiques cliniques selon la disponibilité de la vitesse de marche

	Mesure de la vitesse de marche		
	Oui	Non	$P *$
	(N=3208)	(N=469)	
Age moyen, années (DS)	73.2 (4.6)	74.3 (4.8)	<0.001
Femmes, %	64.5	64.0	0.81
IMC moyen, kg/m ² (DS)	25.6 (4.0)	26.4 (4.3)	<0.001
MMSE moyen (DS)	27.5 (1.9)	27.1 (1.9)	<0.001
Symptômes dépressifs, %	12.3	14.8	0.12
Hypertension, %	78.3	79.3	0.63
Diabète, %	8.4	10.2	0.2
Hypercholestérolémie, %	57.9	55.6	0.18
Dépendance IADL, %	5.3	10.7	<0.001

* Test de Student ou du Khi-deux.

Parmi les 3208 participants avec une vitesse de marche disponible, le statut vital à S3 était connu pour 3200 (99.8%) d'entre eux. Nos analyses reposent donc sur 3200 participants qui ont été suivis en moyenne (DS) 5.1 (1.0) années, correspondant à un suivi de 16414 personnes-années. Parmi eux, 209 sont décédés au cours du suivi (99 de cancer, 59 d'une maladie cardiovasculaire, 51 d'une autre cause).

Le Tableau 21 présente les caractéristiques des participants inclus dans l'étude. L'âge moyen à l'inclusion était de 73 ans et 65% des participants étaient des femmes. Le décès au cours du suivi était associé à un âge plus élevé, au sexe masculin, à une taille plus élevée, ainsi qu'à une plus grande prévalence de facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, hypertension artérielle, tabagisme). Environ 50% des sujets décédés étaient dans le tertile inférieur de la

vitesse de marche à l'inclusion. Une vitesse de marche plus lente à l'inclusion était associée à un âge plus élevé, une taille plus petite, une plus forte corpulence, une plus grande fréquence de symptômes dépressifs, un niveau d'éducation plus bas, un score MMSE plus faible et un niveau d'activité physique plus faible. Les participants avec une vitesse de marche plus lente étaient aussi plus fréquemment hypertendus, diabétiques, dyspnéiques ou artéritiques et ils étaient plus nombreux à décéder au cours du suivi. Le Tableau 22 présente les caractéristiques cliniques à l'inclusion selon la cause de décès parmi les 209 participants décédés au cours du suivi. Leurs caractéristiques cliniques ne différaient pas, à l'exception de la prise chronique d'AINS qui était plus fréquente chez les sujets décédés d'une cause cardiovasculaire.

Tableau 21. Caractéristiques de la population de l'étude, selon le statut vital et le tertile de vitesse de marche

Caractéristiques	Tous (n = 3208)	Décès durant le suivi			Tertiles de vitesse de marche accélérée *			
		Non (n = 2991)	Oui (n = 209)	P †	T1 (n = 1091)	T2 (n = 1087)	T3 (n = 1030)	P ‡
Age, années, moyenne (DS)	73.2 (4.6)	73.1 (4.5)	75.5 (4.6)	<0.001	74.9 (4.6)	73.1 (4.4)	71.6 (4.2)	<0.001
Femmes, N° (%)	2070 (64.5)	1968 (65.8)	98 (46.9)	<0.001	717 (65.7)	691 (63.6)	662 (64.3)	0.48
BMI, kg/m ² , moyenne (DS)	25.6 (4.0)	25.6 (4.0)	25.9 (4.6)	0.22	26.6 (4.4)	25.4 (3.8)	24.8 (3.5)	<0.001
Taille, cm, moyenne (DS)	161.5 (8.64)	161.4 (8.6)	162.9 (8.9)	0.01	160.0 (8.5)	161.6 (8.8)	162.9 (8.4)	<0.001
Bas niveau d'éducation, N° (%)§	651 (20.3)	602 (20.1)	48 (23.0)	0.80	282 (25.8)	208 (19.1)	161 (15.6)	<0.001
Score MMSE moyen (DS)	27.5 (1.9)	27.5 (1.9)	27.1 (2)	0.01	27.0 (2.1)	27.6 (1.8)	27.8 (1.7)	<0.001
Symptômes dépressifs, N° (%)	390 (12.2)	361 (12.1)	26 (12.5)	0.89	183 (17.0)	112 (10.4)	95 (9.3)	<0.001
Psychotropes, N° (%)	785 (24.5)	723 (24.2)	60 (28.7)	0.14	352 (32.3)	241 (22.2)	192 (18.6)	<0.001
Autonomie IADL, N° (%)¶	171 (5.3)	149 (5.0)	20 (9.7)	0.004	97 (9.0)	49 (4.5)	25 (2.4)	<0.001
Faible activité physique, N° (%)**	517 (16.7)	476 (16.5)	41 (21.1)	0.09	228 (22.1)	156 (14.7)	133 (13.3)	<0.001
Hypertension, N° (%)††	2513 (78.3)	2326 (77.8)	182 (87.1)	0.002	925 (84.8)	845 (77.7)	743 (72.1)	<0.001
Diabète, N° (%)	262 (8.2)	224 (7.5)	38 (18.2)	<0.001	113 (10.4)	82 (7.5)	67 (6.5)	0.001
Hypercholestérolémie, n (%)‡‡	1850 (57.7)	1735 (59.2)	112 (55.2)	0.26	632 (59.1)	620 (58.2)	598 (59.5)	0.90
Homocystéine, moyenne (DS), µmol/L	14.7 (5.2)	14.6 (5.2)	15.0 (4.89)	0.30	15.4 (5.7)	14.6 (5.1)	14.0 (4.5)	<0.001
Tabagisme (actuel ou ancien), N° (%)	1175 (36.6)	1072 (35.8)	99 (47.4)	0.01	381 (34.9)	396 (36.4)	398 (38.6)	0.48
Alcool, N° (%)	2532 (78.9)	2362 (79.2)	164 (78.5)	0.81	855 (78.4)	849 (78.2)	828 (80.7)	0.24
Artérite des membres inférieurs, N° (%)	76 (2.4)	61 (2.0)	14 (6.7)	<0.001	40 (3.7)	17 (1.6)	19 (1.9)	0.005
Dyspnée d'effort, N° (%)	381 (11.9)	334 (11.2)	45 (21.6)	<0.001	199 (18.3)	109 (10.0)	73 (7.1)	<0.001
AINS, N° (%)	474 (14.8)	443 (15.0)	30 (14.6)	0.87	216 (20.1)	152 (14.2)	106 (10.4)	<0.001
Tertile inférieur de VMA, N° (%)	1091 (34.0)	982 (32.8)	105 (50.2)	<0.001	—	—	—	—
Décès pendant le suivi, N° (%)	209 (6.5)	—	—	—	105 (9.7)	49 (4.5)	55 (5.4)	<0.001

* Seuils : Hommes : ≤1.50 m/s; 1.50–1.85 m/s; ≥1.85 m/s; Femmes: ≤1.35 m/s; 1.35–1.50 m/s; >1.50 m/s.

† χ^2 pour les proportions, test de Student pour les variables continues.

‡ Test de tendance de Cochran-Armitage pour les proportions et analyse de variance (contrastes linéaires) pour les variables continues.

§ Non scolarisé ou école primaire sans diplôme.

|| Selon la *Center of Epidemiological Studies Depression Scale*.

¶ Incapacité pour au moins une des fonctions des IADL.

** Défini comme marchant moins d'une heure par jour et ne pratiquant pas de sport.

†† Tension artérielle ≥ 140/90 mmHg ou prise de traitement antihypertenseur.

‡‡ Cholestérol total ≥ 6.20 mmol/L ou prise d'hypolipémiant.

Tableau 22. Caractéristiques cliniques à l'inclusion selon la cause de décès

Caractéristiques	Causes de décès				P *
	Tumeur (n=99)	Cardiovasculaire (n=59)	Autre (N=51)		
Age moyen (DS)	74.9 (4.8)	76.0 (4.7)	75.9 (4.2)		0.29
Femmes, %	51.5	39	47.1		0.31
BMI moyen, kg/m ² (DS)	26.4 (4.4)	25.4 (4.3)	25.6 (5.1)		0.34
Symptômes dépressifs, %	8.1	17.2	15.7		0.18
Hypertension, %	83.8	88.1	92.2		0.34
Diabète, %	17.9	15.3	27.3		0.28
Hypercholestérolémie, %	51.5	61	55.6		0.51
Autonomie IADL, %	10.1	12.1	6.1		0.56
AINS au long cours, %	12.2	24.6	7.8		0.03

* Test de Student ou de Khi-deux.

3.3.3.2. Incidence cumulée de mortalité selon les tertiles de la vitesse de marche

La Figure 16 présente l'incidence cumulée de mortalité selon les tertiles de la vitesse de marche, en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Les courbes de mortalité toute cause différaient significativement selon les tertiles de la vitesse de marche (P de Logrank < 0.001). En fonction des causes de décès, les incidences cumulées différaient pour la mortalité d'origine cardiovasculaire (P de Logrank < 0.001) ainsi que pour les autres causes de mortalité (P = 0.004). Il n'y avait en revanche pas de différence pour la mortalité d'origine tumorale. Dans ces différentes analyses, il n'y avait pas de différence entre les 2^e et 3^e tertiles de vitesse de marche, et l'augmentation du risque cumulé de décès était observée essentiellement pour le 1^{er} tertile de vitesse de marche. C'est pourquoi, dans les analyses ultérieures, nous avons regroupé les 2^e et 3^e tertiles de vitesse de marche en une catégorie que nous avons comparée au tertile inférieur.

Vitesse de marche

- Tertile inférieur
- - - Tertile médian
- - - Tertile supérieur

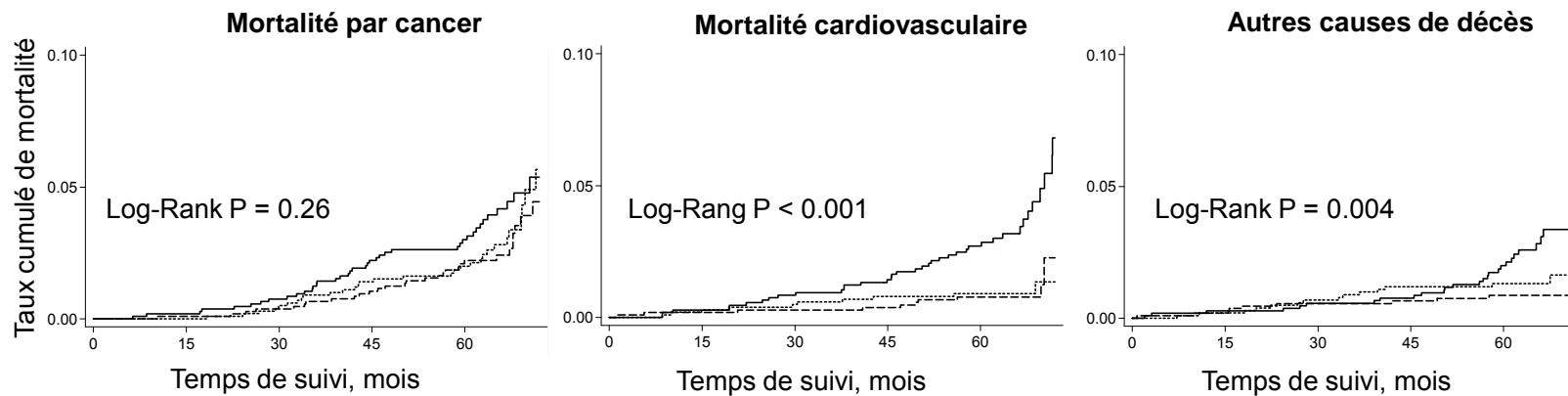
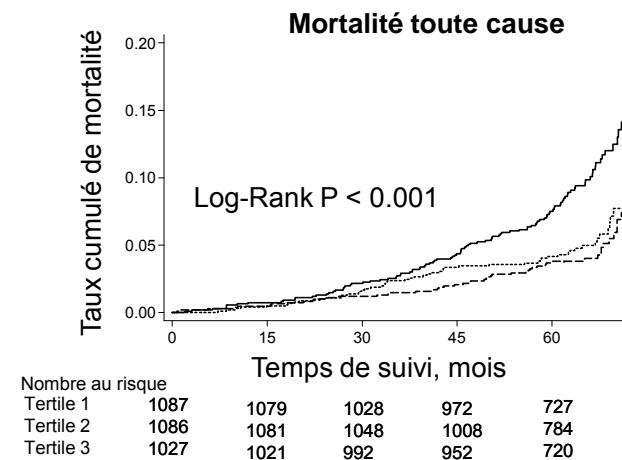


Figure 16. Incidence cumulée de mortalité en fonction des tertiles de la vitesse de marche, méthode de Kaplan-Meier

3.3.3.3. Relation entre la vitesse de marche à l'inclusion et le risque de décès : analyses multivariées

Le Tableau 23 présente l'analyse multivariée (modèle de Cox) de la relation entre la vitesse de marche à l'inclusion et le risque de décès au cours du suivi. Après ajustement sur l'âge et le sexe (modèle 2), les participants dans le tertile inférieur de la vitesse de marche avaient un risque de décès au cours du suivi accru d'environ 60% ($HR = 1.64$; IC 95% = 1.24 à 2.17), comparativement aux participants dans les deux tertiles supérieurs de vitesse de marche. La différence de mortalité était significativement plus élevée pour la mortalité cardiovasculaire ($HR = 2.85$; IC 95% 1.64 à 4.94) ainsi que pour les décès par autres causes ($HR = 1.79$; IC 95% 1.00 à 3.19). Il n'y avait en revanche pas d'association avec la mortalité d'origine tumorale ($HR = 1.13$; IC 95% 0.74 à 1.71). Le tertile inférieur de vitesse de marche était donc associé à un HR de mortalité cardiovasculaire égal à 2.85, après ajustement sur l'âge et le sexe. L'ajustement sur le tabac, l'hypercholestérolémie ou la consommation d'alcool ne modifiait pas en revanche l'estimation du HR.

Dans le modèle 3 du Tableau 23, nous avons ajusté, en plus du modèle 2, sur des variables associées à la vitesse de marche (IMC, taille, niveau d'éducation, MMS, niveau d'activité physique). La vitesse de marche lente restait associée à la mortalité toute cause ($HR = 1.58$; IC 95% 1.16 à 2.15) et plus particulièrement à la mortalité cardiovasculaire ($HR = 3.00$; IC 95% 1.65 à 5.47). L'ajustement supplémentaire sur les facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, diabète et hypercholestérolémie) entraînait une diminution modeste de l'ordre de 5% de la relation entre la vitesse de marche et la mortalité cardiovasculaire.

Ces relations persistaient dans un dernier modèle, ajusté de manière supplémentaire sur les facteurs de risque cardiovasculaire, la prise de psychotropes, la dyspnée d'effort, l'artérite des membres inférieurs, la dépendance aux IADL, la symptomatologie dépressive, et la prise chronique d'AINS (modèle 4).

Tableau 23. Relation entre la vitesse de marche et le risque de décès : modèles de Cox

Cause de décès	Personnes années	Décès (n)	Taux de mortalité (%)	Taux de	
				Hazard Ratio (IC 95%)	P
Mortalité toute cause					
2e et 3e tertiles	10 940	104	9.5	1.00 (Reference)	—
Tertile inférieur *	5474	105	19.2	† 2.07 (1.58 - 2.72)	<0.001
				‡ 1.64 (1.24 - 2.17)	<0.001
				§ 1.58 (1.16 - 2.15)	0.002
				1.44 (1.03 - 1.99)	0.02
Mortalité par cancer					
2e et 3e tertiles	10 940	59	5.4	1.00 (Reference)	—
Tertile inférieur	5474	40	7.3	† 1.38 (0.93 - 2.07)	0.11
				‡ 1.13 (0.74 - 1.71)	0.56
				§ 1.04 (0.66 - 1.60)	0.83
				1.03 (0.65 - 1.70)	0.83
Mortalité cardiovasculaire					
2e et 3e tertiles	10 940	21	1.9	1.00 (Reference)	—
Tertile inférieur	5474	38	6.9	† 3.66 (2.18 - 6.13)	<0.001
				‡ 2.85 (1.64 - 4.94)	<0.001
				§ 3.00 (1.65 - 5.47)	<0.001
				2.92 (1.46 - 5.84)	0.002
Autres causes de décès					
2e et 3e tertiles	10 940	24	2.2	1.00 (Reference)	—
Tertile inférieur	5474	27	4.9	† 2.32 (1.38 - 3.88)	0.001
				‡ 1.79 (1.00 - 3.19)	0.05
				§ 1.80 (0.96 - 3.35)	0.06
				1.41 (0.74 - 2.67)	0.30

* Seuils: hommes : T1 ≤ 1.50 m/s; femmes: T1 ≤ 1.35 m/s.

† Modèle non ajusté (modèle 1).

‡ Ajustement sur âge et sexe (modèle 2).

§ Modèle 2 + IMC, taille, niveau d'éducation, MMSE, et activité physique (modèle 3).

|| Modèle 3 + diabète, hypertension, AINS, psychotropes, alcool, tabac, dyslipidémie, dyspnée d'effort, artérite, dépendance IADL, symptômes dépressifs, et homocystéinémie (modèle 4).

La Figure 17 présente la relation (modèle 4) entre la vitesse de marche lente à l'inclusion (tertile inférieur) et la mortalité cardiovasculaire au cours du suivi après stratification sur différentes variables : sexe, médiane de l'âge à l'inclusion, médiane de l'IMC, hypertension, tabagisme, niveau d'activité physique. La relation entre vitesse de marche lente et l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire a été retrouvée dans chacune des différentes strates.

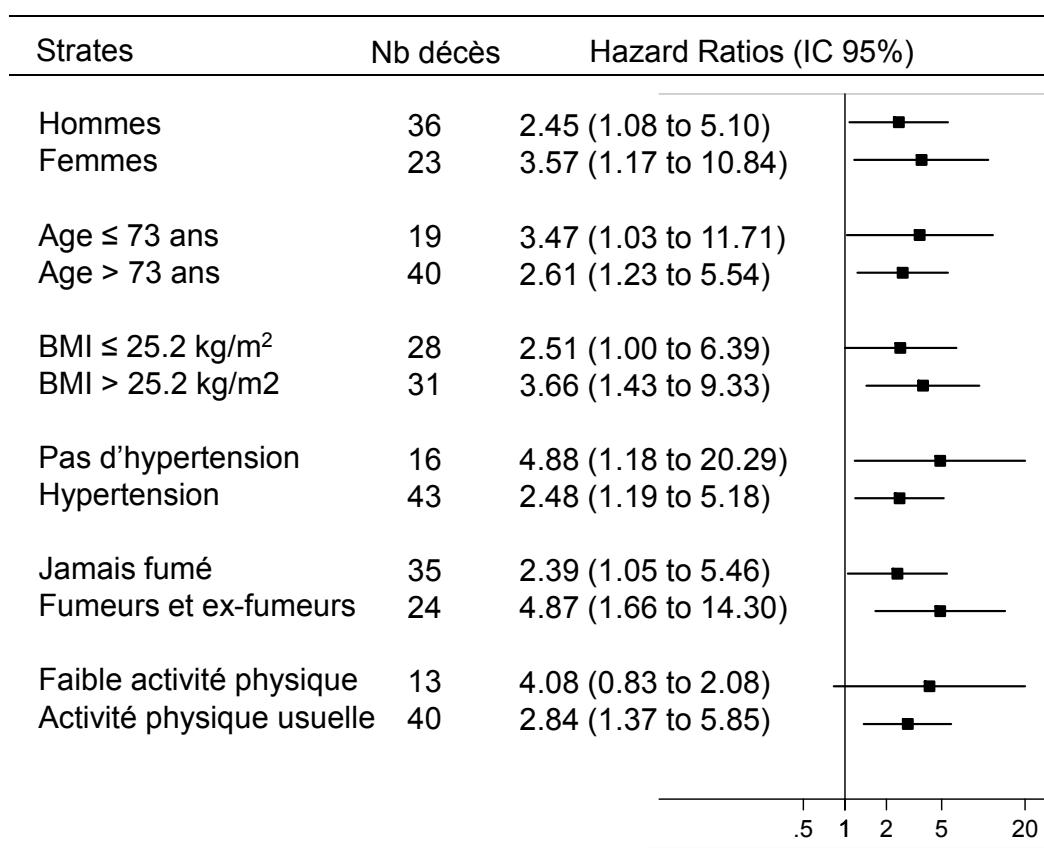


Figure 17. Relation vitesse de marche et décès cardiovasculaire : analyses stratifiées

3.3.3.4. Analyses de sensibilité

Modification de la population d'étude.

Le **Tableau 24** présente les résultats de différentes analyses de sensibilité. Dans un premier temps nous avons testé si les résultats retrouvés étaient influencés de manière

importante par les personnes les plus fragiles au moment de la mesure de la vitesse de marche : nous avons donc exclus les 171 participants présentant au moins une limitation aux activités instrumentales de la vie quotidienne à l'inclusion. L'exclusion de ces sujets ne modifiait pas les résultats.

Dans une deuxième analyse, nous avons inclus les 508 sujets qui avaient déclaré à l'inclusion un antécédent coronarien (infarctus, angine de poitrine, coronaroplastie, pontage). La prise en compte de ces participants ne modifiait pas non plus les relations retrouvées.

Codage linéaire de la vitesse de marche.

Nous avons testé la sensibilité des résultats au codage linéaire de la vitesse de marche (Tableau 25) : les conclusions étaient similaires à celles retrouvées avec les analyses précédentes.

Codage de l'âge comme axe du temps.

Enfin, nous avons comparé les deux méthodes de codages du temps (délai de l'événement ou censure et ajustement sur l'âge versus âge à l'événement ou censure). Les 2 méthodes donnaient des résultats très similaires.

Tableau 24. Analyses de sensibilité

Evènement d'intérêt	Hazard Ratio (IC 95%) *	P *
Exclusion des sujets ayant au moins une IADL, N = 3037 †		
Mortalité toute cause		
2e et 3e tertiles	Référence	
Tertile inférieur	1.50 (1.08 - 2.08)	0.02
Mortalité par cancer		
2e et 3e tertiles	Référence	
Tertile inférieur	1.10 (0.68 - 1.79)	0.61
Mortalité cardiovasculaire		
2e et 3e tertiles	Référence	
Tertile inférieur	3.13 (1.64 - 5.99)	<0.001
Autres causes de décès		
2e et 3e tertiles	Référence	
Tertile inférieur	1.21 (0.62 - 2.38)	0.72
Inclusion des sujets ayant des antécédents coronariens prévalents à l'inclusion, N = 3716		
Mortalité toute cause		
2e et 3e tertiles	Référence	
Tertile inférieur	1.41 (1.05 - 1.89)	0.02
Mortalité par cancer		
2e et 3e tertiles	Référence	
Tertile inférieur	1.11 (0.72 - 1.72)	0.57
Mortalité cardiovasculaire		
2e et 3e tertiles	Référence	
Tertile inférieur	2.48 (1.33 - 4.62)	0.005
Autres causes de décès		
2e et 3e tertiles	Référence	
Tertile inférieur	1.34 (0.77 - 2.32)	0.38

* Modèle ajusté complet (modèle 4).

† Exclusion des patients ayant une limitation sur au moins une IADL.

Tableau 25. Codage linéaire de la vitesse de marche

	HR(IC 95%) *	P *
Mortalité toute cause	0.53 (0.31-0.91)	0.02
Mortalité tumorale	1.11 (0.52-2.38)	0.79
Mortalité cardiovasculaire	0.13 (0.05-0.37)	<0.001
Autres causes de décès	0.62 (0.21-1.84)	0.39

* Modèle ajusté complet (modèle 4).

3.3.4. Discussion

Dans une cohorte de grande taille de sujets âgés de 65 ans et plus, nous avons retrouvé qu'une vitesse de marche plus lente était associée à un risque accru de décès au cours d'un suivi de 5 ans. Les sujets dans le tertile inférieur de la vitesse de marche avaient un risque de décès augmenté de 44% par rapport à ceux qui étaient dans les deux tertiles supérieurs. En analysant les causes spécifiques de décès, cette surmortalité s'observait essentiellement pour la mortalité d'origine cardiovasculaire, avec un risque multiplié par 3, alors qu'il n'a pas été retrouvé d'association avec la mortalité d'origine tumorale. Cette relation était présente dans différents sous-groupes, et elle diminuait mais demeurait présente après ajustement sur de multiples facteurs de confusion ou médiateurs potentiels.

Ces résultats vont dans le sens de plusieurs études ayant retrouvé une relation entre de moins bonnes performances motrices et une mortalité augmentée chez le sujet âgé.^{17,29,113,117,118} Peu de données étaient en revanche disponibles sur l'origine de cette surmortalité. Notre travail montre que cette surmortalité s'explique en grande partie par une origine cardiovasculaire. Les autres causes de décès avaient tendance à être aussi plus élevées chez les sujets qui marchaient le plus lentement, mais le faible nombre des différentes causes des autres décès ne nous a pas permis de faire des analyses plus précises. De plus, après ajustement sur les caractéristiques

associées à la fois à la vitesse de marche et au décès, la relation entre vitesse de marche lente et les autres causes de décès était fortement atténuée.

La relation entre vitesse de marche basse et mortalité accrue n'était pas liée à un sous-groupe de participants particulièrement plus fragiles. En effet, cette relation n'était pas modifiée après exclusion de 5% des participants ayant une limitation à au moins une des activités instrumentales de la vie quotidienne. De manière générale, la population incluse dans 3C était en bonne santé, avec un taux de survenue d'événements péjoratifs relativement faible ; nous nous situons donc dans cette population en amont du concept gériatrique de fragilité.¹²⁴

Une étude précédente a rapporté une relation entre de moins bonnes performances à une épreuve de marche prolongée (6 minutes) et un risque accru d'événements cardiovasculaires.⁴¹ La mesure de la vitesse de marche, qui se pratique sur quelques secondes, n'est cependant pas strictement comparable à cette épreuve de marche prolongée. L'épreuve de marche sur une longue distance est en effet plutôt un reflet de l'endurance, de la fatigabilité à l'effort et de la forme cardiovasculaire, paramètres qui interviennent probablement moins sur une épreuve aussi courte que la mesure de la vitesse de marche sur 6 mètres. La mesure de la vitesse de marche sur 6 mètres est plus simple à utiliser en pratique clinique, et représente une mesure objective qui peut facilement être répétée et suivie au cours du temps. Elle peut être réalisée par la plupart des personnes âgées, alors que de nombreuses personnes âgées ne peuvent pas finir l'épreuve de marche sur une longue distance.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer la relation observée entre de moins bonnes performances motrices et une augmentation de la mortalité cardiovasculaire (Figure 18). Notre principale hypothèse est que les facteurs de risque cardiovasculaire sont associés à la fois à une survenue accrue d'événements cardiovasculaires (par définition) et à de moins bonnes performances motrices. Ainsi comme nous l'avons montré dans la première partie de ce travail, l'hypertension artérielle est associée à une vitesse de marche plus lente.¹²⁵ L'hypertension

artérielle est connue de longue date, notamment grâce aux données de l'étude Framingham, comme étant un déterminant important de la mortalité cardiovasculaire.¹²⁶ Le diabète a lui aussi été associé à de moins bonnes performances motrices^{45,127} et à une mortalité cardiovasculaire accrue.¹²⁸ Des résultats similaires ont été rapportés pour la concentration sérique d'HDL-cholestérol.¹²⁹ Dans le cadre de l'étude des 3 Cités, des travaux antérieurs ont mis en évidence une relation entre une vitesse de marche plus basse et une augmentation de l'épaisseur carotidienne intima-média,⁴² et une augmentation de la concentration sérique en homocystéine,⁴³ reflétant tous deux un risque cardiovasculaire accru. L'ajustement sur l'hypertension artérielle, le diabète et les autres facteurs de risque vasculaire diminuait, mais faiblement, la relation entre la vitesse de marche et le risque de décès cardiovasculaire. Ces variables ont été uniquement mesurées à un seul point; il est possible que si nous avions pu les mesurer sur un plus longue période avant la mesure de la vitesse de marche et estimer des expositions cumulées à ces facteurs, leur impact aurait été plus important car elles auraient été mesurées avec plus de précision.

La relation entre facteurs de risque cardiovasculaire et moins bonnes performances motrices peut aussi être expliquée par les répercussions « périphériques » des facteurs cardiovasculaires, comme l'insuffisance cardiaque ou l'artérite des membres inférieurs. Un autre mécanisme pourrait faire intervenir les conséquences cérébrales des facteurs de risque cardiovasculaire, comme les infarctus silencieux ou la leucoaraïose (hypersignaux de la substance blanche) qui traduisent une atteinte chronique de la microcirculation cérébrale.⁵⁵ Ces atteintes cérébrales profondes peuvent notamment perturber les circuits neuronaux impliqués dans la marche et ainsi entraîner de moins bonnes performances motrices.

La relation entre facteurs de risque cardiovasculaire et de moins bonnes performances motrices pourrait aussi être considérée comme une relation à double sens, la sédentarité pouvant elle aussi être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire.^{130,131}

Une autre hypothèse permettant d'expliquer la relation entre moins bonnes performances motrices et la mortalité cardiovasculaire implique l'inflammation chronique (Figure 18). Plusieurs études ont en effet mis en évidence une association entre différents marqueurs biologiques de l'inflammation (CRP, Interleukine 1, Interleukine 6) et de moins bonnes performances motrices chez le sujet âgé.¹³²⁻¹³⁴ Cette association pourrait s'expliquer par les effets de l'inflammation sur le catabolisme musculaire,^{135,136} osseux,¹³⁷ et à une accélération des différents processus biologiques liés au vieillissement.¹³⁸ Les marqueurs de l'inflammation ont aussi été associés à l'athérosclérose et à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire,¹³⁹⁻¹⁴¹ pouvant ainsi expliquer une partie de la relation entre les moins bonnes performances motrices et la mortalité cardiovasculaire.

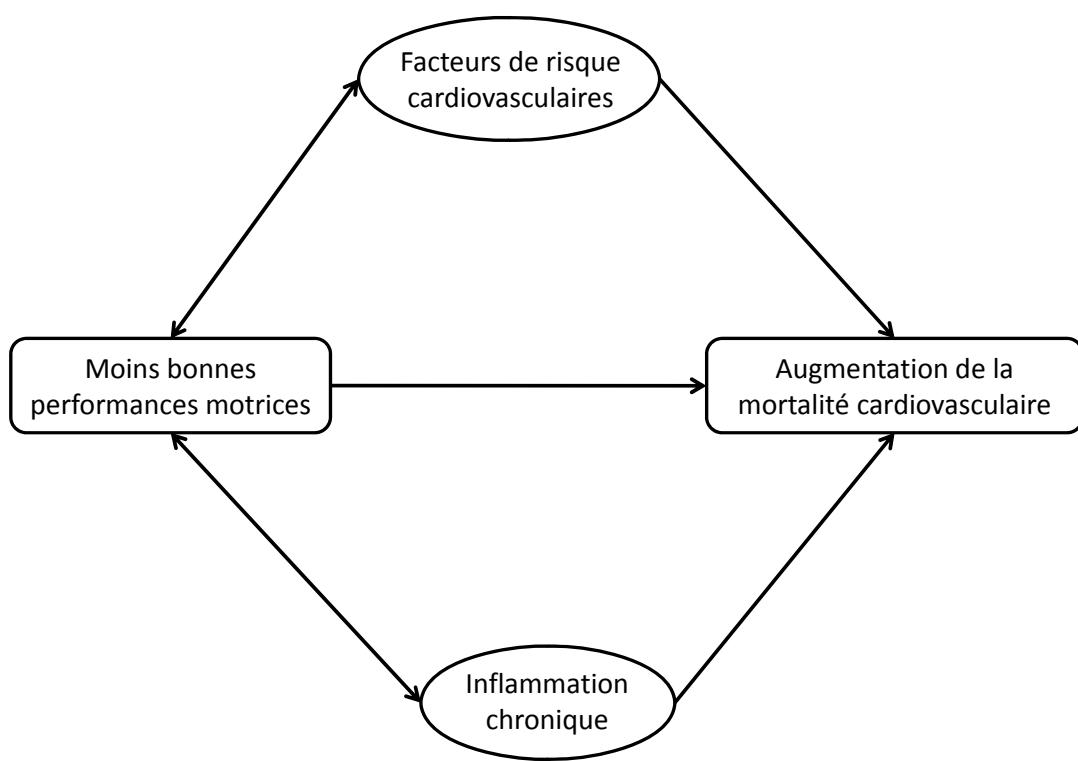


Figure 18. Relation entre de moins bonnes performances motrices et la mortalité cardiovasculaire : mécanismes potentiels

3.3.5. Conclusion

En conclusion, une vitesse de marche plus lente était associée à une mortalité accrue au cours du suivi à 5 ans dans l'étude des 3 Cités. En analysant les causes spécifiques de décès, cette augmentation de la mortalité était essentiellement expliquée par une surmortalité d'origine cardiovasculaire, avec un risque environ multiplié par 3 pour les participants marchant le moins vite.

La mesure de la vitesse de marche, qui est une mesure simple, rapide et reproductible, pourrait ainsi servir de marqueur de risque vasculaire chez le sujet âgé et permettre d'identifier une population à risque vasculaire accru qui pourrait être la cible d'une prévention et d'une surveillance cardiovasculaire renforcée. La mesure de la vitesse de marche pourrait aussi servir de marqueur clinique d'efficacité dans le cadre d'essais thérapeutiques, médicamenteux ou autres, visant à tester une action préventive sur le plan cardiovasculaire.

De nombreux arguments impliquent le vieillissement cérébrovasculaire comme acteur du déclin moteur du sujet âgé, notamment via la présence des hypersignaux de la substance blanche. Dans la dernière partie de cette thèse, nous allons étudier la relation entre la vitesse de marche et une autre conséquence du vieillissement cérébral : l'atrophie de la substance grise, reflétant la perte neuronale.

Volumétrie cérébrale de la substance grise et vitesse de marche chez le sujet âgé

3.4. Volumétrie cérébrale de la substance grise et vitesse de marche chez le sujet âgé

3.4.1. Rationnel et hypothèses

La marche du sujet âgé est un phénomène complexe sous la dépendance de multiples paramètres. Le fil conducteur qui guide notre travail est l'étude de la composante liée au vieillissement cérébral, en particulier sous l'influence des facteurs de risque cardiovasculaire. En faveur de cette hypothèse, plusieurs études ont montré une relation entre la présence d'hypersignaux de la substance blanche et de moins bonnes performances motrices.¹⁴²⁻¹⁴⁸ Cette relation a été confirmée dans l'étude des 3 Cités ; elle était plus marquée pour les hypersignaux périventriculaires que profonds.⁴⁸

En revanche, le rôle de l'atrophie de la substance grise, un autre marqueur du vieillissement cérébral, reste encore peu exploré. Notamment, se pose la question du rôle dans la fonction locomotrice de certaines zones de substance grise du cerveau, qu'elles soient corticales lobaires ou bien sous-corticales (noyaux gris profonds). L'objectif de ce travail a donc été d'étudier la relation transversale à l'inclusion entre les volumes régionaux de substance grise cérébrale, quantifiés en IRM, et les fonctions locomotrices du sujet âgé évaluées par la mesure de la vitesse de marche accélérée.

3.4.2. Méthodes

3.4.2.1. Population

A l'inclusion dans le centre de Dijon de l'étude des 3 Cités, une IRM cérébrale a été systématiquement proposée aux participants âgés de moins de 80 ans. Les critères d'exclusion étaient la présence de contre-indications à l'IRM : port d'un pacemaker, port de certaines

valves cardiaques, clips vasculaires ferro-magnétiques, corps étranger métallique intra-oculaire, claustrophobie, obésité majeure, insuffisance respiratoire sévère. Les différentes IRM ont eu lieu entre juin 1999 et septembre 2000 dans l'ordre d'inclusion des participants : 2285 (82%) participants ont accepté l'IRM cérébrale mais, pour des raisons financières, uniquement 1924 IRM ont pu être effectuées ; de plus 123 IRM étaient ininterprétables en raison de problèmes techniques liés à l'acquisition des images (principalement des artéfacts liés à des mouvements de la tête). Parmi les 1801 sujets avec une IRM cérébrale disponible, la vitesse de marche était manquante pour 135 (7.5%) d'entre eux ; 43 participants ont de plus été exclus car présentant à l'inclusion une pathologie perturbant la mesure de la vitesse de marche (Parkinson, démence, AVC invalidant, fracture récente du col du fémur). Au total, 1623 participants ont donc été inclus dans les analyses.

3.4.2.2. IRM cérébrale

Les techniques d'acquisition des IRM cérébrales ont été détaillées dans la partie Matériels et Méthodes de ce travail (chapitre 2.7). Brièvement, nous rappelons que les IRM cérébrales ont été acquises selon un protocole standardisé sur un unique appareil Siemens 1.5 Tesla (Siemens, Erlangen) et que 3 types de séquences ont été réalisés : séquences T1 haute résolution 3D (124 coupes par examen, 1 mm d'épaisseur), et séquences axiales T2 et en densité de protons (30 coupes par examen, coupes de 5 mm d'épaisseur, 0.4 mm entre les coupes). Les données brutes étaient ensuite transférées au Groupe d'Imagerie Neurofonctionnelle de Caen (équipe Cyceron dirigée par Bernard Mazoyer). Les images ont été analysées automatiquement, les hypersignaux de la substance blanche ont été détectés et quantifiés par un logiciel développé et validé par le Groupe d'Imagerie Neurofonctionnelle de Caen (équipe CEA, CNRS, université de Caen).⁷⁰ La présence d'infarctus cérébraux silencieux a été évaluée visuellement par une neurologue en utilisant une grille d'évaluation standardisée.

Les infarctus cérébraux ont été définis comme des lésions focales entre 3 et 15 mm de diamètre, hyperintenses sur la séquence T2 et hypointenses sur la séquence T1, avec une intensité similaire à celle du liquide céphalorachidien, ils ont été distingués des dilatations de Virschow-Robin.

3.4.2.3. Volumétrie de la substance grise

Les volumes régionaux de substance grise ont été quantifiés par une méthode de segmentation automatique développée par l'équipe du laboratoire Cycéron, basée notamment sur une reconnaissance automatique des sillons corticaux.⁷⁴

La Figure 19 illustre la méthode utilisée pour quantifier les volumes régionaux de substance grise corticale et la Figure 20 décrit la quantification des volumes des noyaux gris profonds. Le Tableau 26 reprend la liste des différents volumes régionaux de substance grise qui ont été définis et utilisés dans cette étude.

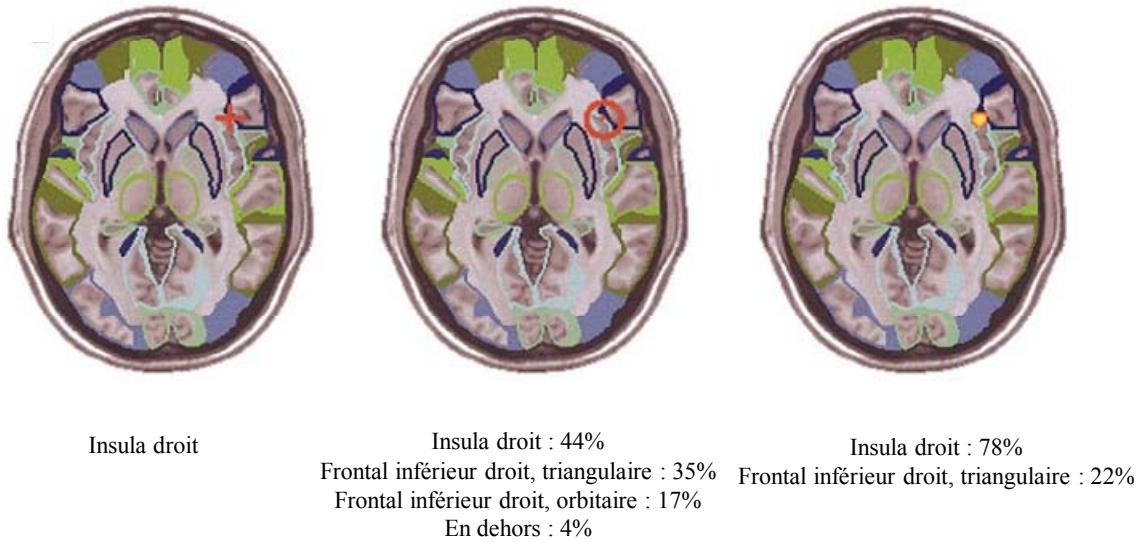


Figure 19. Méthode de segmentation automatique des volumes régionaux corticaux, N.

Tzourio-Mazoyer et al⁷⁴

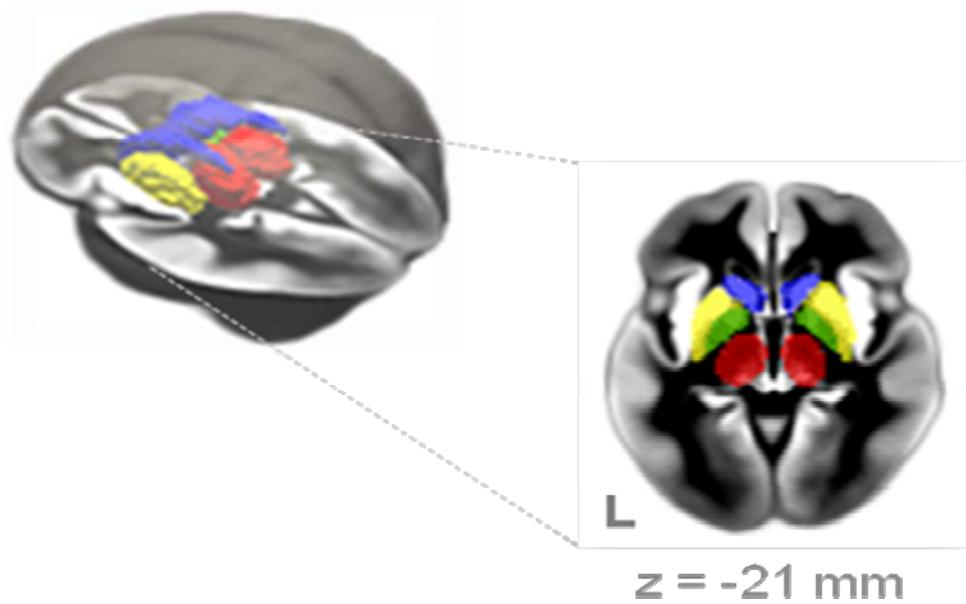


Figure 20. Volumétrie automatisée des noyaux gris profonds

Tableau 26. Volumes régionaux de substance grise

Volumes régionaux de substance grise
Volumes corticaux
Cortex sensorimoteur
Lobe frontal
Lobe pariétal
Lobe temporal
Lobe occipital
Système limbique
Lobe limbique
Insula
Gyrus parahippocampique
Hippocampe
Cervelet
Hémisphère cérébelleux
Vermis cérébelleux
Noyaux gris profond
Thalamus
Ganglion de la base
Noyau caudé
Putamen
Pallidum

3.4.2.4. Statistiques descriptives

Les caractéristiques de la population sont présentées pour l'ensemble de la population, par tertiles de vitesse de marche ainsi que par tertiles de volume total de substance grise. L'association entre les différentes caractéristiques cliniques et la vitesse de marche a été étudiée

par des modèles de régression linéaire ajustés sur l'âge et le sexe. L'association entre les caractéristiques et le volume total de substance grise a été étudiée par des modèles de régression linéaire ajustés sur l'âge, le sexe et le volume intracrânien ; l'ajustement sur le volume intracrânien permet de prendre en compte le fait que la taille du volume de substance grise dépend du volume total intracrânien.

3.4.2.5. Effet de la latéralité

Tous les volumes régionaux mesurés (à l'exception du vermis cérébelleux) sont des volumes pairs (droit et gauche). Pour étudier l'effet de la latéralité sur la relation entre la vitesse de marche et le volume focale de substance grise étudié, nous avons utilisé un modèle d'équations d'estimations généralisées (GEE) au moyen de la procédure PROC GENMOD de SAS afin de tester si l'effet des volumes sur la vitesse de marche dépendait du côté ; pour cela, une interaction a été introduite entre les volumes et la latéralité.

La latéralité n'avait pas de rôle significatif dans la relation entre la vitesse de marche et les différents volumes testés. Nous avons donc utilisé pour nos analyses le volume moyen des différents volumes de substance grise, défini comme la somme des volumes droit et gauche divisée par deux.

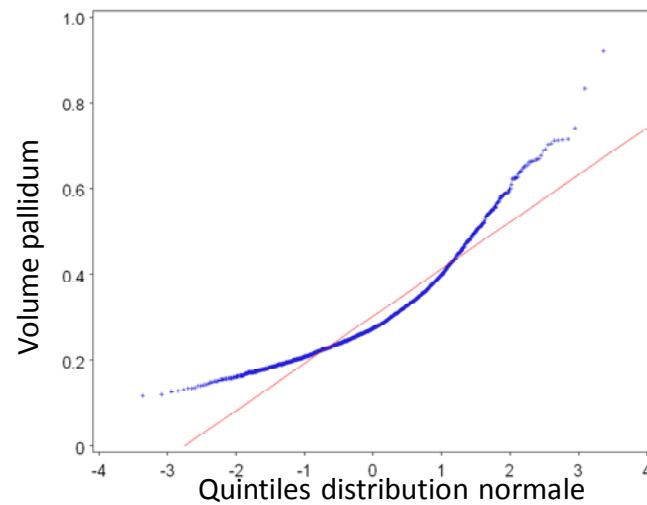
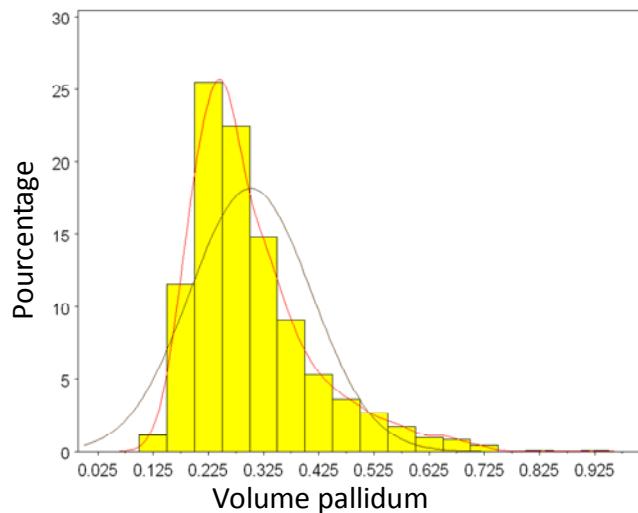
3.4.2.6. Codage des variables continues

Transformation logarithmique des volumes

Les volumes régionaux de substance grise mesurés sont des variables continues. Nous avons testé la normalité de la distribution de ces variables dans la population au moyen des tests de Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Will, ainsi que par des représentations graphiques de leurs distributions et des représentations Quantiles-Quantiles (Q-Q plot) (Figure 21). La transformation logarithmique des volumes permettait d'obtenir des distributions proches d'une

distribution normale ; nous avons donc utilisé dans nos analyses le logarithme des différents volumes de substance grise.

Distribution du volume du pallidum dans la population



Transformation logarithmique

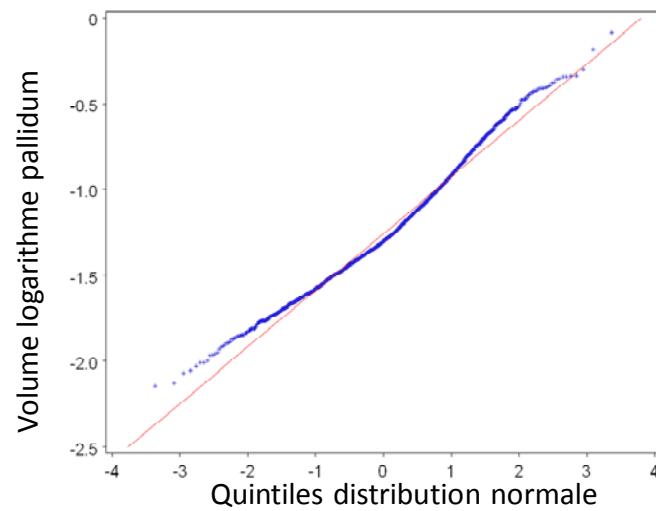
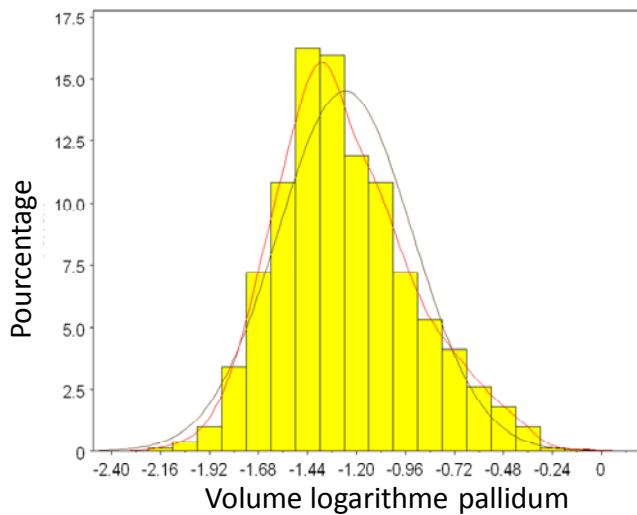


Figure 21. Transformation logarithmique des volumes

Codage des volumes : linéarité des relations

Le codage le plus naturel pour une variable continue est un codage linéaire, éventuellement après une transformation pour améliorer la normalité de sa distribution. Cette approche suppose que la relation entre la variable et la variable dépendante est linéaire. Des codages plus élaborés, comme les *splines*, permettent d'évaluer si cette hypothèse est raisonnable et, si ce n'est pas le cas, de définir le codage approprié. Un *spline* se définit comme une fonction définie par morceaux par des polynômes. Concrètement, les différents volumes sont divisés en différents intervalles (définis par des nœuds) et au sein de chaque intervalle, la relation entre le volume et la vitesse est modélisée par une fonction polynomiale (termes au carré et au cube par exemple). Nous avons utilisé la méthode des *splines* cubiques restreints^{149,150} :

- Les différents nœuds ont été définis par les quintiles de distribution du volume étudié ;
- Les intervalles inférieur et supérieur sont représentés par un terme linéaire (*spline* restreint) ;
- Les intervalles intermédiaires sont représentés par un *spline* cubique défini par un terme linéaire, un terme quadratique et un terme au cube.

Nous avons représenté de manière graphique la relation entre la vitesse de marche et les volumes de substance grise par des *splines* (Figure 22) et testé la significativité des termes quadratiques et cubiques par rapport au terme linéaire ; cette approche permet de déterminer si l'ajout des *splines* représente une amélioration ou pas par rapport au codage linéaire.

L'utilisation de *splines* ne représentait pas une amélioration statistiquement significative par rapport au modèle linéaire plus simple. Nous avons donc choisi un codage linéaire des volumes dans nos analyses qui a l'avantage d'être un modèle plus parcimonieux et facilement interprétable.

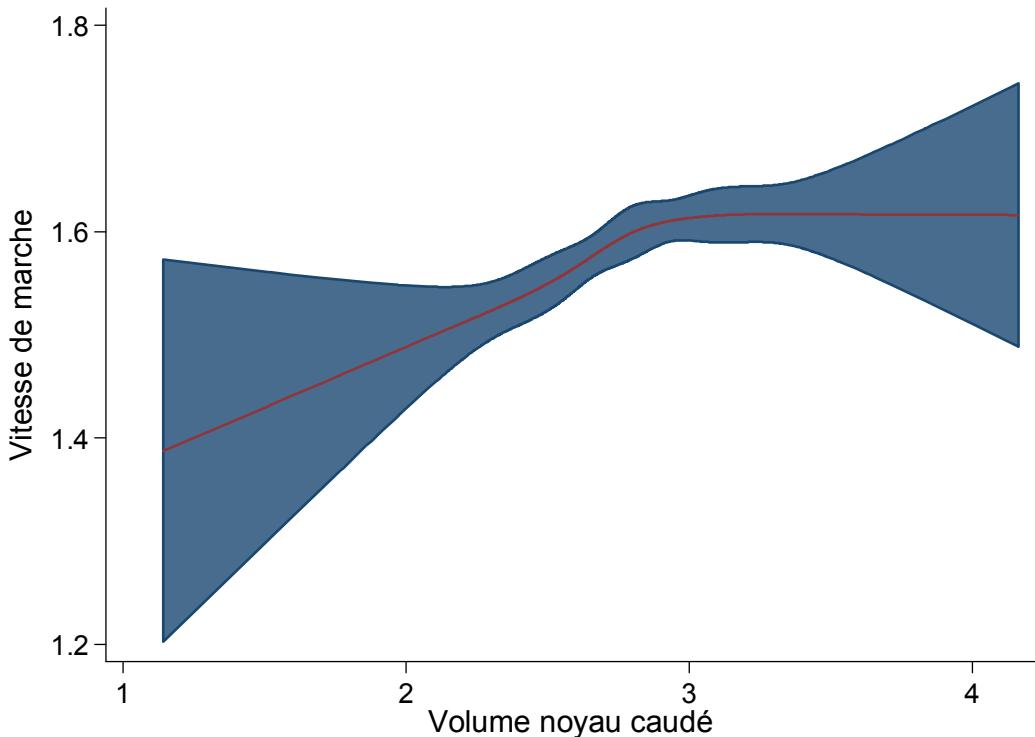


Figure 22. Représentation graphique d'un *spline* cubique pour la relation entre la vitesse de marche et le volume du noyau caudé

3.4.2.7. Analyses volume par volume

Dans un premier temps, nous avons étudié la relation entre la vitesse de marche et chacun des différents volumes régionaux de substance grise, considérés individuellement, dans des modèles de régression linéaire. Nous avons donc construit un modèle pour chacun des volumes, la vitesse de marche étant la variable dépendante et le volume la variable explicative. La vitesse de marche et les volumes ont été considérés comme des variables continues après transformation logarithmique. De manière à pouvoir comparer entre eux les coefficients de régression associés aux différents volumes indépendamment de leurs différences de distribution (le lobe frontal étant par exemple 30 fois plus volumineux que le noyau caudé), nous avons standardisé les volumes dans nos analyses afin d'obtenir des z-scores (moyenne = 0, écart-type

= 1). Les coefficients de régression obtenus sont donc des coefficients standardisés et peuvent être directement comparés entre eux.

Dans un premier modèle (modèle 1), la relation entre les volumes de substance grise et la vitesse de marche était ajustée sur les principales caractéristiques associées à la vitesse de marche (âge, sexe, indice de masse corporelle, niveau d'éducation) ainsi que sur les caractéristiques IRM ayant été précédemment associées à la vitesse de marche (volume des hypersignaux, infarctus silencieux) et sur le volume total intracrânien.

Un deuxième modèle (modèle 2) incluait, en plus des covariables précédentes, la cognition évaluée par le score MMSE, de manière à évaluer si la relation entre les volumes et la vitesse de marche est expliquée par la relation entre les volumes et la cognition.

Enfin, les facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, tabagisme) et la symptomatologie dépressive étaient rajoutés dans un troisième modèle.

3.4.2.8. Modèle multivarié : prise en compte de l'ensemble des volumes

Dans un deuxième temps, nous avons développé un modèle statistique tenant compte de l'ensemble des volumes régionaux pour étudier les effets propres de chaque volume indépendamment des autres volumes. En effet, il existe un certain degré de corrélation entre les volumes régionaux qui nécessite d'être pris en compte. Le Tableau 27 présente les coefficients de corrélation partiels de Spearman entre les différents volumes régionaux, ajustés sur l'âge, le sexe et le volume intracrânien. Le lobe occipital et le lobe pariétal ont ainsi par exemple un coefficient de corrélation partiel de 0.77. L'introduction de variables fortement corrélées dans un même modèle de régression linéaire peut entraîner une instabilité dans l'estimation des coefficients de régression calculés. Une des stratégies possibles pourrait être d'utiliser un modèle de sélection pas à pas des variables avec élimination à chaque étape des paramètres non significatifs. Toutefois, cette approche a été critiquée.¹⁵¹

Une autre difficulté est liée aux comparaisons multiples. En effet, nous étudions 16 volumes, le risque de conclure à tort à une association avec un risque de première espèce inférieur à 5% devient alors important.

Pour pallier à ces différents problèmes méthodologiques, nous avons implémenté un modèle hiérarchique semi-Bayésien^{152,153} au moyen de la procédure SAS GLIMMIX.¹⁵⁴ Le modèle semi-Bayésien, qui est une forme de régression hiérarchique, permet d'estimer les effets indépendants de multiples variables, et permet de plus :

- Une meilleure estimation des paramètres de régression par rapport à des méthodes conventionnelles (et notamment les méthodes pas à pas).
- D'éviter l'exclusion de facteurs de confusion non reconnus.
- D'incorporer des éléments de connaissances a priori.
- De prendre en compte le problème des tests multiples.¹⁵¹

Le modèle inclut deux niveaux :

- Un premier niveau correspondant à une régression avec toutes les variables.
- Un second niveau qui est une régression linéaire des coefficients de régression de premier niveau en fonction de catégories préspécifiées, permettant d'estimer l'effet moyen de chaque catégorie.

L'estimateur final du modèle semi-Bayésien est une moyenne pondérée des estimateurs de premier et second niveau pour chacune des variables.¹⁵⁵

Dans nos analyses, nous avons utilisé des variables de deuxième niveau regroupant plusieurs volumes parmi les 16 volumes étudiés, par proximité géographique ou fonctionnelle.

Nous avons ainsi fait les regroupements suivants :

- Cortex sensorimoteur / Lobe frontal / Lobe pariétal.
- Lobe temporal / Lobe occipital.
- Lobe limbique / Insula / Gyrus parahippocampique / Hippocampe.

- Hémisphère cérébelleux / Vermis cérébelleux.
- Thalamus.
- Noyau caudé / Putamen / Pallidum (ganglions de la base).

Cette approche semi Bayesienne nécessite de définir la variance résiduelle de second niveau (Tau^2). Nous l'avons définie comme étant la différence entre le plus grand et le plus petit des coefficients de régression observés dans l'approche volume par volume (Tableau 30) divisée par 3.92, ce qui correspond à une probabilité de 95% que le paramètre observé soit inclus dans cet intervalle.

Tableau 27. Coefficients de corrélation partiels de Spearman, ajustés sur l'âge, le sexe et le volume intracrânien

	Cortex sensorimoteur	Lobe frontal	Lobe pariétal	Lobe temporal	Lobe occipital	Lobe limbique	Insula	Parahippocampe	Hippocampe	Hémisphère cérébelleux	Vermis cérébelleux	Thalamus	Noyau caudé	Putamen	Pallidum	Hypersignaux SB
Cortex sensorimoteur	1.00															
Lobe frontal	0.77	1.00														
Lobe pariétal	0.75	0.72	1.00													
Lobe temporal	0.67	0.73	0.73	1.00												
Lobe occipital	0.7	0.68	0.77	0.69	1.00											
Lobe limbique	0.62	0.64	0.69	0.71	0.70	1.00										
Insula	0.50	0.64	0.53	0.57	0.57	0.59	1.00									
Parahippocampe	0.45	0.41	0.49	0.54	0.54	0.82	0.38	1.00								
Hippocampe	0.39	0.47	0.42	0.53	0.46	0.63	0.43	0.6	1.00							
Hémisphère cérébelleux	0.28	0.26	0.33	0.18	0.37	0.28	0.23	0.17	0.20	1.00						
Vermis cérébelleux	0.23	0.24	0.23	0.20	0.23	0.17	0.15	0.09	0.21	0.53	1.00					
Thalamus	0.38	0.41	0.31	0.36	0.24	0.20	0.32	0.13	0.28	0.11	0.14	1.00				
Noyau caudé	0.23	0.36	0.25	0.30	0.25	0.20	0.45	0.12	0.25	0.17	0.11	0.39	1.00			
Putamen	0.13	0.16	0.13	0.10	0.15	0.11	0.39	0.04	0.02	0.08	0.01	0.27	0.50	1.00		
Pallidum	0.14	0.14	0.10	0.10	0.12	0.08	0.24	0.06	0.03	0.04	-0.02	0.16	0.28	0.45	1.00	
Hypersignaux SB	-0.14	-0.20	-0.15	-0.17	-0.13	-0.12	-0.04	-0.12	-0.09	-0.05	-0.04	-0.14	0.06	0.11	0.03	1.00

3.4.3. Résultats

3.4.3.1. Caractéristiques des participants

Les caractéristiques des 1623 participants inclus dans cette étude sont présentées dans le Tableau 28. L'âge moyen était de 73.3 (DS = 4.1) ans et 61% des participants étaient des femmes. Le volume total moyen de substance grise était de 509.2 (DS = 51.1) cm³, le volume moyen d'hypersignaux était de 5.5 (DS = 5.0) cm³ et 9% de la population avaient au moins un infarctus silencieux. Une vitesse de marche plus lente était associée à un âge plus élevé, au sexe féminin, à un indice de masse corporelle plus élevé, un bas niveau d'éducation, à un score MMSE plus bas, à la symptomatologie dépressive, ainsi qu'à l'hypertension artérielle. Le volume total de substance grise était associé à la vitesse de marche ; cette relation est illustrée par la Figure 23. Un volume total de substance grise plus élevé était associé à un âge plus jeune, à un indice de masse corporelle plus élevé, à un niveau d'études plus élevé, à une moindre fréquence de diabète, d'hypercholestérolémie ou d'infarctus silencieux.

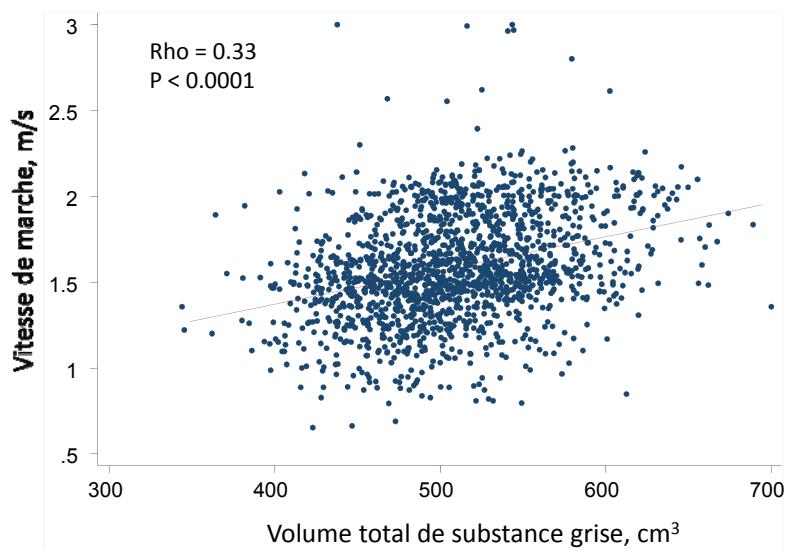


Figure 23. Relation entre le volume total de substance grise cérébrale et la vitesse de marche

Tableau 28. Caractéristiques de la population de l'étude

Caractéristiques	Tous (N=1623)	Tertiles de vitesse de marche, m/s			P *	Tertiles de volume de substance grise, cm ³			P †
		<1.50 (N=499)	1.50 - 1.70 (N=572)	> 1.70 (N=552)		≤ 485 (N=536)	485 - 573 (N=536)	≥ 573 (N=551)	
Caractéristiques cliniques									
Age moyen (DS), années	73.3 (4.1)	73.7 (3.9)	72.5 (4.1)	70.9 (3.8)	<0.001	74.1 (3.9)	71.8 (3.9)	71.1 (3.8)	<0.001
Femmes, n (%)	982 (60.5)	411 (82.4)	372 (65.0)	199 (36.1)	<0.001	470 (87.7)	336 (62.7)	176 (31.9)	0.63
IMC moyen (DS), kg/m ²	25.4 (3.8)	26.0 (4.2)	25.4 (3.6)	24.7 (3.3)	<0.001	25.0 (3.8)	25.5 (3.8)	25.6 (3.6)	0.03
Bas niveau d'éducation, n (%) ‡	510 (31.4)	226 (45.4)	161 (28.2)	123 (22.3)	<0.001	201 (37.6)	171 (31.9)	138 (25.1)	0.03
Score MMSE moyen (DS)	27.7 (1.8)	27.3 (1.9)	27.8 (1.7)	28.0 (1.7)	<0.001	27.4 (1.9)	27.7 (1.8)	28.0 (1.7)	0.08
Symptômes dépressifs, n (%) §	214 (13.4)	104 (21.3)	51 (8.9)	59 (10.8)	<0.001	79 (15.1)	68 (12.8)	67 (12.3)	0.26
Hypertension, n (%) ¶	1248 (76.9)	400 (80.2)	446 (77.9)	402 (72.8)	<0.001	416 (77.6)	410 (76.5)	422 (76.6)	0.14
Diabète, n (%) **	129 (8.0)	39 (7.9)	49 (8.7)	41 (4.5)	0.23	53 (10.0)	36 (6.8)	40 (7.3)	<0.001
Hypercholestérolémie, n (%) ††	621 (38.5)	208 (41.9)	229 (40.4)	184 (33.6)	0.09	236 (44.5)	195 (36.4)	190 (34.8)	0.01
Tabagisme (ancient ou actuel) , n (%)	617 (38.0)	124 (24.9)	193 (34.6)	295 (53.4)	0.30	137 (25.6)	199 (37.1)	281 (51.0)	0.09
Vitesse de marche moyenne (DS), m/s	1.59 (0.30)	—	—	—	—	1.46 (0.28)	1.60 (0.29)	1.69 (0.30)	0.01
Caractéristiques IRM									
Volume moyen (DS) de substance grise, cm ³	509.2 (51.1)	488.2 (46.9)	507.4 (48.6)	530.1 (49.0)	0.03	—	—	—	—
Volume moyen (DS) d'hypersignaux, cm ³	5.5 (5.0)	5.8 (5.6)	5.5 (5.2)	5.3 (4.2)	0.01	5.6 (6.0)	5.2 (4.3)	5.8 (4.6)	<0.001
Infarctus silencieux, n (%)	150 (9.2)	42 (8.4)	58 (10.1)	50 (9.1)	0.38	49 (9.1)	53 (9.9)	48 (8.7)	0.02

* Ajusté sur âge et sexe. Les analyses sur le volume de substance grise et d'hypersignaux sont aussi ajustées sur le volume intracrânien.

† Ajusté sur âge, sexe et volume intracrânien.

‡ Non scolarisé ou école primaire sans diplôme.

§ Evalués par l'échelle CESD.

¶ Tension artérielle ≥ 140/90 mmHg ou prise de traitement antihypertenseur.

** Prise d'antidiabétique ou glycémie à jeûn ≥ 7.0 mmol/L

†† Hypolipémiant ou cholestérol total ≥ 7.25 mmol/L.

Tableau 29. Volumes régionaux de substance grise

Volumes régionaux de substance grise, cm³, moyenne (DS) *		N=1623
Cortex sensorimoteur		22.5 (2.7)
Lobe frontal		43.6 (4.9)
Lobe pariétal		21.5 (2.4)
Lobe temporal		29.9 (3.3)
Lobe occipital		31.3 (3.6)
Lobe limbique		26.5 (2.9)
Insula		5.7 (0.7)
Gyrus parahippocampique		3.4 (0.4)
Hippocampe		3.3 (0.4)
Hémisphère cérébelleux		35.1 (3.4)
Vermis cérébelleux		6.6 (0.9)
Thalamus		2.9 (0.4)
Ganglions de la base		6.3 (0.8)
Noyau caudé		2.8 (0.4)
Putamen		3.2 (0.5)
Pallidum		0.3 (0.1)

Les volumes sont regroupés selon les variables de second niveau utilisées dans le modèle semi-Bayésien.

* Moyenne du côté droit et gauche.

Le Tableau 29 présente les moyennes des mesures des volumes régionaux de substance grise dans la population. Le lobe frontal avait ainsi un volume moyen de 43.6 (DS = 4.9) cm³ et le noyau caudé un volume moyen de 2.8 (DS = 0.4) cm³.

3.4.3.2. Relation entre la vitesse de marche et les volumes régionaux de substance grise : régression linéaire volume par volume

Le Tableau 30 présente le résultat de l'analyse par des modèles de régression linéaire de la relation entre la vitesse de marche et chacun des volumes régionaux de substance grise. Dans le premier modèle, ajusté sur l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, le niveau d'éducation, le volume intracrânien, le volume d'hypersignaux et la présence d'infarctus silencieux, il y avait une relation significative entre la vitesse de marche et différents volumes régionaux : cortex sensorimoteur, lobe frontal, lobe pariétal, lobe temporal, insula, thalamus, ganglions de la base et, parmi ces derniers, le noyau caudé. En comparant la valeur des coefficients de régression standardisés (β), la relation était la plus forte pour le noyau caudé ($\beta = 0.114$), le cortex sensorimoteur ($\beta = 0.091$) et l'insula ($\beta = 0.070$). Dans ce modèle, il n'y avait pas de relation entre la vitesse de marche et le volume total de substance grise ou les volumes cérébelleux.

Après ajustement supplémentaire sur la cognition (MMS) et les facteurs de risque vasculaire et la dépression (modèle 3), la relation entre la vitesse de marche et les volumes régionaux persistait pour le cortex sensorimoteur, l'insula, les ganglions de la base et le noyau caudé.

Tableau 30. Relation entre la vitesse de marche et les volumes régionaux de substance grise : analyse en régression linéaire volume par volume

Volumes de substance grise	Modèle 1 *		Modèle 2 †		Modèle 3 ‡	
	Beta (ES)	P	Beta (ES)	P	Beta (ES)	P
Volume total de substance grise	0.062 (0.040)	0.12	0.054 (0.040)	0.17	0.054 (0.040)	0.18
Cortex sensorimoteur	0.091 (0.034)	0.008	0.085 (0.034)	0.01	0.090 (0.034)	0.009
Lobe frontal	0.076 (0.035)	0.03	0.066 (0.035)	0.06	0.067 (0.035)	0.06
Lobe pariétal	0.065 (0.032)	0.04	0.059 (0.032)	0.07	0.055 (0.032)	0.09
Lobe temporal	0.074 (0.035)	0.03	0.072 (0.034)	0.04	0.061 (0.035)	0.08
Lobe occipital	0.040 (0.034)	0.24	0.039 (0.034)	0.26	0.030 (0.034)	0.38
Lobe limbique	0.008 (0.037)	0.84	0.009 (0.036)	0.80	0.009 (0.037)	0.80
Insula	0.080 (0.031)	0.01	0.076 (0.031)	0.01	0.075 (0.031)	0.02
Gyrus parahippocampique	-0.020 (0.032)	0.52	-0.017 (0.031)	0.58	-0.020 (0.032)	0.54
Hippocampe	0.027 (0.030)	0.36	0.027 (0.030)	0.36	0.027 (0.030)	0.37
Hémisphère cérébelleux	0.033 (0.029)	0.27	0.030 (0.029)	0.30	0.034 (0.029)	0.25
Vermis cérébelleux	0.012 (0.024)	0.62	0.007 (0.024)	0.76	0.010 (0.024)	0.67
Thalamus	0.051 (0.024)	0.03	0.046 (0.024)	0.05	0.046 (0.024)	0.05
Ganglion de la base	0.075 (0.025)	0.003	0.069 (0.025)	0.005	0.067 (0.025)	0.008
Noyau caudé	0.114 (0.024)	<0.001	0.107 (0.024)	<0.001	0.110 (0.024)	<0.001
Putamen	0.035 (0.025)	0.16	0.031 (0.025)	0.22	0.026 (0.025)	0.31
Pallidum	-0.006 (0.022)	0.79	-0.007 (0.022)	0.73	-0.010 (0.022)	0.63

Beta: coefficient standardisé de régression. ES: erreur standard.

* Ajusté sur âge, sexe, IMC, niveau d'éducation, volume intracrânien, volume d'hypersignaux et la présence d'infarctus silencieux.

† Modèle 1 + score MMS.

‡ Modèle 2 + symptomatologie dépressive, hypertension, diabète, hypercholestérolémie et tabagisme.

3.4.3.3. Relation entre la vitesse de marche et les volumes régionaux de substance grise : modèle hiérarchique semi-Bayésien

Le Tableau 31 et le Tableau 32 présentent les résultats de l'analyse semi-Bayésienne de la relation entre la vitesse de marche et les volumes régionaux de substance grise. Un seul modèle a été utilisé incluant les différents volumes qui sont par ailleurs regroupés dans un deuxième niveau par proximité géographique ou fonctionnelle. Dans l'analyse présentée dans le Tableau 31, le volume des ganglions de la base a été considéré de manière globale, alors que dans celle présentée dans le Tableau 32, le volume des ganglions de la base a été décomposé en ses différents composants : noyau caudé, putamen et pallidum.

Dans un premier modèle ajusté sur âge, sexe, indice de masse corporelle, niveau d'éducation, volume intracrânien, volume d'hypersignaux, la présence d'infarctus silencieux et les différents volumes, il y avait une relation significative avec la vitesse de marche uniquement pour le volume des ganglions de la base (β [ES] = 0.061 [0.028], $p=0.03$). Cette relation persistait après ajustement sur la cognition (MMS, Modèle 2) et les facteurs de risque vasculaire et la dépression (Modèle 3, β [ES] = 0.054 [0.028], $p=0.05$).

En distinguant les différents composants du volume des ganglions de la base (Tableau 32), seul le volume du noyau caudé était associé à la vitesse de marche (Modèle 3, β [ES] = 0.049 [0.019], $p=0.009$).

L'ajustement sur les fonctions cognitives (MMS) diminuait de manière notable le coefficient de régression lié aux volumes corticaux (par exemple, pour le lobe frontal : 0.043 à 0.036, soit 23% de diminution), alors que l'effet de l'ajustement était moindre pour le noyau caudé (0.050 à 0.047, soit 6% de réduction).

Tableau 31. Relation entre la vitesse de marche et les volumes régionaux de substance grise : modèle semi-Bayésien I

Volumes de substance grise	Modèle 1 *		Modèle 2 †		Modèle 3 ‡	
	Beta (ES)	P	Beta (ES)	P	Beta (ES)	P
Cortex sensorimoteur	0.042 (0.029)	0.14	0.035 (0.029)	0.21	0.049 (0.029)	0.09
Lobe frontal	0.035 (0.029)	0.23	0.027 (0.029)	0.36	0.039 (0.029)	0.19
Lobe pariétal	0.037 (0.029)	0.21	0.029 (0.029)	0.32	0.04 (0.029)	0.17
Lobe temporal	0.002 (0.042)	0.95	0.007 (0.042)	0.86	-0.018 (0.042)	0.67
Lobe occipital	-0.011 (0.042)	0.80	-0.003 (0.042)	0.94	-0.027 (0.042)	0.51
Lobe limbique	-0.024 (0.023)	0.30	-0.022 (0.023)	0.35	-0.018 (0.023)	0.45
Insula	-0.010 (0.023)	0.65	-0.008 (0.023)	0.72	-0.005 (0.023)	0.83
Gyrus parahippocampique	-0.025 (0.021)	0.24	-0.023 (0.021)	0.28	-0.020 (0.021)	0.35
Hippocampe	-0.010 (0.021)	0.63	-0.008 (0.021)	0.68	-0.005 (0.021)	0.79
Hémisphère cérébelleux	0.005 (0.021)	0.80	0.005 (0.021)	0.82	0.007 (0.022)	0.74
Vermis cérébelleux	0.001 (0.019)	0.99	-0.002 (0.019)	0.93	0.001 (0.019)	0.96
Thalamus	0.011 (0.028)	0.69	0.010 (0.028)	0.73	0.009 (0.028)	0.76
Ganglion de la base	0.061 (0.028)	0.03	0.055 (0.028)	0.05	0.054 (0.028)	0.05

Beta: coefficient standardisé de régression. ES: erreur standard.

* Ajusté sur âge, sexe, BMI, niveau d'éducation, volume intracrânien, volume d'hypersignaux et la présence d'infarctus silencieux.

† Modèle 1 + score MMS.

‡ Modèle 2 + symptomatologie dépressive, hypertension, diabète, hypercholestérolémie et tabagisme.

Tableau 32. Relation entre la vitesse de marche et les volumes locaux de substance grise : modèle semi-Bayésien II

Volumes de substance grise	Modèle 1 *		Modèle 2 †		Modèle 3 ‡	
	Beta (ES)	P	Beta (ES)	P	Beta (ES)	P
Cortex sensorimoteur	0.043 (0.029)	0.13	0.036 (0.028)	0.20	0.050 (0.029)	0.08
Lobe frontal	0.035 (0.029)	0.23	0.027 (0.029)	0.36	0.039 (0.029)	0.19
Lobe pariétal	0.037 (0.029)	0.21	0.029 (0.029)	0.32	0.04 (0.029)	0.17
Lobe temporal	-0.002 (0.042)	0.97	0.006 (0.042)	0.89	-0.02 (0.042)	0.63
Lobe occipital	-0.011 (0.042)	0.79	-0.004 (0.041)	0.93	-0.028 (0.042)	0.50
Lobe limbique	-0.024 (0.023)	0.31	-0.021 (0.023)	0.36	-0.017 (0.023)	0.45
Insula	-0.009 (0.023)	0.71	-0.007 (0.023)	0.78	-0.003 (0.023)	0.89
Gyrus parahippocampique	-0.025 (0.021)	0.24	-0.023 (0.021)	0.28	-0.02 (0.021)	0.36
Hippocampe	-0.012 (0.021)	0.57	-0.010 (0.021)	0.62	-0.007 (0.021)	0.73
Hémisphère cérébelleux	0.005 (0.021)	0.83	0.004 (0.021)	0.85	0.006 (0.021)	0.77
Vermis cérébelleux	-0.001 (0.019)	0.95	-0.003 (0.019)	0.86	-0.001 (0.019)	0.97
Thalamus	0.012 (0.028)	0.66	0.01 (0.027)	0.70	0.009 (0.028)	0.74
Noyau caudé	0.050 (0.019)	0.007	0.047 (0.019)	0.01	0.049 (0.019)	0.009
Putamen	0.012 (0.018)	0.50	0.010 (0.018)	0.57	0.008 (0.018)	0.68
Pallidum	-0.003 (0.017)	0.88	-0.004 (0.017)	0.83	-0.005 (0.017)	0.78

Beta: coefficient standardisé de régression. ES: erreur standard.

* Ajusté sur âge, sexe, BMI, niveau d'éducation, volume intracrânien, volume d'hypersignaux et la présence d'infarctus silencieux.

† Modèle 1 + score MMS.

‡ Modèle 2 + symptomatologie dépressive, hypertension, diabète, hypercholestérolémie et tabagisme.

3.4.3.4. Relation entre le volume du noyau caudé et la vitesse de marche : analyse en quartiles

L'analyse précédente a permis de mettre en évidence une relation entre le volume de noyau caudé et la vitesse de marche. Pour analyser de manière plus fine cette relation, nous avons étudié la relation entre la vitesse de marche et les quartiles de distribution du volume du noyau caudé en ajustant sur les variables définies dans le modèle 3 de l'analyse précédente (Figure 24). La relation entre le volume du noyau caudé en quartiles et la vitesse de marche augmentait de manière linéaire (p de tendance linéaire < 0.001).

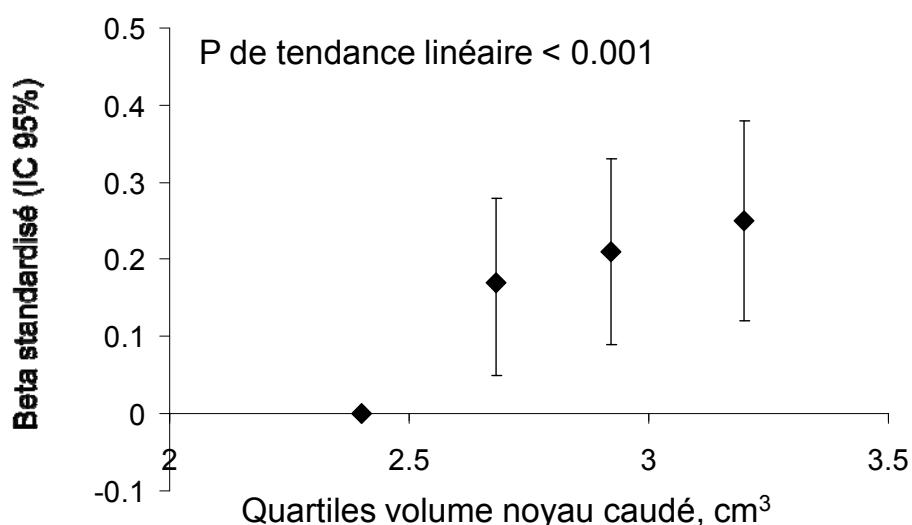


Figure 24. Relation entre vitesse de marche et quartiles du volume du noyau caudé

3.4.4. Discussion

Parmi des sujets âgés de 65 ans et plus, nous avons retrouvé une relation entre un plus petit volume de substance grise des ganglions de la base et une vitesse de marche plus lente. Dans des analyses plus détaillées, la vitesse de marche était associée au volume du noyau caudé, indépendamment de l'ajustement sur de multiples facteurs de confusion potentiels

incluant la cognition, et en tenant compte des autres volumes de substance grise. C'est à notre connaissance la plus grande étude structurale à ce jour à avoir étudié la relation entre les volumes de substance grise quantifiés en IRM et les performances motrices du sujet âgé.

Bien que de multiples travaux aient établi l'implication des ganglions de la base dans le contrôle moteur,¹⁵⁶ leurs rôles précis dans le contrôle de la marche restent encore mal connus. Une des principales difficultés est que les études sur les réseaux neuronaux impliqués dans la marche sont techniquement difficiles à mettre en place. En effet, les modèles animaux ne reflètent pour la plupart que partiellement la marche humaine, qui est caractérisée par la station bipède alors que la plupart des animaux ont une marche quadrupède. La marche ne peut être étudiée qu'indirectement en imagerie fonctionnelle, car il n'est pas possible de faire marcher un sujet durant une procédure IRM standard. Des procédures ont été développées consistant à demander aux sujets de s'imaginer marcher, mais cette approche présente un certain nombre de limites, notamment car la marche imaginée peut impliquer des structures cérébrales différentes de celles impliquées dans la marche réelle.¹⁵⁷ Les études d'enregistrements électrophysiologiques peuvent être gênées par les artéfacts musculaires moteurs liés à la marche. Les études structurelles représentent donc une approche intéressante pour déterminer quelles structures cérébrales jouent un rôle dans le contrôle de la marche.

Quelques études structurelles ont précédemment été menées. Une étude antérieure a ainsi rapporté une relation entre une moins bonne mobilité chez des femmes âgées et la dilatation ventriculaire mesurée au scanner, qui peut être considéré comme un marqueur global de l'atrophie sous-corticale.¹⁵⁸ Une autre étude a retrouvé une association entre les régions préfrontales et le cervelet avec la vitesse de marche.¹⁵⁹ Dans cette étude, des facteurs de confusion comme le volume des hypersignaux ou la cognition n'étaient que partiellement pris en compte. Plus récemment, une étude a rapporté une association entre certaines caractéristiques de la marche et les régions sensorimotrices et frontopariétales ;¹⁶⁰ ces analyses

portaient sur un faible effectif (N=220), n'étaient pas ajustées sur les volumes des noyaux gris sous-corticaux, et ne tenaient pas compte des relations inter-volumes de manière satisfaisante.

Des études en imagerie fonctionnelle confortent aussi nos résultats en rapportant l'implication de structures sous-corticales. Plusieurs études en IRM fonctionnelle ont ainsi rapporté une association entre la fonction motrice et l'activation du putamen.^{156,161} Une autre étude de représentation mentale de la marche a rapporté une activation dans le thalamus et les ganglions de la base.¹⁶² Toutefois, comme nous l'avons souligné précédemment, une des limitations de ce type d'étude est que la représentation mentale de la marche peut impliquer des circuits cérébraux qui ne sont pas strictement superposables à ceux de la marche proprement dite.¹⁵⁷

Un élément indirect plaident pour l'implication des ganglions de la base dans la marche est apporté par la physiopathologie de certaines maladies. Ainsi la maladie de Parkinson, dans laquelle est observée une dégénérescence de la voie nigro-striatale et une atteinte des boucles cortico-sous-corticales, est caractérisée par un ralentissement de la marche (marche lente et à petit pas) et par des troubles posturaux.¹⁶³ Dans la maladie de Huntington, caractérisée par une dégénérescence des noyaux caudés, des troubles de la marche peuvent apparaître de manière précoce.¹⁶⁴ Des infarctus lacunaires multiples des ganglions de la base, en particulier siégeant dans les noyaux caudés, ont par ailleurs été associés à des troubles de la marche.¹⁶⁵ Nos résultats sont aussi concordants avec les résultats d'une étude retrouvant une association entre un moindre volume du noyau caudé et un ralentissement psychique et moteur, parmi une cohorte de patients âgés suivis pour une dépression.¹⁶⁶

Des travaux expérimentaux chez l'animal apportent aussi des éléments contributifs à l'implication des noyaux gris dans la fonction locomotrice.¹⁶⁷ Ainsi les chats décortiqués, chez lesquels le cortex a été retiré en respectant les structures sous-corticales, restent capables d'activer les voies locomotrices et peuvent marcher spontanément sans aide. A l'opposé, les

chats décérébrés (section du tronc cérébral en post-mamillaire) ne peuvent pas marcher spontanément. En revanche, la marche chez ces chats devient possible après stimulation électrique ou chimique des régions mésencéphaliques locomotrices.¹⁶⁷

Un schéma théorique et très simplifié est proposé dans la Figure 25. Les ganglions de la base sont au centre d'un système complexe intégrant des boucles cortico-sous-corticales et un système de régulation du tronc cérébral. Les centres locomoteurs du tronc cérébral reçoivent une innervation GABAergique en provenance des ganglions de la base,¹⁶⁸ et il a été suggéré que les fonctions locomotrices sont continuellement régulées par ces projections inhibitrices.¹⁶⁹ Ce réseau est appelé le système ganglion de la base-tronc cérébral et joue un rôle important dans le contrôle de la locomotion. Une hypothèse plausible est que l'atrophie des ganglions de la base est associée à une moins bonne régulation de ce système et à une levée de l'inhibition, et pourrait ainsi entraîner de moins bonnes performances motrices, se traduisant par un ralentissement de la vitesse de marche. L'atrophie des ganglions de la base peut être influencée par des facteurs comme le vieillissement normal, le vieillissement cérébrovasculaire, et le vieillissement pathologique lié à des pathologies spécifiques.

Bien que le noyau caudé ait été impliqué dans le contrôle des fonctions exécutives,¹⁷⁰ l'ajustement sur la cognition ne modifiait pas significativement nos résultats, ce qui suggère que la cognition n'est pas un médiateur important dans la relation entre noyau caudé et vitesse de marche. En revanche, l'ajustement sur le score MMS diminuait d'environ 20% la valeur des paramètres de régression entre le lobe frontal ou pariétal et la vitesse de marche, ce qui suggère que la cognition a un rôle plus important dans le contrôle cortical de la marche. La tâche motrice que nous avons utilisée (vitesse de marche accélérée) était une tâche très simple, et nous ne pouvons pas éliminer que des tâches plus complexes (comme la marche en parlant ou la marche avec obstacles) pourraient impliquer d'autres aires cérébrales, en particulier des régions corticales.

3.4.5. Conclusion

Dans cette étude, nous avons montré une association entre une diminution du volume des ganglions de la base, et plus particulièrement du noyau caudé, avec la vitesse de marche lente chez le sujet âgé. Cette relation était présente indépendamment de multiples facteurs de confusion potentiels, et en tenant compte des autres volumes de substance grise, du volume des hypersignaux et des infarctus silencieux. Il s'agit à notre connaissance de la plus grande étude structurelle ayant analysé la relation entre les volumes régionaux de substance grise et la vitesse de marche. Ces résultats désignent les ganglions de la base et le noyau caudé comme étant des acteurs importants dans le vieillissement de la fonction locomotrice du sujet âgé, et précisent l'importance des structures sous-corticales dans le contrôle de la marche.

Atrophie :

- Vieillissement.
- Pathologie.
- Facteurs vasculaires.

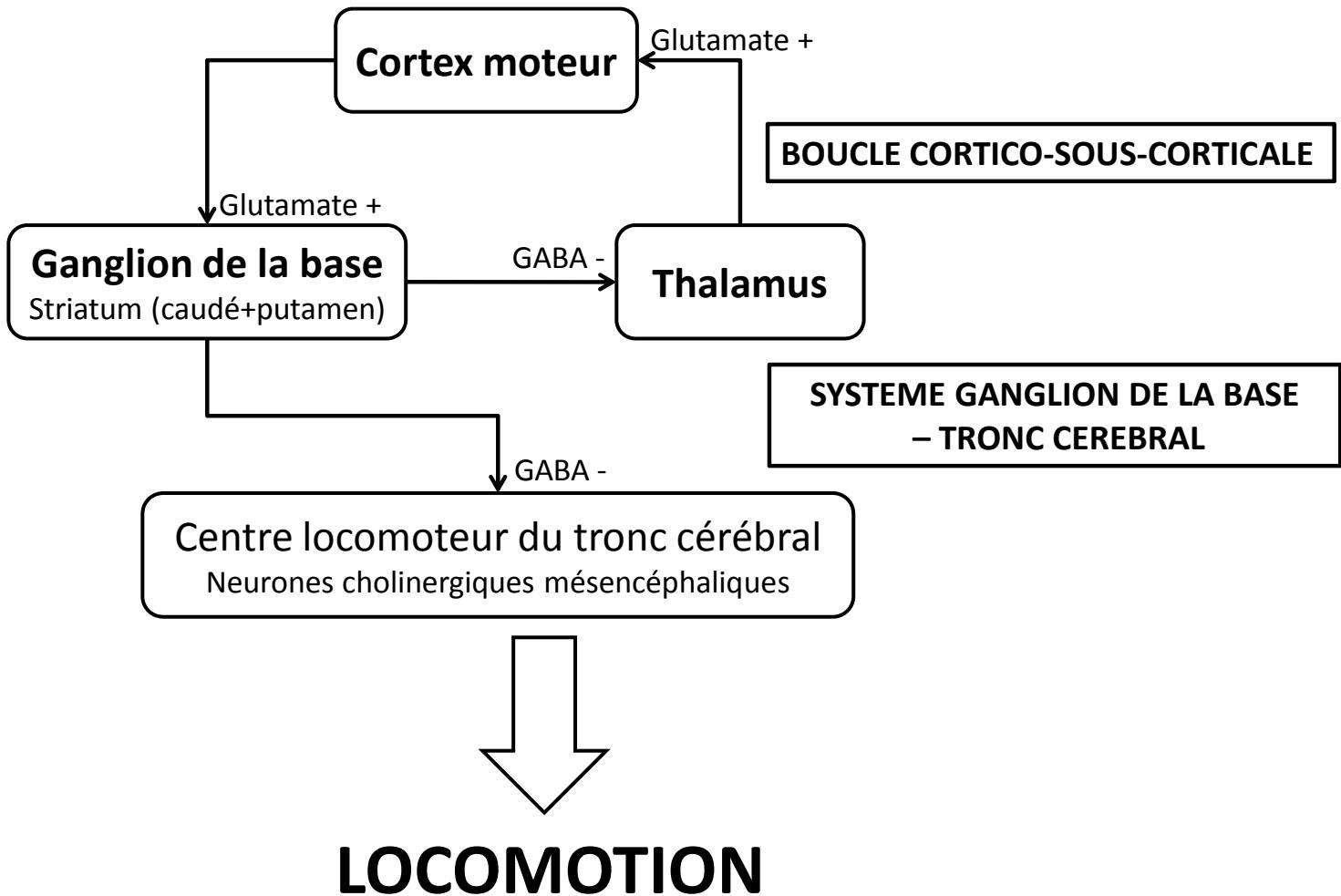
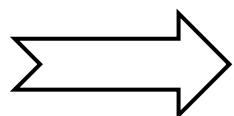


Figure 25. Schéma théorique de la commande centrale de la fonction locomotrice

**DISCUSSION GENERALE,
PERSPECTIVES ET
CONCLUSION**

4. Discussion générale, Perspectives et Conclusion

Ce travail de thèse, qui repose sur les données collectées dans le centre de Dijon de la cohorte des 3 Cités, nous a permis d'étudier les facteurs associés aux performances motrices chez des sujets volontaires, non institutionnalisés, âgés de 65 à 85 ans. Notre travail se situe dans le cadre d'une hypothèse selon laquelle les facteurs de risque vasculaire peuvent avoir une influence sur les performances motrices des sujets âgés, par le biais notamment du vieillissement cérébrovasculaire et de ses conséquences (hypersignaux de la substance blanche, infarctus lacunaires, atrophie cortico-sous-corticale).

Bien que le rôle des facteurs de risque vasculaire ait largement été étudié en relation avec les performances cognitives, peu d'études avaient jusqu'à présent abordé la question d'une relation avec les performances motrices. Des résultats antérieurs obtenus dans l'étude Dijon-3C suggéraient que cette hypothèse était intéressante à explorer, notamment en montrant une relation entre la vitesse de marche et différents marqueurs vasculaires comme l'augmentation de l'homocystéinémie,⁴³ l'épaisseur intima-média carotidienne mesurée en échographie-doppler⁴² ou les hypersignaux de la substance blanche cérébrale.⁴⁸

Nous avons étudié la relation entre l'hypertension artérielle et de moins bonnes performances motrices, tant en transversal à l'inclusion (vitesse de marche plus basse) que sur le déclin de la vitesse de marche évaluée à 7 ans, cette relation étant en partie expliquée par la présence des hypersignaux de la substance blanche. L'intérêt de ces résultats est qu'une optimisation de la prise en charge de l'hypertension artérielle pourrait permettre de ralentir le déclin moteur du sujet âgé et prévenir ses conséquences. La mesure de la vitesse de marche pourrait aussi servir de critère clinique dans un essai clinique de contrôle de l'hypertension artérielle chez le sujet âgé. Ces résultats ont fait l'objet d'une communication orale au congrès international de gériatrie (19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, Paris 2009) ainsi que d'une publication dans *Journal of Hypertension*.¹²⁵

Nous avons également montré qu'une diminution de la vitesse de marche était associée à une augmentation de la mortalité au cours du suivi à 5 ans. Pour les participants dans le tertile inférieur de la vitesse de marche, le risque de mortalité était globalement augmenté de 40%. En analysant les causes spécifiques de décès, nous avons retrouvé que l'augmentation portait essentiellement sur la mortalité d'origine cardiovasculaire, avec un risque multiplié par 3, alors que les autres causes ne différaient pas. Ces résultats ont fait l'objet d'une communication orale au congrès de l'ADELFF-EPITER (Paris, 2008), d'une communication affichée au congrès de l'American Academy of Neurology (Seattle, 2009), ainsi que d'une publication dans le *British Medical Journal*¹⁷¹ en 2009. La mesure de la vitesse de marche est un test simple, rapide et reproductible. Nos résultats apportent des arguments pour inciter à l'intégrer dans l'évaluation clinique systématique du sujet âgé, notamment comme facteur d'évaluation globale du risque de décès et du risque cardiovasculaire.

Nous avons enfin étudié la relation entre les performances motrices et les volumes régionaux de substance grise cérébraux parmi environ 2000 participants dijonnais ayant eu à l'inclusion à la fois une IRM cérébrale et une mesure de la vitesse de marche. Ces IRM ont pu être analysées de manière automatique grâce au travail du Groupe d'Imagerie Neurofonctionnelle de Caen (équipe CEA, CNRS, Université de Caen), permettant d'obtenir les volumes d'hypersignaux de la substance blanche ainsi que les volumes régionaux de substance grise. Nos analyses ont permis de montrer une association entre la vitesse de marche et le volume des ganglions de la base et plus particulièrement celui du noyau caudé. Ces travaux ont fait l'objet d'une communication affichée au congrès de l'American Academy of Neurology (Toronto, 2010) et d'un article soumis. Ils permettent une meilleure compréhension sur les mécanismes physiopathologiques de la marche, en pointant l'importance des structures sous-corticales, et soulignent l'implication du vieillissement cérébral dans la marche du sujet âgé. Une meilleure prise en charge des phénomènes liés à l'atrophie cérébrale (facteurs de

risque vasculaire, maladies neurodégénératives) pourrait ainsi permettre de prévenir le déclin moteur.

Un des points important à souligner est que la population sur laquelle repose ce travail est constituée de participants volontaires, non-institutionnalisés, et globalement en bonne santé, chez qui la survenue d'événements péjoratifs a été faible (décès, événements cardiovasculaires, démences...). Nous sommes donc en amont du concept de fragilité du sujet âgé, plus étudié dans des populations gériatriques institutionnalisés ou malades.¹²⁴ La vitesse de marche a toutefois montré être un marqueur sensible dans cette population, pouvant ainsi permettre de mettre en évidence des différences en fonction du statut hypertensif, être prédictif du décès à 5 ans, ou bien refléter les différences de volumes des structures cérébrales sous-corticales.

En raison du protocole de l'étude des 3 Cités, nos analyses étaient limitées à des sujets âgés de 65 ans et plus et les résultats de nos analyses ne peuvent donc pas s'appliquer à des sujets plus jeunes, ce qui représente une des limites de nos travaux. Certains auteurs ont pu étudier la vitesse de marche en population générale dès l'âge de 50 ans et retrouvent de manière précoce un déclin des fonctions motrices.¹⁷² Il semble donc pertinent de s'intéresser à l'avenir au déclin des performances motrices chez des sujets plus jeunes.

Comme dans toutes les études longitudinales chez les personnes âgées, l'attrition liée aux décès et aux perdus de vue est une limite que nous avons essayé de prendre en compte grâce à une méthode statistique adaptée (imputation multiple) lors de la phase d'analyse. L'attrition était d'autant plus importante que, au cours du suivi, les participants avaient le choix sur le lieu d'examen (centre ou domicile) et qu'une proportion croissante de participants ont préféré que les entretiens de suivi se déroulent à leur domicile. Pour cette raison, à l'occasion de S6, nous avons proposé de mesurer la vitesse de marche à domicile grâce à un système transportable de cellules photoélectriques (les données sont en cours d'acquisition). Nous avons mesuré un grand nombre de covariables, mais il est possible que nous n'ayons pas pris en

compte certains facteurs importants associés à la vitesse de marche. Par exemple, une carence sérique en vitamine D a été associée à de moins bonnes performances motrices et à une vitesse de marche plus basse.¹⁷³ De plus, la carence en vitamine D peut être associé aussi bien à un risque accru de mortalité du sujet âgé,¹⁷⁴ qu'à une plus grande fréquence d'hypertension artérielle¹⁷⁵ en raison d'une possible action inhibitrice de la vitamine D sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.¹⁷⁶ La vitamine D pourrait ainsi représenter un facteur important à considérer dans les relations que nous avons mises en évidence dans notre travail, mais son dosage ainsi que la calcémie ne sont pas disponibles dans les données de l'étude 3C.

Les travaux présentés dans cette thèse ouvrent différentes perspectives. Nous avons montré que la vitesse de marche mesurée à l'inclusion était associée à une augmentation du risque de décès cardiovasculaire. Une question reste méconnue : la prise en compte du déclin de la vitesse de marche mesurée sur plusieurs points pourrait-elle permettre d'améliorer la prédiction de nos modèles ? Une étude observationnelle a montré que les participants dont la vitesse de marche s'améliorait avaient une diminution du risque de mortalité.¹¹³ Nous projetons donc à partir des données de l'étude des 3 Cités d'étudier la relation entre les « déclineurs » et les « non déclineurs » pour la vitesse de marche et le risque de décès. Nous projetons aussi d'étudier aussi d'autres types de tests, notamment le finger tapping test (test de vitesse psychomotrice) qui a été effectué dans l'étude des 3 Cités.

Nos travaux débouchent aussi sur des perspectives au-delà de l'étude des 3 Cités. Ils apportent des éléments en faveur d'une participation de l'hypertension artérielle au déclin des performances motrices du sujet âgé. Dans le cadre du programme hospitalier de recherche clinique ALBA (Alliskiren for Brain Aging), qui consiste à tester l'hypothèse du ralentissement de l'évolution des hypersignaux de la substance blanche par un traitement abaissant la pression artérielle chez des patients ayant une plainte mnésique, une évaluation de la vitesse de marche est prévue. Cette étude permettra de déterminer si un abaissement de la pression artérielle

permet de ralentir le déclin de la vitesse de marche. Un éditorial récent publié dans le JAMA soulignait ainsi l'intérêt de la mesure de la vitesse de marche comme critère secondaire à évaluer dans des études interventionnelles.³¹

En conclusion, le vieillissement de la population va représenter un défi majeur pour nos sociétés dans les prochaines décades, tant sur le plan social que sur le plan médical. Si le déclin des fonctions cognitives est fréquemment mis en avant, avec l'augmentation attendue du nombre de démences, le déclin des fonctions locomotrices est peut-être tout aussi problématique car ayant un retentissement important sur l'autonomie et étant à l'origine d'une importante morbi-mortalité, dont le risque de chutes ne représente qu'une partie. Pour pouvoir s'y préparer et l'anticiper, une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans le vieillissement locomoteur est nécessaire. Nos travaux, en montrant que les performances motrices sont sous l'influence des facteurs de risque cardiovasculaire, notamment via le vieillissement cérébrovasculaire, participent à une meilleure compréhension de ces phénomènes complexes et multifactoriels.

5. Bibliographie

1. <http://www.who.int/topics/ageing/fr/>.
2. http://www.chups.jussieu.fr/polys/geriatrie/tome1/01_vieillissement.pdf.
3. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html>.
4. The 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22:316-325.
5. Kelly DP. Cell biology: Ageing theories unified. *Nature* 2011;470:342-343.
6. http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=ip1089.
7. <http://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes66.pdf>.
8. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* 1995;332:556-561.
9. O'Loughlin JL, Robitaille Y, Boivin JF, Suissa S. Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol* 1993;137:342-354.
10. Galindo-Ciocon DJ, Ciocon JO, Galindo DJ. Gait training and falls in the elderly. *J Gerontol Nurs* 1995;21:10-17.
11. Masdeu JC, Sudarsky L, Wolfson L. Gait disorders in aging. Falls and therapeutic strategies. Philadelphia: Lipincott-Raven, 1997.
12. Gill TM, Williams CS, Richardson ED, Tinetti ME. Impairments in physical performance and cognitive status as predisposing factors for functional dependence among nondisabled older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996;51:M283-288.
13. Markides KS, Black SA, Ostir GV, Angel RJ, Guralnik JM, Lichtenstein M. Lower body function and mortality in Mexican American elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M243-247.

14. Shinkai S, Watanabe S, Kumagai S, et al. Walking speed as a good predictor for the onset of functional dependence in a Japanese rural community population. *Age Ageing* 2000;29:441-446.
15. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M221-231.
16. Lee Y. The predictive value of self assessed general, physical, and mental health on functional decline and mortality in older adults. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:123-129.
17. Woo J, Ho SC, Yu AL. Walking speed and stride length predicts 36 months dependency, mortality, and institutionalization in Chinese aged 70 and older. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1257-1260.
18. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging* 2009;13:881-889.
19. Beauchet O, Berrut G. [Gait and dual-task: definition, interest, and perspectives in the elderly]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2006;4:215-225.
20. <http://www.univmed.fr/ehm/UserFiles/File/Bilan%20marche%202006.pdf>.
21. <http://me.queensu.ca/people/deluzio/GaitAnalysis.php>.
22. Alexander NB, Goldberg A. Gait disorders: search for multiple causes. *Cleve Clin J Med* 2005;72:586, 589-590, 592-584 passim.
23. Tison F, Dartigues JF, Dubes L, Zuber M, Alperovitch A, Henry P. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: a population study in Gironde, France. *Acta Neurol Scand* 1994;90:111-115.

24. Azulay JP, Vacherot F, Vaugoyeau M. [Gait disorders: mechanisms and classification]. Rev Neurol (Paris) 2010;166:142-148.
25. Snijders AH, van de Warrenburg BP, Giladi N, Bloem BR. Neurological gait disorders in elderly people: clinical approach and classification. Lancet Neurol 2007;6:63-74.
26. Nutt JG, Marsden CD, Thompson PD. Human walking and higher-level gait disorders, particularly in the elderly. Neurology 1993;43:268-279.
27. Alexander NB, Goldberg A. Gait disorders: search for multiple causes. Cleve Clin J Med 2005;72:589-594.
28. Graham JE, Ostir GV, Kuo YF, Fisher SR, Ottenbacher KJ. Relationship between test methodology and mean velocity in timed walk tests: a review. Arch Phys Med Rehabil 2008;89:865-872.
29. Ostir GV, Kuo YF, Berges IM, Markides KS, Ottenbacher KJ. Measures of lower body function and risk of mortality over 7 years of follow-up. Am J Epidemiol 2007;166:599-605.
30. Viccaro LJ, Perera S, Studenski SA. Is timed up and go better than gait speed in predicting health, function, and falls in older adults? J Am Geriatr Soc 2011;59:887-892.
31. Cesari M. Role of gait speed in the assessment of older patients. Jama 2011;305:93-94.
32. Studenski S. Bradypedia: is gait speed ready for clinical use? J Nutr Health Aging 2009;13:878-880.
33. Hall WJ. Update in geriatrics. Ann Intern Med 2006;145:538-543.
34. Fritz S, Lusardi M. White paper: "walking speed: the sixth vital sign". J Geriatr Phys Ther 2009;32:46-49.
35. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. Jama 2011;305:50-58.
36. Sherrington C, Lord SR. Reliability of simple portable tests of physical performance in older people after hip fracture. Clin Rehabil 2005;19:496-504.

37. van Loo MA, Moseley AM, Bosman JM, de Bie RA, Hassett L. Test-re-test reliability of walking speed, step length and step width measurement after traumatic brain injury: a pilot study. *Brain Inj* 2004;18:1041-1048.
38. Brach JS, Perera S, Studenski S, Newman AB. The reliability and validity of measures of gait variability in community-dwelling older adults. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:2293-2296.
39. <http://www.gaitmat.com/>.
40. Barker S, Craik R, Freedman W, Herrmann N, Hillstrom H. Accuracy, reliability, and validity of a spatiotemporal gait analysis system. *Med Eng Phys* 2006;28:460-467.
41. Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *Jama* 2006;295:2018-2026.
42. Elbaz A, Ripert M, Tavernier B, et al. Common carotid artery intima-media thickness, carotid plaques, and walking speed. *Stroke* 2005;36:2198-2202.
43. Soumire A, Elbaz A, Ducros V, Tavernier B, Alperovitch A, Tzourio C. Cross-sectional association between homocysteine and motor function in the elderly. *Neurology* 2006;67:985-990.
44. Brach JS, Talkowski JB, Strotmeyer ES, Newman AB. Diabetes mellitus and gait dysfunction: possible explanatory factors. *Phys Ther* 2008;88:1365-1374.
45. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Bennett DA. Diabetes and parkinsonian signs in older persons. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:144-149.
46. Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. The Relationship Between Glycemic Control and Falls in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2007.

47. Volpato S, Ble A, Metter EJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and objective measures of lower extremity performance in older nondisabled persons: the InChianti study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:621-629.
48. Soumire A, Elbaz A, Zhu Y, et al. White matter lesions volume and motor performances in the elderly. *Ann Neurol* 2009;65:706-715.
49. Blahak C, Baezner H, Pantoni L, et al. Deep frontal and periventricular age related white matter changes but not basal ganglia and infratentorial hyperintensities are associated with falls: cross sectional results from the LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:608-613.
50. Baezner H, Blahak C, Poggesi A, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008;70:935-942.
51. Silbert LC, Nelson C, Howieson DB, Moore MM, Kaye JA. Impact of white matter hyperintensity volume progression on rate of cognitive and motor decline. *Neurology* 2008;71:108-113.
52. Rosano C, Sigurdsson S, Siggeirsdottir K, et al. Magnetization transfer imaging, white matter hyperintensities, brain atrophy and slower gait in older men and women. *Neurobiol Aging* 2008.
53. Rosano C, Brach J, Longstreth Jr WT, Newman AB. Quantitative measures of gait characteristics indicate prevalence of underlying subclinical structural brain abnormalities in high-functioning older adults. *Neuroepidemiology* 2006;26:52-60.
54. Reitz C, Trenkwalder C, Kretzschmar K, Roesler A, A VE, Berger K. Relation of cerebral small-vessel disease and brain atrophy to mild Parkinsonism in the elderly. *Mov Disord* 2006;21:1914-1919.
55. Ovbiagele B, Saver JL. Cerebral white matter hyperintensities on MRI: Current concepts and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:83-90.

56. Sorond FA, Galica A, Serrador JM, et al. Cerebrovascular hemodynamics, gait, and falls in an elderly population: MOBILIZE Boston Study. *Neurology* 2010;74:1627-1633.
57. Alperovitch A, Amouyel P, Dartigues JF, et al. [Epidemiological studies on aging in France: from the PAQUID study to the Three-City study]. *C R Biol* 2002;325:665-672.
58. Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, et al. [The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results]. *Rev Neurol (Paris)* 1991;147:225-230.
59. http://www.recensement-1999.insee.fr/RP99/rp99/page_accueil.paccueil.
60. Radloff LS. The CES-D scale: A self report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1977;1:385-401.
61. Fuhrer R, Rouillon F. La version francaise de l'echelle CES-D. *Psychiatr Psychobiol* 1989;4:163-166.
62. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-186.
63. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. the Index of Adl: a Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *Jama* 1963;185:914-919.
64. Rosow I, Breslau N. A Guttman health scale for the aged. *J Gerontol* 1966;21:556-559.
65. Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, Salamon R. Improving screening for dementia in the elderly using, Mini-Mental State Examination subscores, Benton's Visual Retention Test, and Isaacs' Set Test. *Epidemiology* 1992;3:185-188.
66. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-1153.
67. http://support.sas.com/kb/25/addl/fusion25031_1_intracc.sas.txt.
68. Bland JM, Altman DG. Measurement error. *Bmj* 1996;313:744.

69. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-310.
70. Maillard P, Delcroix N, Crivello F, et al. An automated procedure for the assessment of white matter hyperintensities by multispectral (T1, T2, PD) MRI and an evaluation of its between-centre reproducibility based on two large community databases. *Neuroradiology* 2008;50:31-42.
71. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>.
72. Ashburner J, Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp* 1999;7:254-266.
73. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000;11:805-821.
74. Tzourio-Mazoyer N, Landau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15:273-289.
75. Glymour MM, Weuve J, Berkman LF, Kawachi I, Robins JM. When is baseline adjustment useful in analyses of change? An example with education and cognitive change. *Am J Epidemiol* 2005;162:267-278.
76. Dufouil C, de Kersaint-Gilly A, Besancon V, et al. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities: the EVA MRI Cohort. *Neurology* 2001;56:921-926.
77. Liao D, Cooper L, Cai J, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *Stroke* 1996;27:2262-2270.
78. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 2002;125:765-772.

79. Knopman DS, Roberts R. Vascular risk factors: imaging and neuropathologic correlates. *J Alzheimers Dis* 2010;20:699-709.
80. McGinn AP, Kaplan RC, Verghese J, et al. Walking speed and risk of incident ischemic stroke among postmenopausal women. *Stroke* 2008;39:1233-1239.
81. Shah RC, Wilson RS, Bienias JL, Arvanitakis Z, Evans DA, Bennett DA. Blood pressure and lower limb function in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:839-843.
82. Newman AB, Arnold AM, Sachs MC, et al. Long-term function in an older cohort--the cardiovascular health study all stars study. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:432-440.
83. Samper-Ternent R, Al Snih S, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1845-1852.
84. Hausdorff JM, Herman T, Baltadjieva R, Gurevich T, Giladi N. Balance and gait in older adults with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2003;91:643-645.
85. Elias MF, Dore GA, Davey A, Robbins MA, Elias PK. From blood pressure to physical disability: the role of cognition. *Hypertension* 2010;55:1360-1365.
86. <http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm>.
87. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-1992.
88. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Jama* 2003;289:2560-2572.
89. Bovet P, Gervasoni JP, Ross AG, et al. Assessing the prevalence of hypertension in populations: are we doing it right? *J Hypertens* 2003;21:509-517.

90. Srivastava PM, Calafiore P, Macisaac RJ, et al. Prevalence and predictors of cardiac hypertrophy and dysfunction in patients with Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:313-320.
91. Wallenius S, Kumpusalo E, Parnanen H, Takala J. Drug treatment for hypertension in Finnish primary health care. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:793-799.
92. Gordon NF, Duncan JJ. Effect of beta-blockers on exercise physiology: implications for exercise training. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:668-676.
93. Spratt M, Carpenter J, Sterne JA, et al. Strategies for multiple imputation in longitudinal studies. *Am J Epidemiol* 2010;172:478-487.
94. Sterne JA, White IR, Carlin JB, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *Bmj* 2009;338:b2393.
95. Klebanoff MA, Cole SR. Use of multiple imputation in the epidemiologic literature. *Am J Epidemiol* 2008;168:355-357.
96. Li L, Pinot de Moira A, Power C. Predicting cardiovascular disease risk factors in midadulthood from childhood body mass index: utility of different cutoffs for childhood BMI. *Am J Clin Nutr* 2011.
97. Svetkey LP, Stevens VJ, Brantley PJ, et al. Comparison of strategies for sustaining weight loss: the weight loss maintenance randomized controlled trial. *Jama* 2008;299:1139-1148.
98. Kang T, Kraft P, Gauderman WJ, Thomas D. Multiple imputation methods for longitudinal blood pressure measurements from the Framingham Heart Study. *BMC Genet* 2003;4 Suppl 1:S43.
99. Bautista LE, Vargas CI, Orostegui M, Gamarra G. Population-based case-control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics. *Hypertens Res* 2008;31:401-408.

100. Rosano C, Longstreth WT, Jr., Boudreau R, et al. High Blood Pressure Accelerates Gait Slowing in Well-Functioning Older Adults over 18-Years of Follow-Up. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:390-397.
101. Hajjar I, Quach L, Yang F, et al. Hypertension, white matter hyperintensities, and concurrent impairments in mobility, cognition, and mood: the cardiovascular health study. *Circulation* 2011;123:858-865.
102. Glodzik L, Mosconi L, Tsui W, et al. Alzheimer's disease markers, hypertension, and gray matter damage in normal elderly. *Neurobiol Aging* 2011.
103. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319:1701-1707.
104. Bootsma-van der Wiel A, Gussekloo J, de Craen AJ, van Exel E, Bloem BR, Westendorp RG. Walking and talking as predictors of falls in the general population: the Leiden 85-Plus Study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1466-1471.
105. Morita M, Takamura N, Kusano Y, et al. Relationship between falls and physical performance measures among community-dwelling elderly women in Japan. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:211-216.
106. Ostir GV, Markides KS, Black SA, Goodwin JS. Lower body functioning as a predictor of subsequent disability among older Mexican Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998;53:M491-495.
107. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ, Buschke H. Abnormality of gait as a predictor of non-Alzheimer's dementia. *N Engl J Med* 2002;347:1761-1768.
108. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R, Xue X. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:929-935.
109. Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *Jama* 2004;292:1447-1453.

110. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K. A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* 2001;161:1703-1708.
111. Penninx BW, Ferrucci L, Leveille SG, Rantanen T, Pahor M, Guralnik JM. Lower extremity performance in nondisabled older persons as a predictor of subsequent hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M691-697.
112. Montero-Odasso M, Schapira M, Soriano ER, et al. Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1304-1309.
113. Hardy SE, Perera S, Roumani YF, Chandler JM, Studenski SA. Improvement in usual gait speed predicts better survival in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1727-1734.
114. Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *Jama* 2003;290:1600-1607.
115. Melzer D, Lan TY, Guralnik JM. The predictive validity for mortality of the index of mobility-related limitation--results from the EPESE study. *Age Ageing* 2003;32:619-625.
116. Wilson RS, Schneider JA, Beckett LA, Evans DA, Bennett DA. Progression of gait disorder and rigidity and risk of death in older persons. *Neurology* 2002;58:1815-1819.
117. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cesari M, Vellas B, Pahor M, Grandjean H. Physical performance measures as predictors of mortality in a cohort of community-dwelling older French women. *Eur J Epidemiol* 2006;21:113-122.
118. Cooper R, Kuh D, Hardy R. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2010;341:c4467.
119. <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.

120. Satagopan JM, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note on competing risks in survival data analysis. *Br J Cancer* 2004;91:1229-1235.
121. Rosthøj S, Andersen PK, Abildstrom SZ. SAS macros for estimation of the cumulative incidence functions based on a Cox regression model for competing risks survival data. *Comput Methods Programs Biomed* 2004;74:69-75.
122. Korn EL, Graubard BI, Midthune D. Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of the time-scale. *Am J Epidemiol* 1997;145:72-80.
123. <http://www.public.iastate.edu/~kkoehler/stat565/sas/schoen.macro.sas>.
124. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-156.
125. Dumurgier J, Elbaz A, Dufouil C, Tavernier B, Tzourio C. Hypertension and lower walking speed in the elderly: the Three-City study. *J Hypertens* 2010;28:1506-1514.
126. Kannel WB. Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog Cardiovasc Dis* 1974;17:5-24.
127. Arvanitakis Z, Wilson RS, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and progression of rigidity and gait disturbance in older persons. *Neurology* 2004;63:996-1001.
128. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *Jama* 1979;241:2035-2038.
129. Volpato S, Ble A, Metter EJ, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Objective Measures of Lower Extremity Performance in Older Nondisabled Persons: The InChianti Study. *J Am Geriatr Soc* 2008.
130. Warren TY, Barry V, Hooker SP, Sui X, Church TS, Blair SN. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. *Med Sci Sports Exerc* 2009;42:879-885.

131. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *Jama* 2003;289:1785-1791.
132. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:242-248.
133. Brinkley TE, Leng X, Miller ME, et al. Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:455-461.
134. Taaffe DR, Harris TB, Ferrucci L, Rowe J, Seeman TE. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M709-715.
135. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, et al. Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1947-1954.
136. Haddad F, Zaldivar F, Cooper DM, Adams GR. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol* 2005;98:911-917.
137. Cesari M, Kritchevsky SB, Baumgartner RN, et al. Sarcopenia, obesity, and inflammation--results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr* 2005;82:428-434.
138. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, et al. Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:639-646.
139. Strandberg TE, Tilvis RS. C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1057-1060.

140. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-843.
141. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
142. Tell GS, Lefkowitz DS, Diehr P, Elster AD. Relationship between balance and abnormalities in cerebral magnetic resonance imaging in older adults. *Arch Neurol* 1998;55:73-79.
143. Camicioli R, Moore MM, Sexton G, Howieson DB, Kaye JA. Age-related brain changes associated with motor function in healthy older people. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:330-334.
144. Guttman CR, Benson R, Warfield SK, et al. White matter abnormalities in mobility-impaired older persons. *Neurology* 2000;54:1277-1283.
145. Whitman GT, Tang Y, Lin A, Baloh RW. A prospective study of cerebral white matter abnormalities in older people with gait dysfunction. *Neurology* 2001;57:990-994.
146. Baloh RW, Ying SH, Jacobson KM. A longitudinal study of gait and balance dysfunction in normal older people. *Arch Neurol* 2003;60:835-839.
147. Wolfson L, Wei X, Hall CB, et al. Accrual of MRI white matter abnormalities in elderly with normal and impaired mobility. *J Neurol Sci* 2005;232:23-27.
148. Rosano C, Simonsick EM, Harris TB, et al. Association between physical and cognitive function in healthy elderly: the health, aging and body composition study. *Neuroepidemiology* 2005;24:8-14.
149. Marrie RA, Dawson NV, Garland A. Quantile regression and restricted cubic splines are useful for exploring relationships between continuous variables. *J Clin Epidemiol* 2009;62:511-517 e511.

150. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 2010.
151. Momoli F, Abrahamowicz M, Parent ME, Krewski D, Siemiatycki J. Analysis of multiple exposures: an empirical comparison of results from conventional and semi-bayes modeling strategies. *Epidemiology* 2010;21:144-151.
152. Witte JS, Greenland S, Haile RW, Bird CL. Hierarchical regression analysis applied to a study of multiple dietary exposures and breast cancer. *Epidemiology* 1994;5:612-621.
153. Greenland S. A semi-Bayes approach to the analysis of correlated multiple associations, with an application to an occupational cancer-mortality study. *Stat Med* 1992;11:219-230.
154. Witte JS, Greenland S, Kim LL, Arab L. Multilevel modeling in epidemiology with GLIMMIX. *Epidemiology* 2000;11:684-688.
155. Greenland S. Invited commentary: variable selection versus shrinkage in the control of multiple confounders. *Am J Epidemiol* 2008;167:523-529; discussion 530-521.
156. Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, et al. Reappraisal of the motor role of basal ganglia: a functional magnetic resonance image study. *J Neurosci* 2003;23:3432-3438.
157. Dietrich A. Imaging the imagination: the trouble with motor imagery. *Methods* 2008;45:319-324.
158. Guo X, Steen B, Matousek M, et al. A population-based study on brain atrophy and motor performance in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M633-637.
159. Rosano C, Aizenstein HJ, Studenski S, Newman AB. A regions-of-interest volumetric analysis of mobility limitations in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:1048-1055.
160. Rosano C, Aizenstein H, Brach J, Longenberger A, Studenski S, Newman AB. Special article: gait measures indicate underlying focal gray matter atrophy in the brain of older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:1380-1388.

161. Bakker M, De Lange FP, Helmich RC, Scheeringa R, Bloem BR, Toni I. Cerebral correlates of motor imagery of normal and precision gait. *Neuroimage* 2008;41:998-1010.
162. Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Strupp M, Wiesmann M, Brandt T. Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2004;22:1722-1731.
163. Moreau C, Cantiniaux S, Delval A, Defebvre L, Azulay JP. [Gait disorders in Parkinson's disease: and pathophysiological approaches]. *Rev Neurol (Paris)* 2010;166:158-167.
164. Rao AK, Muratori L, Louis ED, Moskowitz CB, Marder KS. Spectrum of gait impairments in presymptomatic and symptomatic Huntington's disease. *Mov Disord* 2008;23:1100-1107.
165. Finelli PF, Gupta F, Zeevi N. Neuroimaging of bilateral caudate infarction manifesting as Parkinsonian gait disorder. *Conn Med* 2007;71:149-150.
166. Naismith S, Hickie I, Ward PB, et al. Caudate nucleus volumes and genetic determinants of homocysteine metabolism in the prediction of psychomotor speed in older persons with depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:2096-2098.
167. Whelan PJ. Control of locomotion in the decerebrate cat. *Prog Neurobiol* 1996;49:481-515.
168. Karachi C, Grabli D, Bernard FA, et al. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest* 2010;120:2745-2754.
169. Takakusaki K, Oohinata-Sugimoto J, Saitoh K, Habaguchi T. Role of basal ganglia-brainstem systems in the control of postural muscle tone and locomotion. *Prog Brain Res* 2004;143:231-237.

170. Levy R, Friedman HR, Davachi L, Goldman-Rakic PS. Differential activation of the caudate nucleus in primates performing spatial and nonspatial working memory tasks. *J Neurosci* 1997;17:3870-3882.
171. Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetiere P, Tavernier B, Alperovitch A, Tzourio C. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. *Bmj* 2009;339:b4460.
172. Bohannon RW. Population representative gait speed and its determinants. *J Geriatr Phys Ther* 2008;31:49-52.
173. Beauchet O, Annweiler C, Verghese J, Fantino B, Herrmann FR, Allali G. Biology of gait control: Vitamin D involvement. *Neurology* 2011.
174. Annweiler C, Pochic S, Fantino B, et al. Serum vitamin D concentration and short-term mortality among geriatric inpatients in acute care settings. *Adv Ther* 2010;27:245-249.
175. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:621-630.
176. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-238.

ANNEXES

6. Annexes

Hypertension and lower walking speed in the elderly: the Three-City study

Julien Dumurgier^{a,b,c}, Alexis Elbaz^{a,b}, Carole Dufouil^{a,b}, Béatrice Tavernier^d and Christophe Tzourio^{a,b}

Objective The brain is one of the main targets of hypertension. However, little is known about the relation between hypertension and motor performances. We studied the association between hypertension and walking speed in a cohort of elderly people.

Methods Analyses are based on participants (65–85 years) from the Dijon (France) center of the Three-City study ($n = 3604$), followed every 2 years. Persistent hypertension was defined by the use of antihypertensive drugs at baseline or at first follow-up, or by high blood pressure ($\geq 140/90$ mmHg) at baseline and first follow-up. Walking speed was measured over 6 m, at baseline and fourth follow-up ($n = 1774$) after a mean (SD) duration of 7.0 (0.5) years. Brain MRI was performed in 1590 participants. Generalized linear models were used to assess the relation between hypertension and baseline walking speed or walking speed change.

Results At baseline, mean (SD) walking speed (m/s) was lower in hypertensive patients [1.51 (0.31)] than in nonhypertensive individuals [1.59 (0.30), $P < 0.001$]. During follow-up, hypertensive patients had a higher mean annual decline in walking speed [cm/s per year; 2.30 (3.4)] than nonhypertensive individuals [1.87 (3.3), $P = 0.004$]. The number of antihypertensive drugs was associated with lower walking speed at baseline and higher walking speed

decline. Adjustment for MRI white matter abnormalities attenuated these relations.

Conclusion Persistent hypertension was associated with both lower walking speed and higher decline in walking speed in the elderly. These results may be partly explained by white matter abnormalities and support the hypothesis of a contribution of vascular risk factors to motor dysfunction. *J Hypertens* 28:1506–1514 © 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Journal of Hypertension 2010, 28:1506–1514

Keywords: aging, cerebrovascular disorders, epidemiology, gait, hypertension

Abbreviations: 3C, Three-City study; BP, blood pressure; MMSE, Mini-Mental State Examination; NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drug; WMH, white matter hypersignal

^aINSERM, U708, ^bUPMC Univ Paris 06, UMR-S 708, ^cCMRR Paris Nord-IDF, GH Lariboisière–Fernand Widal, Paris and ^dCHU de Dijon, Department of Geriatrics, Dijon, France

Correspondence to Julien Dumurgier, MD, MsC, INSERM Unité 708, Hôpital de la Salpêtrière, 47 Bd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France
Tel: +33 1 42 16 25 61; fax: +33 1 42 16 25 41;
e-mail: julien.dumurgier@upmc.fr

Received 30 June 2009 Revised 10 February 2010

Accepted 15 February 2010

Introduction

The cause of gait disorders and decreased motor performances in the elderly is likely to be multifactorial [1], and recent evidence points to the role of vascular risk factors such as diabetes mellitus [2], increased homocysteine [3], or low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol [4]. Hypertension is highly prevalent among the elderly [5] and is a major risk factor for cerebrovascular disease, including clinical stroke and subclinical cerebral white matter lesions (WMLs) [6]. Although some studies have shown that hypertension is a risk factor for cognitive decline and dementia [7,8], little is known about its relation with motor function in the elderly.

Walking speed is a simple and reliable measure that is considered as a surrogate for overall quality of gait and motor function [9] and provides similar information as does a more comprehensive summary measure of physical performance [10]. Decreased walking speed has been shown to be strongly associated with adverse

health-related events such as falls [11], disability [12], hospitalization [13], and death [10,14].

The aim of this study was, therefore, to investigate the cross-sectional and longitudinal association between hypertension and walking speed in a sample of community-dwelling nondisabled elderly individuals, as part of the Three-City (3C) study.

Methods

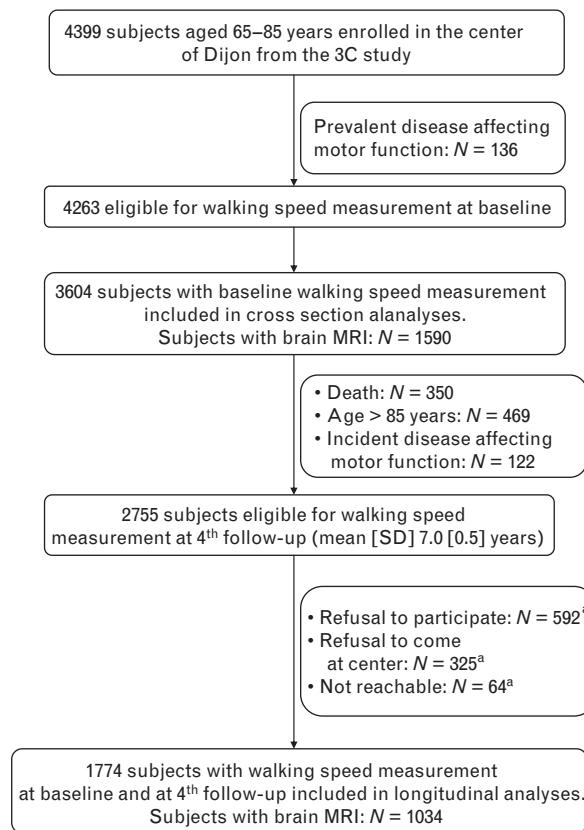
Study population

The 3C study is a prospective cohort of community-dwelling persons aged 65 years and over living in three French cities (Bordeaux, Dijon, and Montpellier). The study design has been described elsewhere [15]. A specific substudy on motor function was performed in Dijon ($N=4399$) where walking speed was measured at baseline (1999–2000) in individuals aged 85 years or less. At baseline, 3604 participants were included for cross-sectional analyses, after exclusion of those with

conditions that strongly affected motor function (dementia, disabling stroke, hip fracture, Parkinson's disease). Following the baseline examination, participants were seen at four follow-up surveys. The first, second, and fourth follow-up examinations took place over periods of 2 years. They consisted of at-home interviews followed by an examination at the study center. The third follow-up consisted in self-administered questionnaire mailed at home, and data collection took place during 1 year. After the baseline measure of walking speed, it was measured again at the fourth follow-up, after a mean (SD) duration of 7.0 (0.5) years. A total of 1774 participants were included for longitudinal analyses, after exclusion of individuals with incident diseases affecting motor function (dementia, disabling stroke, hip fracture, Parkinson's disease) and those with missing values for a walking speed measure at the fourth follow-up. The flow chart of participants enrolled in the analyses is presented in Fig. 1.

The study protocol was approved by the Ethical Committee of the University Hospital of Bicêtre (France)

Fig. 1



and written informed consent was obtained from each participant.

Data collection

Baseline demographic and medical data were collected at home during face-to-face interviews using a standardized questionnaire administered by trained psychologists. Education level was defined as no school or primary without diploma, primary with diploma, secondary without a baccalaureate degree, baccalaureate or university degree. Weight and height were measured and used to calculate BMI. Physical activity level was defined based on the daily duration of walking and athletic activities; low physical activity level was considered for participants who answered 'very little or none' for the daily duration of walking and had no athletic activity. The interview also included an inventory of all drugs prescribed during the preceding month. The name of the medication was recorded, and all drugs were subsequently coded according to the French translation of the WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification [16]. Chronic consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for joint pain was assessed and used as surrogate for rheumatic disease. Depressive symptoms were assessed using the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) [17]. Global cognitive function was assessed by the Mini-Mental State Examination (MMSE) [18]. Participants were considered as diabetic if they used antidiabetic agents or if their fasting glucose level was equal to or greater than 7.0 mmol/l. Hypercholesterolemia was defined as total cholesterol of at least 7.25 mmol/l or by use of lipid-lowering drugs. Smoking status was classified as current, past, or never. History of coronary heart disease and peripheral artery disease was assessed by questionnaire. Exertional dyspnea was self-declared using the New York Heart Association classification [19].

Definition of hypertension

At each examination, blood pressure (BP) was measured twice at home by the interviewers after at least 5 min of rest in a seated position, with an appropriately sized cuff placed on the right arm and using a validated digital electronic tensiometer (OMRON M4). The mean of both measures was used in the analyses. Use of antihypertensive drugs was determined according to the number and the type of antihypertensive drugs taken to lower BP: diuretics, β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, and others (ATC code C02).

Participants were considered as having persistent hypertension if they were treated by antihypertensive drugs for hypertension at baseline or at first follow-up, or if they had high BP (systolic BP \geq 140 mmHg or diastolic BP \geq 90 mmHg) at baseline and at first follow-up. This definition of persistent hypertension was, therefore,

based on two measures taken at two different time-points [baseline and first follow-up examinations; mean (SD) delay between the two measures = 1.8 (0.17) years] in order to reduce the risk of misclassifying hypertensive status [20,21].

Walking speed assessment

At baseline, following the home interview, participants aged 85 years or less were invited to the study center where walking speed was measured. Two photoelectric cells connected to a chronometer were placed in a corridor 6 m apart. Participants were asked to walk in the corridor at their maximum speed. The time needed to cover 6 m was measured by the photoelectric cells, and walking speed was computed as 6 m divided by time in seconds.

Walking speed was measured again using the same protocol at the fourth follow-up, in participants aged 85 years or less at that time who agreed to come to the study center. Annual walking speed change (in centimeters per second per year) was defined as the baseline walking speed measurement minus the follow-up walking speed measurement, divided by the delay between the two measurements.

Brain MRI

Brain MRI was proposed to all participants aged 80 years or less enrolled between June 1999 and September 2000 ($N=2673$); 2285 participants (82%) accepted but only 1924 scans were performed because of financial limitations. Exclusion criteria for MRI were cardiac pace-maker, valvular prosthesis, or other internal electrical/magnetic devices; history of neurosurgery/aneurysm; claustrophobia; and presence of metal fragments. The detailed MRI protocol has been previously described [22,23]. MRI acquisition was performed on a 1.5T Magnetom (Siemens, Erlangen, Germany). Fully automated image processing software was developed to measure WML volume [23]. The presence of lacunar infarcts was assessed visually by a neurologist using a standardized assessment grid.

Statistical analysis

Baseline characteristics of the study population are presented overall and according to tertiles of walking speed and to hypertensive status, and were compared using the χ^2 statistic for categorical variables or the Student's *t*-test for continuous variables.

To assess the repeatability of walking speed measurement, we performed a test-retest study on 51 participants [mean (SD) age = 80.1 (3.4) years]. Two measures of maximum walking speed were taken 5 min apart. We performed an assessment of repeatability using the methods outlined by Bland and Altman [24,25].

Generalized linear models were used to study the relation between walking speed (considered as the dependent variable) and hypertensive status. In a first model, in

addition to hypertension, three covariates strongly associated with walking speed and hypertension (age, sex, and BMI) were included. In a second model, we included additional covariates associated both with walking speed and hypertension in univariate analyses (education level, MMSE, physical activity, hypercholesterolemia, smoking, NSAIDs use). In a third model, we included variables associated with either hypertension or walking speed. In a fourth and final model, we adjusted for potential mediators: history of coronary heart disease or peripheral artery disease, and exertional dyspnea.

For longitudinal analyses, the characteristics of the study sample are presented overall and according to tertiles of annual walking speed change, and were compared using the χ^2 statistic for categorical variables or the Student's *t*-test for continuous variables. Generalized linear models were used to study the relation between annual walking speed decline (considered as the dependent variable) and hypertension. In a first model, in addition to hypertension, age, sex, baseline walking speed, and BMI were included. In a second model, we included additional covariates associated both with walking speed decline and hypertension (education level, hypercholesterolemia, smoking, physical activity level, diabetes mellitus, psychotropic drug use). In a final model, we included history of coronary heart disease and peripheral artery disease, as well as exertional dyspnea as covariates.

We studied the relation between the number of different antihypertensive drugs used at the same time and baseline walking speed or annual walking speed decline; we considered that a higher number of antihypertensive drugs represents a surrogate marker for the severity of hypertension [26,27].

Because of a large difference in walking speed in men and women, all analyses were systematically stratified by sex.

To investigate differences in walking speed across the main categories of antihypertensive drugs, we restricted the analyses to patients treated for hypertension with a monotherapy and we defined the following four-level categorical variable: users of diuretics, β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers; mean walking speed was compared across the levels of this variable using the Tukey-Kramer method to adjust for multiple comparisons.

We performed sensitivity analyses. As β -blockers can induce fatigue or dyspnea during physical exercise [28], we excluded participants using β -blockers, to investigate whether the relations observed were explained by this category of drugs. We also used multiple imputation procedures to impute missing values of walking speed at the fourth follow-up using a general linear regression model (10 imputations) including baseline predictors (age, sex, BMI, walking speed, hypertensive status)

and the delay between baseline and follow-up examinations (SAS Proc MI). Imputed datasets were analyzed as complete data and the 10 sets of results were pooled using SAS Proc MIANALYZE.

Finally, to investigate whether MRI abnormalities related to hypertension (WML volume, lacunar infarcts) explained the association between hypertension and walking speed, we repeated our cross-sectional and longitudinal analyses among participants who performed a brain MRI at baseline. In a first model, we adjusted for age, sex, and BMI. In a second model, we added WML volume and presence of lacunar infarcts.

All *P* values were two-tailed; *P* value of 0.05 or less was considered to be statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) and Stata version 10.0 (Statacorp LP, College Station, Texas, USA).

Results

Baseline characteristics of the study population (*N*=3604) are presented in Table 1. The mean (SD) age of the participants was 73.4 (4.6) years, 61.9% of them were women and 71.4% had persistent hypertension. Participants who walked slower were older, heavier, more often women, and were more likely to have depressive symptoms and exertional dyspnea than those who walked faster. They also had a lower educational, MMSE, and physical activity level, were more often treated for hypercholesterolemia, and used more frequently NSAIDs and psychotropic drugs. These associations remained significant after adjustment for age and sex. Participants who walked faster were more often ever-smokers and current alcohol drinkers than those who walked slower; however, this relation was explained by a strong confounding effect of sex and age, and it was no

longer significant after adjustment for these two variables (smoking, *P*=0.88; alcohol, *P*=0.14). Hypertension was associated with older age, male sex, higher BMI, lower education, MMSE, and physical activity level, and other vascular risk factors (diabetes, hypercholesterolemia, smoking), exertional dyspnea, and history of coronary and peripheral artery disease (Table 1); these associations remained significant after adjustment for age and sex, except for peripheral artery disease (*P*=0.11) and smoking (*P*=0.46).

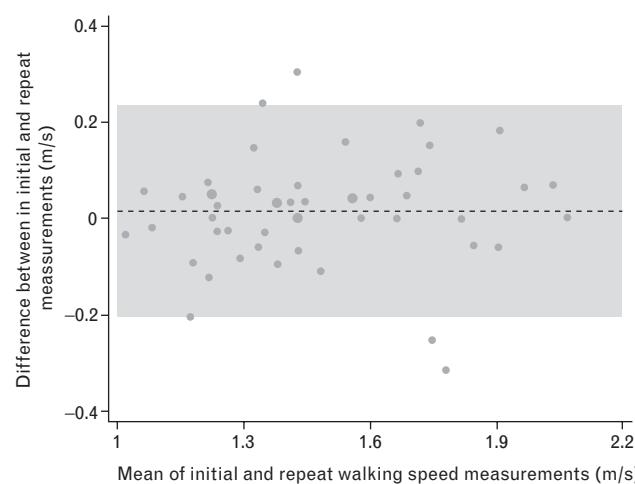
Figure 2 shows a Bland–Altman plot for initial and repeat measures of walking speed among 51 participants. The mean (SD) difference between initial and repeat walking speed was 0.015 (0.11) m/s and was not significantly different from 0 (*P*=0.34). The 95% limits of agreement ranged from -0.20 to 0.23 m/s, and the coefficient of repeatability was 0.22 m/s. The within-participant SD of walking speed was 7.8%.

The cross-sectional relation between hypertension and walking speed at baseline is presented in Table 2. Hypertensive patients had a lower mean walking speed [1.51 (0.31) m/s] than nonhypertensive individuals [1.59 (0.30)]. This difference was significant after adjustment for age, sex, and BMI (model 1, *P* value <0.001). There was a progressive decrease in mean walking speed with an increasing number of antihypertensive drugs used (*P* for trend <0.001). Further adjustment for potential confounders (models 2 and 3) or mediators (model 4) yielded similar findings. This relation was present and of the same magnitude in men and women (Table 2). Among patients treated for hypertension with a monotherapy, there were no significant differences in baseline walking speed across the main types of antihypertensive drugs (*P* values ranging from 0.11 to 0.99 after adjustment for age, sex, and BMI).

Table 1 Baseline characteristics of the study population, overall and by tertiles of walking speed and by hypertensive status

Characteristics	All	Tertiles of walking speed			<i>P</i> ^b	Hypertension ^a	
		<1.43 m/s	1.43–1.62 m/s	>1.62 m/s		No	Yes
<i>N</i>	3604	1304	1013	1287		1029	2575
Age, years, mean (SD)	73.4 (4.6)	74.9 (4.6)	73.4 (4.6)	71.9 (4.1)	<0.001	72.2 (4.3)	73.9 (4.7)
Women, <i>n</i> (%)	2231 (61.9)	1059 (81.2)	663 (65.5)	509 (39.6)	<0.001	709 (68.9)	1522 (59.1)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	25.7 (4.0)	26.4 (4.5)	25.5 (3.8)	25.1 (3.4)	<0.001	24.3 (3.4)	26.2 (4.1)
Low education level, <i>n</i> (%) ^c	1240 (34.3)	618 (47.4)	306 (30.2)	316 (24.6)	<0.001	299 (29.1)	941 (36.5)
MMSE score, mean (SD)	27.5 (1.9)	27.0 (2.0)	27.6 (1.8)	27.8 (1.7)	<0.001	27.6 (1.9)	27.4 (1.9)
Depressive symptoms, <i>n</i> (%) ^d	460 (12.9)	225 (17.5)	112 (11.1)	123 (9.6)	<0.001	129 (12.7)	331 (13.0)
Low physical activity, <i>n</i> (%) ^e	599 (17.3)	291 (23.5)	149 (15.3)	159 (12.6)	<0.001	147 (14.8)	452 (18.3)
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	324 (9.2)	123 (9.7)	93 (9.4)	108 (8.7)	0.65	34 (3.4)	290 (11.6)
Hypercholesterolemia, <i>n</i> (%) ^f	1422 (40.2)	550 (42.9)	418 (42.0)	454 (36.0)	0.002	343 (33.8)	1079 (42.8)
Ex-smoker or current smokers, <i>n</i> (%)	1386 (38.5)	360 (27.6)	376 (37.1)	650 (50.5)	<0.001	352 (34.2)	1034 (40.2)
Current drinker, <i>n</i> (%)	2844 (79.1)	961 (73.8)	796 (78.8)	1087 (84.7)	<0.001	815 (79.3)	2029 (79.0)
Psychotropic drugs use, <i>n</i> (%)	911 (25.3)	455 (34.6)	254 (25.1)	206 (16.0)	<0.001	255 (24.8)	656 (25.5)
NSAIDs for chronic joint pain, <i>n</i> (%)	535 (15.0)	275 (21.4)	123 (12.3)	137 (10.8)	<0.001	138 (13.6)	397 (15.6)
History of coronary disease, <i>n</i> (%)	369 (10.2)	145 (11.1)	105 (10.4)	119 (9.3)	0.29	34 (3.3)	335 (13.0)
Peripheral artery disease, <i>n</i> (%)	112 (3.2)	49 (3.8)	27 (2.7)	36 (2.8)	0.22	20 (2.0)	92 (3.6)
Exertional dyspnea, <i>n</i> (%)	494 (13.7)	273 (21.0)	119 (11.8)	102 (7.9)	<0.001	106 (10.3)	388 (15.1)

MMSE, Mini-Mental State Examination; NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drug. ^a Antihypertensive treatment or blood pressure \geq 140/90 mmHg at baseline and first follow-up. ^b χ^2 statistic for categorical variables or Student's *t*-test for continuous variables. ^c Primary without diploma. ^d Assessed by the Center of Epidemiological Studies Depression Scale. ^e Walking less than 1 h a day and no sport activity. ^f Lipid-lowering treatment or cholesterol level \geq 7.25 mmol/l.

Fig. 2

Repeatability of walking speed measures: test-retest study on 51 participants. The Bland-Altman plot shows the differences in measures against their mean value.

Among the 2755 participants eligible for a walking speed assessment at the fourth follow-up, a second measure was not available for 981 participants (Fig. 1). They walked slower and were older, heavier, more often women, and more likely to have hypertension, depressive symptoms, diabetes mellitus, and a low physical activity level at baseline than participants with a second walking speed measure. Table 3 presents the baseline characteristics of the participants included in longitudinal analyses ($N=1774$). A higher annual decline in walking speed was associated with older age, male sex, higher BMI, higher baseline walking speed, lower education and

physical activity level, smoking, use of psychotropic drugs, diabetes mellitus, coronary disease, and exertional dyspnea.

Analyses of the relation between hypertension and annual walking speed decline are presented in Table 4. After adjustment for baseline walking speed, age, sex, and BMI (model 1), patients with hypertension had a higher mean annual decline in walking speed [2.30 (3.4) cm/s per year] than nonhypertensive individuals [1.87 (3.3), $P=0.004$]. An increasing number of antihypertensive drugs was also associated with a higher annual rate of walking speed decline (model 1, P for linear trend <0.001). Further adjustment for potential confounders (model 2) or mediators (model 3) yielded similar results. This association was not modified by sex (interaction P values ranging from 0.87 to 0.93). Among patients treated for hypertension with a monotherapy, there were no significant differences in annual decline in walking speed across the main types of antihypertensive drugs (P values ranging from 0.40 to 0.99 after adjustment for age, sex, BMI, and baseline walking speed).

In sensitivity analyses, we excluded β -blocker users (cross-sectional analysis, $N=717$; longitudinal analysis, $N=300$). At baseline, after adjustment for age, sex, and BMI, hypertension was still associated with lower walking speed [model 1, β (SE) = -0.033 (0.011), $P=0.002$]. After adjustment for baseline walking speed, age, sex, and BMI, hypertension was still associated with a higher annual decline in walking speed [model 1, β (SE) = 0.42 (0.16), $P=0.009$].

In longitudinal analyses including multiple imputation of missing values of walking speed at the fourth follow-up in 981 participants, we found that, after adjustment for

Table 2 Cross-sectional association between hypertension and baseline walking speed

Characteristics	N (%)	Walking speed mean (SD), m/s	Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c		Model 4 ^d	
			β (SE)	P						
Overall ($N=3604$)										
No hypertension	1029 (28.6)	1.59 (0.30)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Hypertension ^e	2575 (71.4)	1.51 (0.31)	-0.045 (0.010)	<0.001	-0.041 (0.010)	<0.001	-0.037 (0.010)	<0.001	-0.033 (0.010)	<0.001
0 AHD ^f	1780 (49.4)	1.58 (0.30)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
1 AHD	1112 (30.9)	1.50 (0.30)	-0.041 (0.010)	<0.001	-0.034 (0.010)	0.001	-0.028 (0.010)	0.005	-0.024 (0.010)	0.02
2 AHD	561 (15.5)	1.46 (0.30)	-0.064 (0.013)	<0.001	-0.057 (0.013)	<0.001	-0.051 (0.013)	<0.001	-0.043 (0.013)	0.001
≥3 AHD	151 (4.2)	1.43 (0.33)	-0.101 (0.022)	<0.001	-0.089 (0.022)	<0.001	-0.086 (0.023)	<0.001	-0.071 (0.023)	0.002
P for linear trend				<0.001		<0.001		<0.001		<0.001
Men ($N=1373$)										
No hypertension	320 (23.3)	1.76 (0.29)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Hypertension ^e	1053 (76.7)	1.66 (0.30)	-0.049 (0.018)	0.007	-0.051 (0.018)	0.006	-0.045 (0.018)	0.01	-0.043 (0.018)	0.02
Women ($N=2231$)										
No hypertension	709 (31.8)	1.51 (0.27)	Ref.		Ref.		Ref.		Ref.	
Hypertension ^e	1522 (68.2)	1.40 (0.27)	-0.043 (0.012)	<0.001	-0.036 (0.012)	0.002	-0.033 (0.012)	0.004	-0.030 (0.012)	0.01

^a Adjusted for age, sex, and BMI. We present regression coefficients (β) and their standard error (SE). ^b Additional adjustment for education level, Mini-Mental State Examination (MMSE), physical activity, hypercholesterolemia, smoking, and nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) use for chronic joint pain. ^c Additional adjustment for depressive symptoms, diabetes mellitus, alcohol, and psychotropic drugs use. ^d Additional adjustment for coronary heart disease, peripheral artery disease, and exertional dyspnea. ^e Antihypertensive treatment or blood pressure $\geq 140/90$ mmHg at baseline and first follow-up. ^f AHD = antihypertensive drugs.

Table 3 Baseline characteristics of the population included in longitudinal analyses, overall and according to tertiles of walking speed decline

Characteristics	All	Tertiles of annual walking speed decline, cm/s per year			<i>P</i> ^a
		<0.87	0.87–3.06	>3.06	
<i>N</i>	1774	586	584	604	
Age, years, mean (SD)	71.5 (3.6)	71.2 (3.7)	71.5 (3.6)	71.9 (3.6)	<0.001
Women, <i>n</i> (%)	1092 (61.6)	379 (64.7)	368 (63.0)	345 (57.1)	<0.001
BMI, kg/m ² , mean (SD)	25.4 (3.7)	25.0 (3.6)	25.6 (3.6)	25.7 (3.8)	<0.001
Low education level, <i>n</i> (%) ^b	572 (32.2)	197 (33.6)	212 (36.3)	163 (27.0)	<0.001
MMSE score, mean (SD)	27.8 (1.7)	27.8 (1.7)	27.7 (1.8)	27.8 (1.7)	0.48
Depressive symptoms, <i>n</i> (%) ^c	193 (10.9)	68 (11.7)	57 (9.8)	68 (11.3)	0.29
Low physical activity, <i>n</i> (%) ^d	242 (14.0)	70 (12.2)	83 (14.6)	89 (15.3)	<0.001
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	138 (7.9)	41 (7.1)	46 (8.0)	51 (8.6)	0.03
Hypercholesterolemia, <i>n</i> (%) ^e	688 (39.3)	239 (41.1)	237 (41.2)	212 (35.7)	0.24
Ex-smoker or current smokers, <i>n</i> (%)	666 (37.5)	196 (33.4)	225 (38.5)	245 (40.6)	0.31
Current drinker, <i>n</i> (%)	1427 (80.7)	475 (81.2)	466 (79.9)	486 (80.9)	0.18
Psychotropic drugs use, <i>n</i> (%)	234 (13.3)	87 (15.0)	80 (13.8)	67 (11.2)	0.004
NSAIDs for chronic joint pain, <i>n</i> (%)	340 (19.2)	116 (19.8)	108 (18.5)	116 (19.2)	0.27
History of coronary disease, <i>n</i> (%)	137 (7.7)	37 (6.3)	50 (8.6)	50 (8.3)	0.08
Peripheral artery disease, <i>n</i> (%)	31 (1.8)	8 (1.4)	11 (1.9)	12 (2.0)	0.43
Exertional dyspnea, <i>n</i> (%)	173 (9.8)	55 (9.4)	58 (9.9)	60 (9.9)	0.006
Baseline walking speed, m/s, mean (SD)	1.61 (0.29)	1.50 (0.25)	1.58 (0.26)	1.74 (0.30)	<0.001

^aAdjusted for baseline walking speed. ^bPrimary without diploma. ^cAssessed by the Center of Epidemiological Studies Depression Scale. ^dWalking less than 1 h a day and no sport activity. ^eLipid-lowering treatment or cholesterol level ≥ 7.25 mmol/l.

baseline walking speed, age, sex, and BMI, hypertension was still associated with higher annual decline in walking speed [model 1, β (SE) = 0.31 (0.14), *P* = 0.03]. Additional adjustment for potential confounders or mediators did not modify these relations [model 3, β (SE) = 0.28 (0.14), *P* = 0.04].

At baseline, a brain MRI was available for 1590 participants (Fig. 1). The mean (SD) age of participants with a MRI was 73.2 (4.1) years, 60.5% of them were women and 68.2% were hypertensive. The mean (SD) WML volume was 5.5 (5.0) cm³, and 7.0% of participants had at least one lacunar infarct. Table 5 presents the relation between hypertension and walking speed among participants who

performed a brain MRI at baseline. Adjustment for WML volume and the presence of lacunar infarcts attenuated the relation between hypertension and baseline walking speed (decrease in regression coefficient = 16.3%), and walking speed decline (decrease in regression coefficient = 18.4%).

Discussion

In this large prospective cohort of noninstitutionalized elderly individuals, hypertension was associated with lower walking speed at baseline and with a higher annual rate of decline in walking speed over follow-up. Using the number of antihypertensive drugs used as a surrogate for the severity of hypertension, we found that these

Table 4 Longitudinal association between hypertension and annual decline in walking speed

Characteristics	<i>N</i> , %	Mean (SD) annual walking speed decline, cm/s/year	Model 1 ^a		Model 2 ^b		Model 3 ^c	
			β (SE)	<i>P</i>	β (SE)	<i>P</i>	β (SE)	<i>P</i>
Overall (<i>N</i> = 1774)								
No hypertension	603 (34.0)	1.87 (3.3)	Ref.		Ref.		Ref.	
Hypertension ^d	1171 (66.0)	2.30 (3.4)	0.44 (0.15)	0.004	0.43 (0.16)	0.006	0.37 (0.16)	0.02
0 AHD ^e	1026 (57.8)	1.99 (3.31)	Ref.		Ref.		Ref.	
1 AHD	497 (28.0)	2.38 (3.34)	0.47 (0.16)	0.004	0.40 (0.17)	0.02	0.33 (0.17)	0.06
≥ 2 AHD	251 (14.2)	2.38 (3.58)	0.60 (0.21)	0.004	0.59 (0.22)	0.006	0.52 (0.22)	0.02
<i>P</i> for linear trend				<0.001			0.002	0.01
Men (<i>N</i> = 682)								
No hypertension	183 (26.8)	1.95 (3.7)	Ref.		Ref.		Ref.	
Hypertension ^d	499 (73.2)	2.51 (3.6)	0.49 (0.27)	0.07	0.55 (0.28)	0.05	0.44 (0.28)	0.12
Women (<i>N</i> = 1092)								
No hypertension	420 (38.5)	1.83 (3.18)	Ref.		Ref.		Ref.	
Hypertension ^d	672 (61.5)	2.15 (3.18)	0.39 (0.18)	0.03	0.38 (0.19)	0.05	0.34 (0.19)	0.08

^aAdjusted for baseline walking speed, age, sex, BMI. We present regression coefficients (β) and their SE. ^bAdditional adjustment for education level, Mini-Mental State Examination (MMSE), hypercholesterolemia, smoking, baseline physical activity level, diabetes mellitus, and psychotropic drug use. ^cAdditional adjustment for coronary heart disease, peripheral artery disease, and exertional dyspnea. ^dAntihypertensive treatment or blood pressure $\geq 140/90$ mmHg at baseline and first follow-up.

^eAHD = antihypertensive drugs.

Table 5 Relationship between hypertension and baseline walking speed or walking speed decline among participants who performed a brain MRI at baseline

	Model 1 ^a		Model 2 ^b		
	N (%)	β (SE)	P	β (SE)	P
Cross-sectional analyses ^c					
No hypertension	505 (31.8)		Ref.		Ref.
Hypertension ^d	1085 (68.2)	-0.043 (0.017)	0.01	-0.036 (0.017)	0.03
Longitudinal analyses ^e					
No hypertension	375 (36.3)		Ref.		Ref.
Hypertension ^d	659 (63.7)	0.38 (0.19)	0.04	0.31 (0.19)	0.10

^a Adjusted for age, sex, and BMI. ^b Additional adjustment for volume of white matter lesions (WML) (log transformed) and presence of lacunar infarcts. ^c Relation between hypertensive status and baseline walking speed. ^d Antihypertensive treatment or blood pressure \geq 140/90 mmHg at baseline and first follow-up.

^e Relation between hypertensive status and walking speed change over follow-up. Models are also adjusted for baseline walking speed.

associations were characterized by a dose–effect pattern. These relations were present both in men and women and remained after adjustment for several potential confounders and mediators. Adjustment for WML volume and presence of lacunar infarcts at MRI attenuated these relations.

Few studies have investigated the relation between hypertension and motor function in the elderly. In the Women's Health Initiative, hypertensive women aged 50–79 years had a lower walking speed as part of their baseline assessment [29]. In other studies, hypertension was associated with slower long-distance corridor walk [30], and increasing systolic BP was associated with the decline in a composite measure of lower limb function [31]. Hypertension was also found to be associated with direct or indirect markers of physical fitness like activities of daily living [32], frailty [33], or increased time to complete the Up and Go test [34].

To study the relation between motor performances and hypertension, we used a simple and reliable test, that is, walking speed, which can be assessed with high reliability in many settings. In addition, using the number of drugs used as a surrogate for hypertension severity [26,27], our findings are suggestive of dose–effect pattern. Finally, we adjusted our analyses for several potential confounders or mediators and found consistent results in cross-sectional and longitudinal analyses.

We defined persistent hypertension based on two measures of BP taken at two different time-points in order to reduce the risk of misclassifying hypertensive status. Indeed, the prevalence of high BP (\geq 140/90 mmHg) was considerably higher at baseline (67.6%) than at the first (47.6%) or second follow-up (46.4%) examinations. An excess of participants with high BP at baseline in cohort studies has already been described [21] and may be partly explained by a white-coat effect. Participants who had high BP at two subsequent time-points were more likely to be

truly hypertensive; our approach is in agreement with international recommendations requiring two separate measures of elevated BP for the diagnosis of hypertension [35].

Various mechanisms may account for the association between hypertension and lower walking speed. Hypertension is a major risk factor for cerebrovascular disease, including stroke and WML seen on cerebral MRI [6]. Several studies have shown that WMLs are associated with worse motor performances [36,37], suggesting perturbations of neural networks due to small vessel disorder [38]. In our analyses, adjustment for white matter abnormalities attenuated the relations between hypertension and baseline walking speed, and walking speed decline. This result suggests that white matter abnormalities may be an intermediate factor in the relation between hypertension and lower walking speed in the elderly. We, therefore, hypothesize that the relation between hypertension and walking speed may be, at least partly, explained by the central neurological consequences of hypertension.

Alternative mechanisms may be involved. Hypertension is a major risk factor for atherosclerosis and leads to peripheral artery and coronary disease, which may be responsible for poorer physical performances. However, adjustment for these conditions did not modify the observed relations. A class-effect of antihypertensive drugs is unlikely as no difference was found for the different antihypertensive drugs used; further, exclusion of patients treated by β -blockers did not modify our results. Similarly, a small trial performed on healthy individuals found no effect of β -blockers on walking speed [39].

This study has several strengths, including its large size, the measure of walking speed with an automated method, the inclusion of numerous potential confounders in the analyses, and the confirmation of the association in both sexes and in both cross-sectional and longitudinal analyses.

The main limitation of this study is a nonnegligible proportion of missing values for walking speed at the fourth follow-up; participants were able to choose if they wanted to be interviewed at home or at the study center and a walking speed could not be measured in those who were interviewed at home or refused to participate. In complete-case analyses (i.e., analyses based on available data), observations with missing information for any of the predictors are deleted [40]. This approach reduces the precision of parameter estimates, may introduce bias, and yields different sample sizes depending on the predictors included in the model. Simple approaches (e.g., missing indicators method) do not in general correct this bias and require that missingness be independent of the outcome. Multiple imputation is more generally appropriate and allows asymptotically unbiased estimation of exposure effects under the weaker assumption of missing at random conditional on measured variables [40]. This approach is considered to decrease bias without strongly

affecting standard errors of regression parameters [41]. In order to assess whether missingness may have biased the association measures, we conducted a sensitivity analysis by imputing missing values of walking speed based on its main determinants. We found that the associations remained in analyses based on multiple imputation; this finding is reassuring and suggests that missing values were not responsible for an important bias. Another limitation of the study is that, given its observational nature, we were unable to study the consequence of BP control on walking speed decline among treated hypertensive patients. Finally, measures of walking speed suffer from some degree of error measurement. Our analyses suggest fair repeatability of our walking speed measures. Furthermore, there is no obvious reason suggesting that measurement error in walking speed depends on hypertensive status; therefore, measurement error is likely to be nondifferential and bias coefficients of the linear regression models toward the null.

In conclusion, hypertension was associated with lower walking speed at baseline and with a higher annual decline in walking speed over follow-up in a large cohort of noninstitutionalized elderly individuals. These findings suggest that hypertension plays a role in motor decline in the elderly, partly explained by its consequences on brain vessels. These data are in line with the involvement of hypertension and other vascular risk factors in cognitive decline and dementia. Motor decline in the elderly represents a great challenge for our aging societies, and the optimization of hypertension care may contribute to prevent motor decline and its severe consequences in the elderly.

Acknowledgements

The Three-City (3C) study is conducted under a partnership agreement between the *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* (INSERM), the Victor Segalen – Bordeaux II University, and the Sanofi-Synthélabo Company. The *Fondation pour la Recherche Médicale* funded the preparation and initiation of the study. The 3C study is also supported by the *Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Haute Autorité de la Santé, Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé* (INPES), *Conseils Régionaux of Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Program, 'Cohortes et collections de données biologiques,' Mutuelle Générale de l'Education Nationale, Institut de la Longévité, Conseil Général de la Côte d'or*. J.D. was supported by a PhD grant from the *Fondation pour la Recherche Médicale*.

There are no conflicts of interest.

References

- 1 Alexander NB, Goldberg A. Gait disorders: search for multiple causes. *Cleve Clin J Med* 2005; **72**:586–589–90, 592–4.
- 2 Brach JS, Talkowski JB, Strotmeyer ES, Newman AB. Diabetes mellitus and gait dysfunction: possible explanatory factors. *Phys Ther* 2008; **88**:1365–1374.
- 3 Soumare A, Elbaz A, Ducros V, Tavernier B, Alperovitch A, Tzourio C. Cross-sectional association between homocysteine and motor function in the elderly. *Neurology* 2006; **67**:985–990.
- 4 Volpato S, Ble A, Metter EJ, Lauretani F, Bandinelli S, Zuliani G, et al. High-density lipoprotein cholesterol and objective measures of lower extremity performance in older nondisabled persons: the InChianti study. *J Am Geriatr Soc* 2008; **56**:621–629.
- 5 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; **365**:217–223.
- 6 van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004; **44**:625–630.
- 7 Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging. *Neurology* 1999; **53**:1948–1952.
- 8 Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; **348**:1215–1222.
- 9 Graham JE, Ostir GV, Kuo YF, Fisher SR, Ottenbacher KJ. Relationship between test methodology and mean velocity in timed walk tests: a review. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; **89**:865–872.
- 10 Ostir GV, Kuo YF, Berges IM, Markides KS, Ottenbacher KJ. Measures of lower body function and risk of mortality over 7 years of follow-up. *Am J Epidemiol* 2007; **166**:599–605.
- 11 Morita M, Takamura N, Kusano Y, Abe Y, Moji K, Takemoto T, et al. Relationship between falls and physical performance measures among community-dwelling elderly women in Japan. *Aging Clin Exp Res* 2005; **17**:211–216.
- 12 Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; **55**:M221–M231.
- 13 Penninx BW, Ferrucci L, Leveille SG, Rantanen T, Pahor M, Guralnik JM. Lower extremity performance in nondisabled older persons as a predictor of subsequent hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; **55**:M691–M697.
- 14 Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetiere P, Tavernier B, Alperovitch A, Tzourio C. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. *BMJ* 2009; **339**:b4460.
- 15 The 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003; **22**:316–325.
- 16 <http://www.therapie.org>. Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament; 2002.
- 17 Radloff LS. The CES-D scale: a self report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measur* 1977; **1**:385–401.
- 18 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**:189–198.
- 19 The Criteria Committee of the New York Heart Association. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*, 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994. pp. 253–256.
- 20 Turner MJ, van Schalkwyk JM. Blood pressure variability causes spurious identification of hypertension in clinical studies: a computer simulation study. *Am J Hypertens* 2008; **21**:85–91.
- 21 Bovet P, Gervasoni JP, Ross AG, Mkamba M, Mtasiwa DM, Lengeler C, et al. Assessing the prevalence of hypertension in populations: are we doing it right? *J Hypertens* 2003; **21**:509–517.
- 22 Soumare A, Elbaz A, Zhu Y, Maillard P, Crivello F, Tavernier B, et al. White matter lesions volume and motor performances in the elderly. *Ann Neurol* 2009; **65**:706–715.
- 23 Maillard P, Delcroix N, Crivello F, Dufouil C, Gicquel S, Joliot M, et al. An automated procedure for the assessment of white matter hyperintensities by multispectral (T1, T2, PD) MRI and an evaluation of its between-centre reproducibility based on two large community databases. *Neuroradiology* 2008; **50**:31–42.
- 24 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; **1**:307–310.
- 25 Bland JM, Altman DG. Measurement error. *BMJ* 1996; **313**:744.

- 26 Srivastava PM, Calafiore P, Macisaac RJ, Patel SK, Thomas MC, Jerums G, et al. Prevalence and predictors of cardiac hypertrophy and dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2008; **114**:313–320.
- 27 Wallenius S, Kumpusalo E, Parpanen H, Takala J. Drug treatment for hypertension in Finnish primary healthcare. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; **54**:793–799.
- 28 Butler J, Khadim G, Belue R, Chomsky D, Dittus RS, Griffin M, et al. Tolerability to beta-blocker therapy among heart failure patients in clinical practice. *J Card Fail* 2003; **9**:203–209.
- 29 McGinn AP, Kaplan RC, Vergheze J, Rosenbaum DM, Psaty BM, Baird AE, et al. Walking speed and risk of incident ischemic stroke among postmenopausal women. *Stroke* 2008; **39**:1233–1239.
- 30 Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, Boudreau RM, Kritchevsky SB, Nevitt MC, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA* 2006; **295**:2018–2026.
- 31 Shah RC, Wilson RS, Bienias JL, Arvanitakis Z, Evans DA, Bennett DA. Blood pressure and lower limb function in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; **61**:839–843.
- 32 Newman AB, Arnold AM, Sachs MC, Ives DG, Cushman M, Strotmeyer ES, et al. Long-term function in an older cohort: the cardiovascular health study all stars study. *J Am Geriatr Soc* 2009; **57**:432–440.
- 33 Samper-Ternent R, Al Snih S, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ. Relationship between frailty and cognitive decline in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2008; **56**:1845–1852.
- 34 Hausdorff JM, Herman T, Baltadjieva R, Gurevich T, Giladi N. Balance and gait in older adults with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2003; **91**:643–645.
- 35 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; **42**:1206–1252.
- 36 Rosano C, Brach J, Longstreth WT Jr, Newman AB. Quantitative measures of gait characteristics indicate prevalence of underlying subclinical structural brain abnormalities in high-functioning older adults. *Neuroepidemiology* 2006; **26**:52–60.
- 37 Baezner H, Blahak C, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Chabriat H, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008; **70**:935–942.
- 38 Guttmann CR, Benson R, Warfield SK, Wei X, Anderson MC, Hall CB, et al. White matter abnormalities in mobility-impaired older persons. *Neurology* 2000; **54**:1277–1283.
- 39 Rechnitzer PA, Cunningham DA, Howard JH. The self-selected walking pace test and beta blockade. *Can J Sport Sci* 1989; **14**:178–181.
- 40 Klebanoff MA, Cole SR. Use of multiple imputation in the epidemiologic literature. *Am J Epidemiol* 2008; **168**:355–357.
- 41 Allison PD. Imputation of categorical variables with PROC MI. *SUGI 30 Proceedings*; 2005. pp. 1–14.

Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study

Julien Dumurgier, neurologist,^{1,2,3} Alexis Elbaz, epidemiologist,^{1,2} Pierre Ducimetière, senior epidemiologist,^{4,5} Béatrice Tavernier, geriatrician,⁶ Annick Alpérovitch, senior epidemiologist,^{1,2} Christophe Tzourio, head of the Inserm neuroepidemiology unit^{1,2}

¹INserm, U708, F-75013, Paris, France

²UPMC Univ Paris 06, F-75005, Paris, France

³CMMR Paris Nord-IDF, GH Lariboisière – Fernand Widal, F-75010, Paris, France

⁴INserm, U780, Villejuif, France

⁵Université Paris-Sud, France

⁶CHU de Dijon, Department of Geriatrics, F-21000, Dijon, France

Correspondence to: Alexis Elbaz
alexis.elbaz@upmc.fr

Cite this as: *BMJ* 2009;339:b4460
doi:10.1136/bmj.b4460

ABSTRACT

Objective To study the relation between low walking speed and the risk of death in older people, both overall and with regard to the main causes of death.

Design Prospective cohort study.

Setting Dijon centre (France) of the Three-City study.

Participants 3208 men and women aged ≥ 65 living in the community, recruited from 1999 to 2001, and followed for an average of 5.1 years.

Main outcome measures Mortality, overall and according to the main causes of death, by thirds of baseline walking speed (measured at maximum speed over six metres), adjusted for several potential confounders; Kaplan-Meier survival curves by thirds of baseline walking speed. Vital status during follow-up. Causes of death.

Results During 16 414 person years of follow-up, 209 participants died (99 from cancer, 59 from cardiovascular disease, 51 from other causes). Participants in the lowest third of baseline walking speed had an increased risk of death (hazard ratio 1.44, 95% confidence interval 1.03 to 1.99) compared with the upper thirds. Analyses for specific causes of death showed that participants with low walking speed had about a threefold increased risk of cardiovascular death (2.92, 1.46 to 5.84) compared with participants who walked faster. There was no relation with cancer mortality (1.03, 0.65 to 1.70). In stratified analyses, cardiovascular mortality was increased across various strata defined by sex, median age, median body mass index (BMI), and level of physical activity.

Conclusion Slow walking speed in older people is strongly associated with an increased risk of cardiovascular mortality.

INTRODUCTION

There is growing interest in using walking speed in ambulatory clinics to readily assess functional status and motor performances in older people, and walking speed has been recommended as a possible “vital sign.”¹ A few studies in well functioning older people have shown that decreased walking speed can predict adverse health related events such as falls,^{2,3} disability,⁴ admissions to hospital,^{5,6} and “persistent lower extremity limitation.”⁷ Lower walking speed has also been associated with increased all cause mortality,⁸ but it is

unknown whether specific causes of death account for this increased mortality.

As part of a prospective cohort of well functioning older people enrolled in the Three-City (3C) study we studied the prognostic value of walking speed by investigating its relation with mortality overall and according to main causes of death. Because of recent evidence indicating that vascular risk factors might be associated with decreased motor performances,^{9,10} we had a special interest in the relation between walking speed and risk of cardiovascular death.

METHODS

The 3C study is an ongoing cohort study conducted in three French cities (Bordeaux, Dijon, Montpellier). Details of the study and primary outcomes have been previously reported.¹¹ Participants aged ≥ 65 and living in the community were recruited from electoral rolls. The first step of the sampling procedure was to select administrative districts. Eligible inhabitants of the selected districts were invited to participate by a letter and were then contacted by phone until we reached our target number of participants; the acceptance rate was 37%. Data for the present study were obtained in Dijon (n=4931), where investigators were interested in motor function in older people. After baseline examination, follow-up examinations were performed at a mean of 1.8 years (2001-2), 3.6 years (2003-4), and 5.1 years (2005-6).

Baseline assessments

During a face-to-face interview in participants’ homes in 1999-2001 trained psychologists collected baseline demographic and medical data using standardised questionnaires. Education was defined as a four level variable (no school/primary without diploma, primary with diploma, secondary without a baccalaureate degree, baccalaureate/university degree). Participants were asked about their history of coronary artery disease (myocardial infarction, angina pectoris, coronary revascularisation), peripheral artery disease, stroke, Parkinson’s disease, and recent hip fracture (in the two preceding years). Exertional dyspnoea was self declared, based on the New York Heart Association

(NYHA) classification. Blood pressure was measured twice during the baseline interview, and the average of these two measurements was used. Hypertension was defined as high blood pressure (systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg) or use of antihypertensive medication. Participants were considered to have diabetes if they used anti-diabetic agents or if their fasting glucose concentration was ≥ 7.0 mmol/l. Hypercholesterolaemia was defined as total cholesterol ≥ 6.2 mmol/l or use of lipid lowering drugs. Smoking status was classified as current, past, or never. Weight and height were measured and used to calculate body mass index (BMI). Chronic use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for joint pain was assessed and considered as a surrogate for rheumatic disease. Baseline physical activity was self reported as a three level variable assessing the daily duration of walking and athletic activities.

Depressive symptoms were assessed with the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D).¹² Use of psychotropic drugs (anxiolytics, hypnotics, antidepressants) was also assessed. Participants underwent a battery of cognitive tests, including the mini-mental state examination (MMSE). The ability to complete instrumental activities of daily living (Lawton IADL scale) was assessed. Diagnosis of dementia was established with a three phase procedure: participants were screened using the mini-mental state examination and the Isaac set test; a neurologist then examined those with positive results. The final diagnosis was established by a panel of independent neurologists using criteria from the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth edition.¹¹

Fasting blood samples were taken and glycaemia, total cholesterol, and homocysteine concentrations were measured at a single laboratory.

Gait assessment

After the baseline home interview, participants aged ≤ 85 were invited to the study centre in 1999-2001, where we quantitatively evaluated walking speed. Two photoelectric cells connected to a chronometer were placed in a corridor six metres apart. Participants were first asked to walk at their usual speed and were then invited to perform the maximum walking speed test. They were asked to walk down the corridor as fast as possible without running ("Please walk as quickly as you can without running to the end of the corridor"). They could do one trial to check whether they understood the instructions before we measured the actual speed. In addition, participants started walking three metres before the start line so that walking speed did not include the acceleration time. Walking speed was defined as the ratio between distance and time.

Outcomes

At each follow-up, we contacted participants; when we could not reach them we contacted their relatives and personal physicians to determine their vital status. In case of death we obtained hospital records and information from personal physicians. A committee

reviewed records to determine immediate and underlying causes of death, according to ICD-10 (international classification of diseases, 10th revision) codes. The committee was blinded to the results of walking speed measured once in 1999-2001.

We first considered all cause death and then defined three subgroups: cancer, cardiovascular, other causes. Cancer mortality was defined as an immediate cause of death coded by the committee between C00 and C97 and cardiovascular death as an immediate cause of death coded between I00 and I78 (including coronary heart disease, stroke, peripheral vascular disease, and other cardiovascular disease) or R960 (sudden death). Other causes of deaths included infectious diseases, digestive causes, trauma, suicide, and death of undetermined cause.

Statistical analyses

We excluded from our analyses participants who had conditions at baseline that were strongly associated with decreased walking speed (Parkinson's disease, dementia, hip fracture in the previous two years, disabling stroke, coronary artery disease). Descriptive statistics were used to describe baseline characteristics by vital status (deceased during follow-up, yes/no) and thirds of walking speed. We compared groups using Student's *t* test or analysis of variance (with linear contrasts) for continuous measures and χ^2 test or Cochran-Armitage trend test for proportions. Because walking speed was strongly related to sex, we categorised it into sex dependent thirds to maintain balanced sample sizes in men and women (cut offs were defined by tertiles of the distributions in men and women: ≤ 1.50 m/s, 1.51-1.84 m/s, and ≥ 1.85 m/s in men; ≤ 1.35 m/s, 1.36-1.50 m/s, and > 1.50 m/s women).

We calculated the cumulative incidence of death according to thirds of walking speed with the Kaplan-Meier method and compared it with the log rank test. We also computed the cumulative risk of a given cause of death taking into account other causes of death (competing risk analysis) and found similar estimates to the Kaplan-Meier ones because mortality rates were low, thus showing that competing risks are not an issue for the present analyses. We used Cox proportional hazard models to estimate hazard ratios for death and their 95% confidence intervals. The proportional hazards assumption was checked by computing Schoenfeld residuals. We tested interactions between variables by including interaction terms. Unadjusted and adjusted hazard ratios are presented. Models were initially adjusted for age and sex. We then included in the models additional covariates strongly associated with walking speed (education level, mini-mental state examination, BMI, height, baseline physical activity). In the full model, we adjusted for other covariates associated with walking speed or mortality in univariate analyses (diabetes mellitus, hypertension, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for joint pain, use of psychotropic drugs, alcohol drinking, cigarette smoking, homocysteine concentration, dyslipidaemia, exertional dyspnoea, peripheral artery

disease, instrumental activities of daily living, depressive symptoms). In sensitivity analyses, we considered walking speed as a continuous variable or used other cut points (quartiles, quintiles) to categorise walking speed to assess whether our findings were influenced by the coding of the walking speed variable. Stratified analyses were performed to assess the relation between walking speed and cardiovascular mortality in different subgroups defined by sex, median age, median BMI, hypertension, smoking, and physical activity level. In sensitivity analyses, participants who reported coronary artery disease at baseline were retained in the analyses.

All P values were two tailed, and $P \leq 0.05$ was considered to be significant. All statistical analyses were performed with SAS version 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

At baseline, 4399 participants aged 65-85 were seen at the study centre. We excluded from the analyses 722 who had one or more prevalent medical conditions strongly associated with decreased walking speed (477 with coronary artery disease, 211 with stroke, 53 with Parkinson's disease, 38 with dementia, 12 with hip fracture). Walking speed at baseline was missing for 469 participants, who tended to be older ($P < 0.001$) and with a higher BMI ($P < 0.001$) than the other participants; there was no difference for other characteristics. All cause mortality during follow-up was not significantly higher ($P = 0.12$) in participants without a measure of walking speed compared with those with a measure available. The mean (SD) age of the 3208 participants included in the study was 73.2 (4.6); 2085 (65%) were women. Vital status was determined for 3200 (99.8%) and missing for 8 (0.2%) at the end of the third follow-up (2005-6). During a mean (SD) follow-up of 5.1 (1.0) years, corresponding to 16 414 person years, 209 participants died (99 from cancer, 59 from cardiovascular disease, 51 from other causes).

Table 1 summarises participants' baseline characteristics by vital status and thirds of walking speed. Those who died during follow-up were older, taller, more often men, and had a higher prevalence of cardiovascular risk factors (diabetes mellitus, hypertension, smoking) compared with survivors. About half of those who died were in the lowest third of walking speed, compared with one third of those who remained alive. Those in the lowest third of walking speed were older, smaller, had higher BMI, and were more likely to have depressive symptoms, less education, lower mini-mental state examination scores, and lower physical activity levels than those in the upper thirds of walking speed. They were also more likely to have hypertension or diabetes, have exertional dyspnoea or peripheral artery disease, and die during follow-up (table 1). There were no significant differences in baseline characteristics according to causes of mortality (data not shown), except for chronic use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, which was

associated with an increased cardiovascular mortality ($P = 0.03$).

Figure 1 shows the cumulative risk of death (all cause, cancer, cardiovascular, other causes) by thirds of walking speed. There was a significant difference in all cause mortality across thirds of walking speed (log rank, $P < 0.001$). Kaplan-Meier curves began to separate between 20 and 30 months after baseline and continued to diverge afterwards. The difference in the cumulative risk of death was significant for

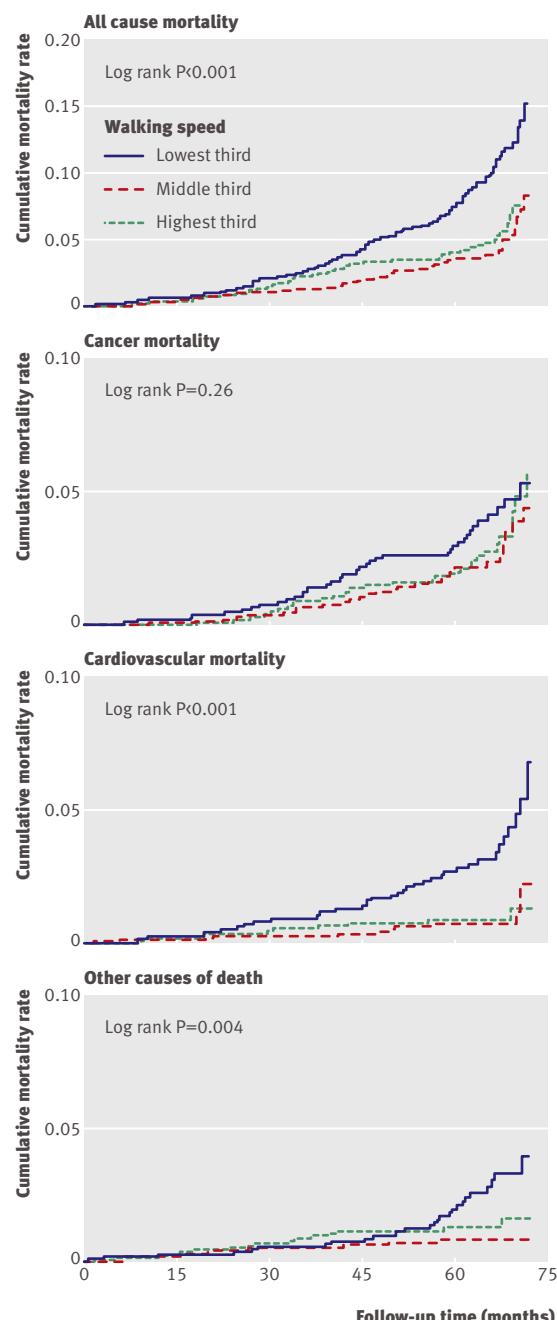


Fig 1 Kaplan-Meier estimates of cumulative incidence of death according to thirds of walking speed, overall and by cause of death. Cut offs (tertiles) for definition of thirds of walking speed were ≤ 1.50 m/s, $1.51\text{--}1.84$ m/s, and ≥ 1.85 m/s for men and ≤ 1.35 m/s, $1.36\text{--}1.50$ m/s, and >1.50 m/s for women

Table 1 Baseline characteristics of study sample by vital status and thirds of walking speed. Figures are numbers (percentages) unless stated otherwise

Characteristics	Overall (n=3208)	Missing	Died during follow-up*			Thirds of walking speed†		
			No (n=2991)	Yes (n=209)	P value‡	Lowest (n=1091)	Middle (n=1087)	Highest (n=1030)
Mean (SD) age (years)	73.2 (4.6)	0	73.1 (4.5)	75.5 (4.6)	<0.001	74.9 (4.6)	73.1 (4.4)	71.6 (4.2)
Women	2070 (64.5)	0	1968 (65.8)	98 (46.9)	<0.001	717 (65.7)	691 (63.6)	662 (64.3)
Mean (SD) BMI	25.6 (4.0)	2	25.6 (4.0)	25.9 (4.6)	0.22	26.6 (4.4)	25.4 (3.8)	24.8 (3.5)
Mean (SD) height (cm)	161.5 (8.64)	2	161.4 (8.6)	162.9 (8.9)	0.01	160.0 (8.5)	161.6 (8.8)	162.9 (8.4)
Low education level¶	651 (20.3)	1	602 (20.1)	48 (23.0)	0.80	282 (25.8)	208 (19.1)	161 (15.6)
Mean (SD) MMSE score	27.5 (1.9)	4	27.5 (1.9)	27.1 (2)	0.01	27.0 (2.1)	27.6 (1.8)	27.8 (1.7)
Depressive symptoms**	390 (12.2)	29	361 (12.1)	26 (12.5)	0.89	183 (17.0)	112 (10.4)	95 (9.3)
Psychotropic drugs use	785 (24.5)	0	723 (24.2)	60 (28.7)	0.14	352 (32.3)	241 (22.2)	192 (18.6)
IADL dependent††	171 (5.3)	23	149 (5.0)	20 (9.7)	0.004	97 (9.0)	49 (4.5)	25 (2.4)
Low physical activity##	517 (16.4)	46	476 (16.5)	41 (21.1)	0.09	228 (22.1)	156 (14.7)	133 (13.3)
Hypertension§§	2513 (78.3)	0	2326 (77.8)	182 (87.1)	0.002	925 (84.8)	845 (77.7)	743 (72.1)
Diabetes mellitus	262 (8.2)	0	224 (7.5)	38 (18.2)	<0.001	113 (10.4)	82 (7.5)	67 (6.5)
Hypercholesterolaemia¶¶¶	1856 (57.9)	1	1741 (58.2)	112 (53.9)	0.22	633 (58.1)	623 (57.3)	600 (58.3)
Mean (SD) homocysteine ($\mu\text{mol/l}$)	14.7 (5.2)	103	14.6 (5.2)	15.0 (4.89)	0.30	15.4 (5.7)	14.6 (5.1)	14.0 (4.5)
Former or current smokers	1175 (36.6)	0	1072 (35.8)	99 (47.4)	0.01	381 (34.9)	396 (36.4)	398 (38.6)
Current drinker	2532 (78.9)	8	2362 (79.2)	164 (78.5)	0.81	855 (78.4)	849 (78.2)	828 (80.7)
Peripheral artery disease	76 (2.4)	43	61 (2.0)	14 (6.7)	<0.001	40 (3.7)	17 (1.6)	19 (1.9)
Exertional dyspnoea	381 (11.9)	7	334 (11.2)	45 (21.6)	<0.001	199 (18.3)	109 (10.0)	73 (7.1)
NSAIDs for joint pain	474 (14.8)	37	443 (15.0)	30 (14.6)	0.87	216 (20.1)	152 (14.2)	106 (10.4)
Walking speed in lower third	1091 (34.0)	0	982 (32.8)	105 (50.2)	<0.001	—	—	—
Died during follow-up	209 (6.5)	8	—	—	—	105 (9.7)	49 (4.5)	55 (5.4)

BMI=body mass index; MMSE=mini-mental state examination, IADL=instrumental activity of daily living; NSAID=non-steroidal anti-inflammatory drug.

*Vital status not determined for eight people.

†Cut offs (tertiles): ≤1.50 m/s, 1.50–1.85 m/s, and ≥1.85 m/s for men and ≤1.35 m/s, 1.35–1.50 m/s, and >1.50 m/s for women.

‡X² test for proportions and Student's *t* test for continuous measures.

§Cochran-Armitage trend test for proportions and analysis of variance (linear contrasts) for continuous measures.

¶No school or primary school without diploma.

**Assessed by Center of Epidemiological Studies Depression Scale.

††Dependent for at least one activity of the Lawton IADL scale.

##Defined as walking less than 1 hour/day and no sport activity.

§§Systolic blood pressure ≥140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥90 mm Hg or intake of antihypertensive drugs.

¶¶¶Total cholesterol concentration ≥6.20 mmol/l or intake of lipid lowering drugs.

cardiovascular deaths ($P<0.001$) and other causes of death ($P=0.004$), while there was no significant difference for cancer deaths ($P=0.26$). In each of these analyses, there was no significant difference in the cumulative incidence of death between the middle and highest thirds of walking speed, and the increased risk of death mainly concerned those in the lowest third of walking speed. Our subsequent results are for the lowest third of walking speed compared with the two upper thirds.

Table 2 shows multivariable analyses of the relation between walking speed and mortality. In analyses adjusted for age and sex (table 2, model 2), participants in the lowest third of walking speed had an increased risk of dying during follow-up (hazard ratio 1.64, 95% confidence interval 1.24 to 2.17) compared with those in the upper thirds; the difference in mortality was significant for cardiovascular mortality (2.85, 1.64 to 4.94) and other causes of death (1.79, 1.00 to 3.19), while there was no association with deaths from cancer (1.13, 0.74 to 1.71). After adjustment for other covariates associated with walking speed, the association remained significant overall and for cardiovascular mortality (table 2, model 3). Further adjustment for baseline vascular risk factors, psychotropic drug use,

exertional dyspnoea, peripheral artery disease, being dependent in at least one instrumental activity of daily living, depressive symptoms, and use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for joint pain led to similar results (table 2, model 4). Inclusion of walking speed as a continuous variable or using other cut points (quartiles or quintiles) led to similar conclusions (data not shown).

Figure 2 shows the results of stratified analyses; in each strata, hazard ratios are adjusted for age, sex, BMI, height, education level, mini-mental state examination, physical activity, diabetes mellitus, hypertension, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for joint pain, psychotropic drug use, alcohol, smoking, dyslipidaemia, exertional dyspnoea, peripheral artery disease, dependence in instrumental activities of daily living, depressive symptoms, and homocysteine level (model 4). In all strata, cardiovascular mortality was higher in the lowest third of walking speed than in the upper thirds (model 4). Interaction tests comparing the hazard ratios across the strata were not significant.

In analyses in which we excluded those who were dependent in at least one instrumental activity of daily living at baseline (171, 5.3%, table 1), the hazard ratio (model 4) was 1.50 (1.08 to 2.08) for overall

Table 2 | Relation between walking speed and risk of death, overall and from specific causes

Cause of death and walking speed	Person years	Events	Rate (%)	Hazard ratio (95% CI), P value			
				Model 1*	Model 2†	Model 3‡	Model 4§
All causes							
Upper thirds¶	10 940	104	9.5	1.00	1.00	1.00	1.00
Lower third**	5474	105	19.2	2.07 (1.58 to 2.72), <0.001	1.64 (1.24 to 2.17), <0.001	1.58 (1.16 to 2.15), 0.002	1.44 (1.03 to 1.99), 0.02
Cancer							
Upper thirds¶	10 940	59	5.4	1.00	1.00	1.00	1.00
Lower third**	5474	40	7.3	1.38 (0.93 to 2.07), 0.11	1.13 (0.74 to 1.71), 0.56	1.04 (0.66 to 1.60), 0.83	1.03 (0.65 to 1.70), 0.83
Cardiovascular disease							
Upper thirds¶	10 940	21	1.9	1.00	1.00	1.00	1.00
Lower third**	5474	38	6.9	3.66 (2.18 to 6.13), <0.001	2.85 (1.64 to 4.94), <0.001	3.00 (1.65 to 5.47), <0.001	2.92 (1.46 to 5.84), 0.002
Other causes							
Upper thirds¶	10 940	24	2.2	1.00	1.00	1.00	1.00
Lower third**	5474	27	4.9	2.32 (1.38 to 3.88), 0.001	1.79 (1.00 to 3.19), 0.05	1.80 (0.96 to 3.35), 0.06	1.41 (0.74 to 2.67), 0.30

*Unadjusted model.

†Adjusted for age and sex.

‡Adjusted for variables included in previous model plus body mass index (BMI), height, education level, mini-mental state examination, and physical activity.

§Adjusted for variables included in previous model plus diabetes mellitus, hypertension, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for joint pain, psychotropic drug use, alcohol, smoking, dyslipidaemia, exertional dyspnoea, peripheral artery disease, dependence for at least one instrumental activity of daily living, depressive symptoms, and homocysteine concentration.

¶Reference.

**Cut off for walking speed: ≤1.50 m/s for men and ≤1.35 m/s for women.

mortality and 3.13 (1.64 to 5.99) for cardiovascular mortality, while there was no association with other causes of death (1.21, 0.62 to 2.38) and cancer mortality (1.10, 0.68 to 1.79). In sensitivity analyses, we included participants who reported coronary artery disease at baseline and had a measurement of walking speed; our findings remained unchanged. Hazard ratios (model 4) were 1.41 (1.05 to 1.89) for overall mortality, 2.48 (1.33 to 4.62) for cardiovascular mortality, 1.11 (0.72 to 1.72) for cancer mortality, and 1.34 (0.77 to 2.32) for other causes of death.

DISCUSSION

In this large cohort of older people living in the community we found that lower walking speed at baseline

was associated with increased mortality during a five year follow-up. Participants in the lowest third of walking speed had a 44% increased risk of death compared with those in the upper thirds. With regard to specific causes of death, participants in the lowest third of walking speed had about a threefold increased risk of cardiovascular death, while no relation was found with cancer mortality. This increased risk of cardiovascular death was seen in both sexes, younger as well as in older participants, those with or without a high risk vascular profile, and those with low or usual physical activity.

Findings in context and possible mechanisms

Few studies have investigated the relation between walking speed and mortality, and their methods were not uniform.¹³ One study found that regular walking speed below 1 m/s was associated with mortality in older people,⁷ and another study found that a measure of walking speed alone provided information on mortality similar to that provided by a more complex evaluation of physical performance.⁸ It was unknown, however, whether specific causes of death accounted for this increased mortality. Our results show that the increased mortality observed in slow walkers was mostly cardiovascular mortality. Other causes of death tended to be higher in people with lower walking speed, but the relatively low number of events did not allow detailed analyses. Additionally, after adjustment for covariates associated with walking speed or death, the association between walking speed and other causes of death was considerably attenuated. Stratified analyses showed that the excess cardiovascular mortality among people who walked more slowly was observed in different subgroups. The relation between walking speed and mortality was not explained by inclusion of participants who were dependent in at least one instrumental activity of daily living at

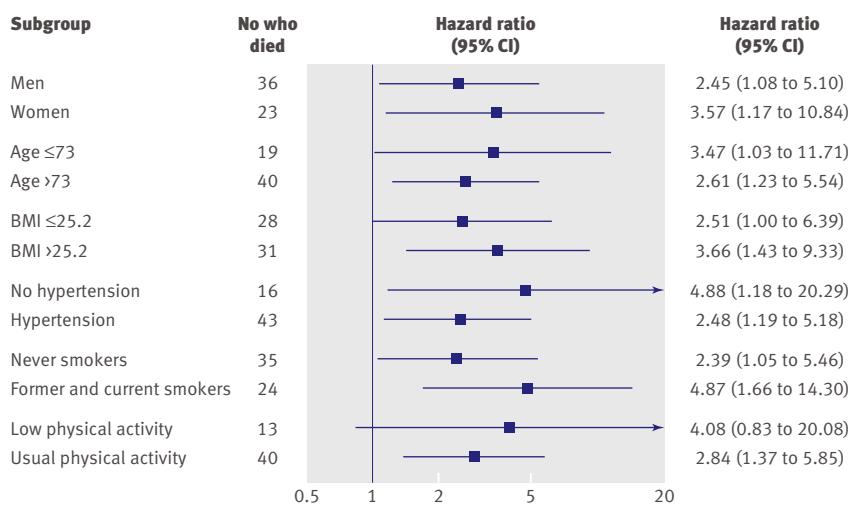


Fig 2 | Walking speed in lowest third and risk of cardiovascular death: stratified analyses.
Hazard ratios estimate relative risk of cardiovascular death in those in lowest third of walking speed (≤ 1.50 m/s for men; ≤ 1.35 m/s for women) compared with those in two highest thirds (reference group)

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

Walking speed is a simple and reliable measure that is considered as a surrogate for overall quality of gait and motor function in older people

Decreased walking speed has been shown to be associated with several adverse health related events, including death

WHAT THIS STUDY ADDS

Participants with a walking speed in the lower third of the distribution had about a threefold increased risk of cardiovascular death, but no increased risk of mortality from cancer or other causes of death

baseline because their proportion was low and analyses restricted to non-dependent participants were comparable with the overall analyses.

In a previous study, performance of long distance walking in a corridor was associated with cardiovascular events.¹⁴ Measures of walking speed over a short distance and long distance corridor walking tests are not readily comparable. Long distance walking tests measure features such as endurance, fatigability, and cardiovascular fitness that are not assessed through short distance measures of walking speed.¹⁵ Our results are also in line with previous studies reporting an association between increased cardiovascular mortality and low cardiorespiratory fitness¹⁶ or low physical activity.¹⁷ Measures of walking speed over a distance of six metres are easier to implement in routine clinical practice and represent objective measures that can be assessed repeatedly; they can be performed in a few seconds in nearly all older people living in the community, while tests of long distance walking require around eight minutes and cannot be performed by a sizeable proportion of older people.

A possible explanation for the association between low walking speed and cardiovascular mortality is that chronic exposure to vascular risk factors is associated with both increased cardiovascular mortality and decreased walking speed. Until recently, the relation between vascular risk factors and motor performances received little attention, but there is some evidence in favour of an association. Increased thickness of the carotid artery intima media¹⁰ and raised homocysteine concentrations¹⁸ have been reported to be associated with low walking speed, while raised high density lipoprotein cholesterol concentrations have been reported to be associated with higher walking speed.¹⁹ Recent studies have shown an association between performance measures and inflammatory markers,²⁰ and inflammation is suspected to play a role in cardiovascular disease.²¹ Diabetes mellitus has been associated with symptoms of mild parkinsonism in older people,²² suggesting the involvement of deep cerebral lesions. These associations might be mediated by sub-clinical cerebrovascular disease in patients with vascular risk factors.²³⁻²⁷

Alternative explanations are possible. Low walking speed might result from the peripheral effect of vascular risk factors—for example, heart failure or peripheral artery disease.²⁸ Adjustment for these conditions,

however, did not modify the association between lower walking speed and cardiovascular mortality. We should also consider that low physical activity, which was associated with decreased walking speed, might increase the prevalence of vascular risk factors such as hypertension²⁹ or diabetes mellitus.³⁰ However, the association remained after adjustment for, or stratification by, level of physical activity.

Strengths and limitations

The low proportion of participants who were lost to follow-up (eight out of 3208) is one of the main strengths of this study. Other strengths include the large number of person years and an automated measure of walking speed using photoelectric cells, which ensures high reproducibility of the measure.

There are limitations to consider. The 3C cohort was volunteer based and not representative of the general population. Participants were community dwelling, well functioning older people who were able to come by themselves to the study centre. Although this is likely to lead to an underestimation of the incidence of events such as death, it has been shown that, in this setting, the relation between baseline exposure and incidence of disease during follow-up is not biased.³¹ Increased cardiovascular mortality was present only for participants in the lowest third of walking speed, suggesting a threshold effect. The number of cardiovascular deaths, however, did not allow us to determine a more precise cut off.

Conclusion

In summary, lower walking speed was strongly associated with cardiovascular mortality in a population of well functioning older people. These findings show that assessment of motor performances in older people with simple measures such as walking speed can be performed easily and that the role of fitness in preserving life and function in older age is important.

Contributors: JD conducted the statistical analyses under the supervision of AE. All authors participated in designing the analyses, interpreting the results, and writing the manuscript. All authors had full access to the data and are guarantors for the study.

Funding: The 3C study is conducted under a partnership agreement between the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Victor Segalen-Bordeaux II University, and the Sanofi-Synthélabo Company. The Fondation pour la Recherche Médicale funded the preparation and initiation of the study. The 3C study is also supported by the Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés, Direction Générale de la Santé, Haute Autorité de la Santé, Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES), Conseils Régionaux of Bourgogne, Fondation de France, Ministry of Research-INSERM Program, "Cohortes et collections de données biologiques," Mutuelle Générale de l'Education Nationale, Institut de la Longévité, Conseil Général de la Côte d'or. JD was supported by a PhD scholarship from the Fondation pour la Recherche Médicale. The funding organisations played no role in the design and conduct of the study, in the collection, management, analysis, and interpretation of the data, or in the preparation, review, or approval of the manuscript.

Competing interests: None declared.

Ethical approval: The study was approved by the ethical committee of the University Kremlin-Bicêtre Hospital; each participant signed an informed consent form.

Data sharing: No additional data available.

- 1 Hall WJ. Update in geriatrics. *Ann Intern Med* 2006;145:538-43.
- 2 Barak Y, Wagenaar RC, Holt KG. Gait characteristics of elderly people with a history of falls: a dynamic approach. *Phys Ther* 2006;86:1501-10.
- 3 Morita M, Takamura N, Kusano Y, Abe Y, Moji K, Takemoto T, et al. Relationship between falls and physical performance measures among community-dwelling elderly women in Japan. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:211-6.
- 4 Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M221-31.
- 5 Montero-Odasso M, Schapira M, Soriano ER, Varela M, Kaplan R, Camera LA, et al. Gait velocity as a single predictor of adverse events in healthy seniors aged 75 years and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:1304-9.
- 6 Penninx BW, Ferrucci L, Leveille SG, Rantanen T, Pahor M, Guralnik JM. Lower extremity performance in nondisabled older persons as a predictor of subsequent hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M691-7.
- 7 Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW, Nicklas BJ, Simonsick EM, Newman AB, et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people—results from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1675-80.
- 8 Ostir GV, Kuo YF, Berges IM, Markides KS, Ottenbacher KJ. Measures of lower body function and risk of mortality over 7 years of follow-up. *Am J Epidemiol* 2007;166:599-605.
- 9 Liston R, Mickelborough J, Bene J, Tallis R. A new classification of higher level gait disorders in patients with cerebral multi-infarct states. *Age Ageing* 2003;32:252-8.
- 10 Elbaz A, Ripert M, Tavernier B, Fevrier B, Zureik M, Gariepy J, et al. Common carotid artery intima-media thickness, carotid plaques, and walking speed. *Stroke* 2005;36:2198-202.
- 11 The 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the three-city study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22:316-25.
- 12 Radloff LS. The CES-D scale: a self report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385-401.
- 13 Graham JE, Ostir GV, Kuo YF, Fisher SR, Ottenbacher KJ. Relationship between test methodology and mean velocity in timed walk tests: a review. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:865-72.
- 14 Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, Boudreau RM, Kritchevsky SB, Nevitt MC, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA* 2006;295:2018-26.
- 15 Dobkin BH. Short-distance walking speed and timed walking distance: redundant measures for clinical trials? *Neurology* 2006;66:584-6.
- 16 Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS Jr, et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA* 1999;282:1547-53.
- 17 Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:239-46.
- 18 Soumare A, Elbaz A, Ducros V, Tavernier B, Alperovitch A, Tzourio C. Cross-sectional association between homocysteine and motor function in the elderly. *Neurology* 2006;67:985-90.
- 19 Volpati S, Ble A, Metter EJ, Lauretani F, Bandinelli S, Zuliani G, et al. High-density lipoprotein cholesterol and objective measures of lower extremity performance in older nondisabled persons: the InChianti study. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:621-9.
- 20 Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:242-8.
- 21 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
- 22 Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Bennett DA. Diabetes and parkinsonian signs in older persons. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:144-9.
- 23 Soumare A, Elbaz A, Zhu Y, Maillard P, Crivello F, Tavernier B, et al. White matter lesions volume and motor performances in the elderly. *Ann Neurol* 2009;65:706-15.
- 24 Wolfson L, Wei X, Hall CB, Panzer V, Wakefield D, Benson RR, et al. Accrual of MRI white matter abnormalities in elderly with normal and impaired mobility. *J Neurol Sci* 2005;232:23-7.
- 25 Rosano C, Brach J, Longstreth Jr WT, Newman AB. Quantitative measures of gait characteristics indicate prevalence of underlying subclinical structural brain abnormalities in high-functioning older adults. *Neuroepidemiology* 2006;26:52-60.
- 26 Rosano C, Sigurdsson S, Siggeirsdottir K, Phillips CL, Garcia M, Jonsson PV, et al. Magnetization transfer imaging, white matter hyperintensities, brain atrophy and slower gait in older men and women. *Neurobiol Aging* 2008 Sep 5 [Epub ahead of print].
- 27 Baezner H, Blahak C, Poggesi A, Pantoni L, Inzitari D, Chabriat H, et al. Association of gait and balance disorders with age-related white matter changes: the LADIS study. *Neurology* 2008;70:935-42.
- 28 McDermott MM, Liu K, Ferrucci L, Criqui MH, Greenland P, Guralnik JM, et al. Physical performance in peripheral arterial disease: a slower rate of decline in patients who walk more. *Ann Intern Med* 2006;144:10-20.
- 29 Beunza JJ, Martinez-Gonzalez MA, Ebrahim S, Bes-Rastrollo M, Nunez J, Martinez JA, et al. Sedentary behaviors and the risk of incident hypertension: the SUN Cohort. *Am J Hypertens* 2007;20:1156-62.
- 30 Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *JAMA* 2003;289:1785-91.
- 31 Criqui MH. Response bias and risk ratios in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1979;109:394-9.

Accepted: 28 August 2009

MRI atrophy of the caudate nucleus and slower walking speed in the elderly: a population-based study

J. Dumurgier, MD, MSc ; F. Crivello, PhD ; B. Mazoyer, MD, PhD ; B. Tavernier, MD; D. Grabli, MD, PhD; C. François, PhD; N. Tzourio-Mazoyer, MD, PhD; C. Tzourio, MD, PhD; A Elbaz , MD, PhD

From INSERM, U708, Neuroepidemiology, F-75005, Paris, France (J.D., C.T., A.E.); UPMC Univ Paris 06, UMR_S708, Neuroepidemiology, F-75005, Paris, France (J.D., C.T., A.E.); CMRR Paris Nord-IDF, Paris, France (J.D.); GIN, UMR 5296 CNRS-CEA-Université Bordeaux Segalen, Bordeaux, France (F.C., B.M., N.T-M.); CHU de Dijon, Department of Geriatrics, Dijon, France (B.T.); and UPMC Univ Paris 06, UMR-S 975, Paris, France (D.G., C.F.).

Address correspondence and reprint requests to Dr Julien Dumurgier, INSERM U708, Hôpital de la Salpêtrière, 47 Bvd de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France julien.dumurgier@upmc.fr

Statistical analysis: J. Dumurgier (INSERM), A. Elbaz (INSERM).

Keywords : [52] All epidemiology ; [130] volumetric MRI ; [313] Basal ganglia ; [310] Motor Control

Number of characters in the title: 100

Abstract: 235 words

Body: 2996 words

3 Tables, 2 Figures, 40 references

2 Supplementary tables

Individual contributions to the manuscript

J. Dumurgier: study design; analysis and interpretation of the data; statistical analysis; drafting/revising the manuscript.

F. Crivello: acquisition of data; interpretation of the data; drafting/revising the manuscript.

B. Mazoyer: acquisition of data; interpretation of the data; drafting/revising the manuscript.

B. Tavernier: acquisition of data; interpretation of the data; drafting/revising the manuscript.

D. Grabli: interpretation of the data; drafting/revising the manuscript.

C. François: interpretation of the data; drafting/revising the manuscript.

N. Tzourio-Mazoyer: acquisition of data; interpretation of the data; drafting/revising the manuscript.

C. Tzourio: study supervision; interpretation of the data; obtaining funding; drafting/revising the manuscript.

A. Elbaz: analysis and interpretation of the data; statistical analysis; study concept; study supervision; drafting/revising the manuscript.

Study funding

The 3C study is conducted under a partnership agreement between the *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale* (INSERM), the Bordeaux 2 University, and the Sanofi-Synthélabo Company. The 3C Study is supported by the *Fondation pour la Recherche Médicale* (FRM), *Caisse Nationale Maladie des Travailleurs Salariés* (CNMTS), *Direction Générale de la Santé* (DGS), *Haute Autorité de la Santé* (HAS), *Institut national de prévention et d'éducation pour la santé*

(INPES), Conseils Régionaux de Bourgogne, Fondation de France, Ministère de la Recherche-INSERM Program “Cohortes et collections de données biologiques”, Mutuelle Générale de l’Education Nationale (MGEN), Institut de la Longévité, Conseil Général de la Côte d’or.

Conflicts of interest

J. Dumurgier received funding for travel from Novartis.

F. Crivello reports no disclosures.

B. Mazoyer reports no disclosures.

B. Tavernier reports no disclosures.

D. Grabli received funding for travel from Novartis, Abott, Biogen, Idec, Serono and speaker honoraria from Borhinger Ingelheim, Lundbeck and Novartis.

C. François reports no disclosures.

N. Tzourio-Mazoyer reports no disclosures.

C. Tzourio serves on the editorial advisory board of Neuroepidemiology, Journal of Hypertension, and Journal of Alzheimer's disease. He has received investigator-initiated research funding from the French National Research Agency (ANR) and the Fondation Plan Alzheimer for the 3C study. He has also received fees from Merck Sharp & Dohme, and the Fondation Plan Alzheimer for participating in scientific committees.

A. Elbaz is funded by the French National Research Agency (ANR) for research on Parkinson's disease.

ABSTRACT

Background: The etiology of motor decline in the elderly is multifactorial and increasing evidence points to the role of brain ageing. White matter lesions (WMLs) are associated with poorer motor performances in the elderly, but the role of gray matter atrophy, in particularly the respective contributions of cortical and subcortical structures, remains largely unknown.

Objective: To investigate the cross-sectional relation between brain regional gray matter volumes and walking speed in community-dwelling elderly people.

Methods: Subjects are from the 3C-Dijon study, a population-based study of community-dwelling persons aged 65 years and over. A brain MRI and a maximum walking speed measurement over 6 meters were available for 1623 participants. Regional gray matter volumes were obtained using an automated anatomical labeling parcellation method. Multivariable analyses were performed using a semi-Bayes approach in order to deal with multiple correlated regional brain volumes.

Results: After adjustment for potential confounders, including the volume of WMLs and silent infarcts, persons who walked slower had a smaller volume of basal ganglia (regression coefficient $\beta=0.054$, standard error $[SE]=0.028$, $p=0.05$). In more detailed analyses, the volume of the caudate nucleus had a preponderant role on this association ($\beta=0.049$, $SE=0.019$, $p=0.009$), and walking speed decreased progressively with the volume of the caudate nucleus (p for linear trend <0.001).

Conclusion: These results underline the role of gray matter subcortical structures, in particular of the caudate nucleus, in the age-related decline of motor performances among community-dwelling elderly subjects.

GLOSSARY

BMI = body mass index; MMSE = Mini Mental State Examination; TMT-A = Trail

Making Test part A; TIV = total intracranial volume; WMLs = white matter lesions

Gait impairment and decreased motor performances are common in the elderly¹ and lead to an increased risk of falls,² functional decline,³ institutionalization,⁴ and death.^{5,6} Objective measures of walking speed over short distances are increasingly recognized as reliable surrogates for motor performances in the elderly.⁷

The etiology of motor decline in the elderly is multifactorial,⁸ but there is increasing evidence that brain abnormalities play a role. Several studies have reported an association between poorer motor performances in the elderly and brain white matter lesions (WMLs),^{9,10} i.e., small lesions supposedly of ischemic origin.¹¹ Widespread disruption of white matter integrity in elderly subjects with small vessel disease is also associated with gait impairment.¹² While the relationship between WMLs and poorer motor performances in the elderly has been investigated, there are little data on the role of gray matter atrophy; in particular, it remains largely unknown whether atrophy of specific parts of the brain is associated with worse motor performances.

We investigated the cross-sectional relation between brain regional gray matter volumes, quantified by an automated MRI volumetry method, and walking speed measured over 6 meters among community-dwelling elderly subjects.

METHODS

Study participants.

The 3C-study is a population-based study of community-dwelling persons aged ≥65 years living in three French cities (Bordeaux, Dijon, Montpellier).¹³ Data reported here were collected in Dijon (N=4,931), where a specific substudy on motor function was conducted. Subjects enrolled in the present study underwent a brain MRI and a walking speed assessment at baseline (1999-2001); those suffering from medical conditions strongly associated with decreased walking speed (Parkinson's disease, dementia, stroke, or recent hip fracture) were excluded.

Standard protocol approval and patient consent.

The study protocol was approved by the Ethical Committee of the Bicêtre University Hospital (France); written informed consent was obtained from each participant.

Covariates.

Sociodemographic and medical data were collected at home by trained psychologists. A fasting blood sample was obtained for centralized measures of glycemia and lipids. Education was defined as a four level variable (no school, primary without diploma; primary with diploma; secondary without a baccalaureate degree; baccalaureate/university degree). Participants were asked whether they suffered from a number of conditions (parkinsonism, hip fracture in the previous 2 years, stroke). Diabetes mellitus was defined as glycemia ≥7mmol/L or antidiabetic treatment use. Hypercholesterolemia was defined as total cholesterol ≥6.2mmol/l or lipid lowering drugs use. Hypertension was defined by systolic blood pressure ≥140mmHg or diastolic blood pressure ≥90mmHg or antihypertensive drug use.¹⁴ Depressive symptoms were

evaluated using the Center for Epidemiological Studies-Depression scale. Smoking was defined as never, former, and current smoking. Measures of weight and height were taken to compute body mass index (BMI; kg/m²). Participants underwent a neuropsychological examination, including an assessment of the Mini Mental State Examination (MMSE) and Trail Making Test (TMT-A and B). In a previous analysis, we showed that the TMT-A was the cognitive test with the strongest association with walking speed.⁹

Participants were screened for dementia. Dementia diagnoses were established by the 3C Study local investigators according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV criteria, and validated by a panel of independent neurologists.¹³

Walking Speed.

At baseline, walking speed was measured in participants aged ≤85 years who came to the study center, using two photoelectric cells connected to a chronometer and placed in a corridor 6 meters apart. Participants were asked to walk in the corridor at their maximum speed, i.e., as fast as they could without running. Walking speed was computed as 6 meters divided by time in seconds.

A test-retest study was performed in 51 subjects.¹⁴ The mean difference between initial and repeat measures (0.015 m/s, SD=0.11) was not significantly different from 0 ($p=0.34$); the intraclass correlation coefficient was 0.92 (SE=0.02).

Brain MRI volumetry.

Brain MRI was proposed to 2,763 participants ≤80 years; 2,285 subjects (82%) accepted, but only 1,924 scans were performed because of financial limitations, of which 123 were not interpretable.

The detailed MRI protocol has been previously described.¹⁵ MRI acquisition was performed on a 1.5T MR scanner (Magnetom, Siemens, Erlangen, Germany). T1- and T2-weighted images were processed with an automated and validated procedure based on an optimized Voxel-Based Morphometry (VBM) protocol using SPM99.¹⁶ We applied a modulation step to each individual's tissue maps to preserve the subject's original tissue quantity after being transferred to the reference space used. Voxels intensities in these maps were integrated in specific volumes of interest defined using an automated anatomical labeling parcellation method,¹⁷ thereby providing the volume of subcortical gray matter (thalamus; basal ganglia nuclei, including caudate, putamen, and pallidum; figure 1), several cortical gray matter areas, and cerebellar gray matter. The following regional gray matter volumes were measured: sensorimotor cortex; frontal, parietal, temporal, occipital, and limbic lobes; insula; cerebellum; thalamus; basal ganglia nuclei, including the caudate nucleus, putamen and pallidum. The sensorimotor cortex includes the pre- and post-central gyrus, rolandic operculum, supplementary area, and paracentral lobule, which were therefore excluded from the frontal and parietal lobes.

WMLs were measured using a fully automated image processing software;¹⁸ the presence of silent infarcts was visually assessed.⁹

Statistical Analysis

Baseline participants' characteristics are presented overall and according to tertiles of walking speed and total gray matter volume; they were compared using linear regression and analysis of covariance adjusted for age and sex. The correlation between regional gray matter volumes was assessed using partial Spearman correlation coefficients, adjusted for age, sex, and total intracranial volume (TIV).

To study the relation between regional gray matter volumes and walking speed, we used linear regression with walking speed as the dependent variable. We did not find any evidence in favor of a differential relation between walking speed and the gray matter volumes according to their side; for the present analyses, we therefore used the mean of the right and left sides for each volume. Because their distributions were not Gaussian, gray matter volumes and walking speed were log-transformed. We used z-scores to estimate standardized regression coefficients that allow comparing the strength of the relations between walking speed and the different volumes.

We first used separate linear regression models to study the relation between each gray matter volume and walking speed (one model per volume). Then, in order to estimate the independent effect of each gray matter volume, we included all the volumes in a single model and used a semi-Bayes multivariable approach. This method, which is a form of hierarchical regression, allows estimating the independent effects of multiple variables, while addressing important methodological difficulties, including (i) improving the efficiency of estimation compared with conventional methods (e.g., stepwise selection), (ii) avoiding inappropriate exclusion of unrecognized confounders, (iii) incorporating prior knowledge, and (iv) mitigation of the multiple testing issue.¹⁹ The regression model includes two levels: the first one is the usual full regression model with all exposure variables; the second one consists in a linear regression of the first-level regression coefficients on indicators of pre-specified categories in order to estimate the average effect of each category. The final semi-Bayes estimate of each exposure's effect is a weighted average of its first- and second-level estimates.²⁰ For the present analysis, regional gray matter volumes were classified in 6 groups based on structural or functional proximity as follows: sensorimotor cortex, frontal and parietal lobes; temporal and occipital lobes; limbic lobe,

insula, parahippocampal gyrus, hippocampus; cerebellar hemisphere and vermis; thalamus; basal ganglia, including the caudate nucleus, putamen, and pallidum. Two different sets of analyses were performed: all volumes were added to the first model, without distinguishing the individual components of the basal ganglia; in the second model, we broke down the basal ganglia into the caudate nucleus, putamen, and pallidum. This approach requires defining the second-level residual variance (Tau^2) for exposure variables. We defined it as the square of the difference between the largest and the smallest regression coefficient observed in univariate linear models divided by 3.92, which corresponds to a 95% chance for expected parameters of falling within an interval of $2 \times 1.96 \times \text{Tau}$. Tau^2 was therefore equal to 0.0005. These models were implemented with the SAS GLIMMIX procedure.²¹

All models were adjusted for the following covariates: age, sex, BMI, and education level, which were the strongest determinants of walking speed in our study; volume of WMLs and silent infarcts, which have been associated with decreased walking speed;⁹ TIV. Because motor performances are associated with cognitive performances,²² our analyses were subsequently adjusted for MMSE or TMT-A. In a final model, analyses were further adjusted for variables associated with walking speed and/or total gray matter volume in the present study (depressive symptoms, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, smoking).

To assess the linearity of the relationship between the volume of the caudate nucleus and walking speed, we performed a multivariable linear regression of walking speed on quartiles of caudate nucleus volume; a trend-test was computed using linear contrasts.

Two-tailed P-values were considered significant at the 0.05 level. Statistical analyses were performed using SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

RESULTS

Walking speed was available for 1,666 of 1,801 participants with an interpretable MRI. We excluded 43 subjects with conditions that strongly affected motor function, and retained in our analyses 1,623 persons aged 65-80 years. Their clinical and MRI characteristics are summarized in table 1; mean age was 73.3 (SD=4.1) years, 61% were women, and mean walking speed was 1.59 (SD=0.30) m/s.

Participants who walked slower were older, heavier, more often women, and more likely to have hypertension or depressive symptoms than those who walked faster. Lower total gray matter volume was associated with older age, higher BMI, lower education level, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, increased WML volume, and silent infarcts.

Mean regional gray matter volumes are presented in table e-1. Spearman partial rank correlation coefficients between regional gray matter volumes are presented in table e-2; correlations between volumes of deep grey nuclei and cortical volumes were weaker than that of cortical volumes among them.

Table 2 presents the analyses of the relation between regional gray matter volumes and walking speed (one model per volume). After adjustment for age, sex, BMI, education level, TIV, WMLs and silent infarcts (Model 1), several regional brain volumes were associated with walking speed: sensorimotor cortex, frontal lobe, parietal lobe, temporal lobe, insula, thalamus, basal ganglia, and caudate nucleus. The highest standardized regression coefficients were observed for the caudate nucleus ($\beta=0.114$, SE=0.024) and sensorimotor cortex ($\beta=0.091$ [0.034]). After additional adjustment for MMSE (Model 2) or TMT-A (data not shown), the relation between walking speed and the frontal and parietal lobes was attenuated and no longer significant. By contrast, adjustment for cognition had little impact on the relationship between walking speed

and subcortical structures (basal ganglia, caudate nucleus). After additional adjustment for depressive symptoms, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and smoking (Model 3), walking speed remained associated with the sensorimotor cortex, insula, thalamus, basal ganglia, and caudate nucleus. The total gray matter volume was not associated with walking speed (Model 3, $\beta=0.054$ [0.040], $p=0.18$).

To take into account the correlations between the different gray matter volumes, we performed a multivariable semi-Bayes linear regression analysis with all the volumes in a single model. We first included the volume of the basal ganglia without distinguishing its individual components. Of all the volumes, only the volume of the basal ganglia was associated with walking speed (Model 1, $\beta=0.061$ [0.028], $p=0.03$). This association remained after additional adjustment for MMSE (Model 2, $\beta=0.055$ [0.028], $p=0.05$), and depressive symptoms and cardiovascular risk factors (Model 3, $\beta=0.054$ [0.028], $p=0.05$).

We then broke down the basal ganglia into its different components (caudate nucleus, putamen, and pallidum) (table 3). Of all the volumes, only the volume of the caudate nucleus was associated with walking speed (Model 1, $\beta=0.050$ [0.019], $p=0.007$). This association remained after additional adjustment for MMSE (Model 2, $\beta=0.047$ [0.019], $p=0.01$), and depressive symptoms and cardiovascular risk factors (Model 3, $\beta=0.049$ [0.019], $p=0.009$). In this analysis, all the other regional volumes (including volumes of the putamen, pallidum, sensorimotor cortex, insula, and thalamus) were not associated with walking speed. Similar findings were obtained after adjustment for the TMT-A.

We further investigated the relationship between walking speed and the quartiles of the volume of caudate nucleus (figure 2). There was a linear relationship between the quartiles of the caudate nucleus volume and walking speed (p for linear trend < 0.001).

DISCUSSION

In this large sample of community-dwelling elderly individuals, we found that subjects with a smaller volume of the basal ganglia walked slower. In further analyses, we found an association between the volume of the caudate nucleus and walking speed, after taking account several potential confounders. This is to our knowledge the largest structural study to date to have investigated the relation between brain regional gray matter volumes and walking speed in the elderly.

Although both clinical and experimental data support the role of basal ganglia in motor control,²³ little is known about the contribution of basal ganglia to gait performances. One of the main reasons is that the study of motor networks involved in locomotion is challenging. Few structural studies have investigated the relation between gray matter volumes and locomotor function in the elderly. One study found that global brain atrophy evaluated visually on CT scans was associated with impaired mobility in elderly women.²⁴ Ventricular dilation, which may be considered as a marker of cerebral atrophy, has also been shown to be associated with gait impairment.²⁵ Another study found that the cerebellum and prefrontal regions were associated with slower gait.²⁶ More recently, spatial and temporal characteristics of gait were reported to be associated with sensorimotor and frontoparietal regions; these analyses were based on a small sample of subjects (N=220) and not adjusted for the volume of basal ganglia in the final model.²⁷

In agreement with our findings, functional magnetic resonance imaging studies have underlined the implication of subcortical structures in motor imagery. One study reported that motor imagery of gait is associated with increased activity in the putamen and several frontoparietal cortical areas.²⁸ Sequential finger movements were also found to be associated with signal intensity of the putamen.²³ During a study of

imagined stance, the predominant activation was localized in the thalamus and basal ganglia.²⁹ However, one limitation of functional imagery studies is that gait cannot be directly explored during traditional MRI procedures, and that the action of imagining walking may not involve the exact same brain networks as real walking.³⁰

Indirect clues are provided by disorders of the basal ganglia. Gait disturbances and slowness are hallmarks of Parkinson's disease. Patients with Huntington's disease, in whom there is a predominant atrophy of the caudate nucleus, display an uncoordinated and lurching walk, and subtle gait disturbances are early symptoms of the disease.³¹ Multiple infarcts of the basal ganglia, and more particularly bilateral caudate lesions, may lead to gait disorders.³² Our results are also in line with an association between caudate nucleus volume and psychomotor slowing among depressive elderly subjects.³³

Animal studies are also contributive.³⁴ Decorticate cats, in which the cortex is removed without any damage to subcortical structures, are capable of activating the locomotion process with an adequate degree of postural control, and can walk without assistance. In contrast, decerebrate cats (postmamillary brainstem transection) cannot walk spontaneously, and require stimulation of the mesencephalic locomotor region of the brainstem to generate stepping movement.³⁴

The brainstem locomotor centers receive GABAergic inputs directly from the basal ganglia,³⁵ and it has been suggested that locomotor function is continuously regulated by these inhibitory projections.³⁶ This network represents the basal ganglia-brainstem system and plays an important role for locomotor and postural control. Therefore, a plausible hypothesis is that basal ganglia atrophy is associated with a disruption of information outflow in this system leading to poorer locomotor performances.

In our study, we assessed motor performances through a simple and reliable measure, namely walking speed, which is a surrogate for overall quality of gait and motor function, and provides similar information as a more comprehensive summary of physical performance.³⁷ Gray matter volumes were measured using an automated method and were included in the analysis without focusing on a priori regions of interest. In order to take into account the correlation between regional gray matter volumes, we used a statistical method that allows considering all volumes in the same model and estimating independent effects with more precision than conventional methods. Using this approach, we found that caudate nucleus volume played a predominant role in the relationship between gray matter volume and walking speed. When the volume of basal ganglia nuclei was taken into account, frontoparietal regions were no more significantly associated with walking speed, thus suggesting that cortical control does not have a predominant role for an activity such as walking. Although there is evidence that the caudate nucleus plays a role in executive function,³⁸ adjusting for MMSE or TMT did not modify our findings; therefore, cognition does not seem to play a major role in this relation. By contrast, adjustment for MMSE decreased by more than 20% the relation between frontal or parietal lobes and walking speed, thus suggesting a greater role of cognitive function for cortical gray matter volumes. Because the motor task that we used was simple – i.e., fast walking without additional constraints – we cannot rule out that other gray matter regions play a role for more complex tasks (e.g., dual tasks such as talking while walking or walking with obstacles; musicianship).

The main limitation of our analyses is their cross-sectional design. We cannot discard that motor performances may have an impact on brain volumes.³⁹ To study whether this relation is bi-directional, large studies with a long period of follow-up and repeated assessments of motor performances and brain volumes will be necessary.

In summary, we provide evidence of an association between a reduced volume of the basal ganglia, in particular of the caudate nucleus, and slower walking speed in the elderly, using an automated method to measure brain volumes and a statistical method that deals with correlated variables and multiple comparisons. This association was independent of cognitive performances and other characteristics, such as education and WMLs. Our results suggest that subcortical gray matter structures play an important role in the age-related decline of motor performances in the elderly.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Statistical analysis was conducted by Dr. J. Dumurgier and Dr. A. Elbaz.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank the Gérontopôle of Lille, the Laboratory of Biochemistry of the University Hospital of Dijon and Montpellier, the Neuroradiology Departments of the University Hospitals of Bordeaux, Dijon, and Montpellier, the University Hospital Gui de Chauliac in Montpellier, the Council of Dijon, and the Conseil Général of Cote d'Or. They also acknowledge the staff members who have participated in data collection, secretaryship, and technical tasks since 1998.

DISCLOSURE

Dr. Dumurgier received funding for travel from Novartis. Mr. Crivello, Dr. Mazoyer, Dr Tavernier, Mrs. François, Dr. Tzourio-Mazoyer report no disclosures. Dr. Grabli received funding for travel from Novartis, Abott, Biogen, Idec, Serono and speaker honoraria from Borhinger Ingelheim, Lundbeck and Novartis. Dr. Tzourio serves on the editorial advisory board of Neuroepidemiology, Journal of Hypertension, and Journal of Alzheimer's disease. He has received investigator-initiated research funding from the French National Research Agency (ANR) and the Fondation Plan Alzheimer for the 3C study. He has also received fees from Merck Sharp & Dohme, and the Fondation Plan Alzheimer for participating in scientific committees. Dr. Elbaz is funded by the French National Research Agency (ANR) for research on Parkinson's disease.

References

1. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, et al. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 1996;334:71-76.
2. Raiche M, Hebert R, Prince F, Corriveau H. Screening older adults at risk of falling with the Tinetti balance scale. *Lancet* 2000;356:1001-1002.
3. Wang L, van Belle G, Kukull WB, Larson EB. Predictors of functional change: a longitudinal study of nondemented people aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1525-1534.
4. Woo J, Ho SC, Yu AL. Walking speed and stride length predicts 36 months dependency, mortality, and institutionalization in Chinese aged 70 and older. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:1257-1260.
5. Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *Jama* 2011;305:50-58.
6. Cooper R, Kuh D, Hardy R. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2010;341:c4467.
7. Cesari M. Role of gait speed in the assessment of older patients. *Jama* 2011;305:93-94.
8. Alexander NB, Goldberg A. Gait disorders: search for multiple causes. *Cleve Clin J Med* 2005;72:589-594.
9. Soumire A, Elbaz A, Zhu Y, et al. White matter lesions volume and motor performances in the elderly. *Ann Neurol* 2009;65:706-715.
10. Rosano C, Sigurdsson S, Siggeirsdottir K, et al. Magnetization transfer imaging, white matter hyperintensities, brain atrophy and slower gait in older men and women. *Neurobiol Aging* 2008.

11. Murray AD, Staff RT, Shenkin SD, Deary IJ, Starr JM, Whalley LJ. Brain white matter hyperintensities: relative importance of vascular risk factors in nondemented elderly people. *Radiology* 2005;237:251-257.
12. de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AG, Norris DG, Zwiers MP, de Leeuw FE. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain* 2011;134:73-83.
13. The 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22:316-325.
14. Dumurgier J, Elbaz A, Dufouil C, Tavernier B, Tzourio C. Hypertension and lower walking speed in the elderly: the Three-City study. *J Hypertens* 2010;28:1506-1514.
15. Lemaitre H, Crivello F, Grassiot B, Alperovitch A, Tzourio C, Mazoyer B. Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *Neuroimage* 2005;26:900-911.
16. Ashburner J, Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp* 1999;7:254-266.
17. Tzourio-Mazoyer N, Landau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15:273-289.
18. Maillard P, Delcroix N, Crivello F, et al. An automated procedure for the assessment of white matter hyperintensities by multispectral (T1, T2, PD) MRI and an evaluation of its between-centre reproducibility based on two large community databases. *Neuroradiology* 2008;50:31-42.

19. Momoli F, Abrahamowicz M, Parent ME, Krewski D, Siemiatycki J. Analysis of multiple exposures: an empirical comparison of results from conventional and semi-bayes modeling strategies. *Epidemiology* 2010;21:144-151.
20. Greenland S. Invited commentary: variable selection versus shrinkage in the control of multiple confounders. *Am J Epidemiol* 2008;167:523-529; discussion 530-521.
21. Witte JS, Greenland S, Kim LL, Arab L. Multilevel modeling in epidemiology with GLIMMIX. *Epidemiology* 2000;11:684-688.
22. Soumare A, Tavernier B, Alperovitch A, Tzourio C, Elbaz A. A cross-sectional and longitudinal study of the relationship between walking speed and cognitive function in community-dwelling elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64:1058-1065.
23. Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, et al. Reappraisal of the motor role of basal ganglia: a functional magnetic resonance image study. *J Neurosci* 2003;23:3432-3438.
24. Guo X, Steen B, Matousek M, et al. A population-based study on brain atrophy and motor performance in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M633-637.
25. Palm WM, Saczynski JS, van der Grond J, et al. Ventricular dilation: association with gait and cognition. *Ann Neurol* 2009;66:485-493.
26. Rosano C, Aizenstein HJ, Studenski S, Newman AB. A regions-of-interest volumetric analysis of mobility limitations in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:1048-1055.

27. Rosano C, Aizenstein H, Brach J, Longenberger A, Studenski S, Newman AB. Special article: gait measures indicate underlying focal gray matter atrophy in the brain of older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:1380-1388.
28. Bakker M, De Lange FP, Helmich RC, Scheeringa R, Bloem BR, Toni I. Cerebral correlates of motor imagery of normal and precision gait. *Neuroimage* 2008;41:998-1010.
29. Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Strupp M, Wiesmann M, Brandt T. Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2004;22:1722-1731.
30. Dietrich A. Imaging the imagination: the trouble with motor imagery. *Methods* 2008;45:319-324.
31. Rao AK, Muratori L, Louis ED, Moskowitz CB, Marder KS. Spectrum of gait impairments in presymptomatic and symptomatic Huntington's disease. *Mov Disord* 2008;23:1100-1107.
32. Finelli PF, Gupta F, Zeevi N. Neuroimaging of bilateral caudate infarction manifesting as Parkinsonian gait disorder. *Conn Med* 2007;71:149-150.
33. Naismith S, Hickie I, Ward PB, et al. Caudate nucleus volumes and genetic determinants of homocysteine metabolism in the prediction of psychomotor speed in older persons with depression. *Am J Psychiatry* 2002;159:2096-2098.
34. Whelan PJ. Control of locomotion in the decerebrate cat. *Prog Neurobiol* 1996;49:481-515.
35. Karachi C, Grabli D, Bernard FA, et al. Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *J Clin Invest* 2010;120:2745-2754.

36. Takakusaki K, Oohinata-Sugimoto J, Saitoh K, Habaguchi T. Role of basal ganglia-brainstem systems in the control of postural muscle tone and locomotion. *Prog Brain Res* 2004;143:231-237.
37. Ostir GV, Kuo YF, Berges IM, Markides KS, Ottenbacher KJ. Measures of lower body function and risk of mortality over 7 years of follow-up. *Am J Epidemiol* 2007;166:599-605.
38. Levy R, Friedman HR, Davachi L, Goldman-Rakic PS. Differential activation of the caudate nucleus in primates performing spatial and nonspatial working memory tasks. *J Neurosci* 1997;17:3870-3882.
39. Erickson Kl, Raji CA, Lopez OL, et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2010;75:1415-1422.
40. Collins DL, Zijdenbos AP, Kollokian V, et al. Design and construction of a realistic digital brain phantom. *IEEE Trans Med Imaging* 1998;17:463-468.

Table 1 Characteristics of the study participants

Characteristics	Overall n = 1,623	Tertiles of walking speed, m/s				Tertiles of total gray matter volume, cm ³			
		<1.50 n = 499	1.50 - 1.70 n = 572	> 1.70 n = 552	p Value ^a	≤ 485 n = 536	485 - 573 n = 536	≥ 573 n = 551	p Value ^b
Clinical characteristics									
Age, years, mean (SD)	73.3 (4.1)	73.7 (3.9)	72.5 (4.1)	70.9 (3.8)	<0.001	74.1 (3.9)	71.8 (3.9)	71.1 (3.8)	<0.001
Women, No. (%)	982 (60.5)	411 (82.4)	372 (65.0)	199 (36.1)	<0.001	470 (87.7)	336 (62.7)	176 (31.9)	0.63
BMI, kg/m ² , mean (SD)	25.4 (3.8)	26.0 (4.2)	25.4 (3.6)	24.7 (3.3)	<0.001	25.0 (3.8)	25.5 (3.8)	25.6 (3.6)	0.03
Low education level, No. (%) ^c	510 (31.4)	226 (45.4)	161 (28.2)	123 (22.3)	<0.001	201 (37.6)	171 (31.9)	138 (25.1)	0.03
MMSE score, mean (SD)	27.7 (1.8)	27.3 (1.9)	27.8 (1.7)	28.0 (1.7)	<0.001	27.4 (1.9)	27.7 (1.8)	28.0 (1.7)	0.08
Depressive symptoms, No. (%) ^d	214 (13.4)	104 (21.3)	51 (8.9)	59 (10.8)	<0.001	79 (15.1)	68 (12.8)	67 (12.3)	0.26
Hypertension, No. (%)	1248 (76.9)	400 (80.2)	446 (77.9)	402 (72.8)	<0.001	416 (77.6)	410 (76.5)	422 (76.6)	0.14
Diabetes mellitus, No. (%)	129 (8.0)	39 (7.9)	49 (8.7)	41 (4.5)	0.23	53 (10.0)	36 (6.8)	40 (7.3)	<0.001
Hypercholesterolemia, No. (%)	621 (38.5)	208 (41.9)	229 (40.4)	184 (33.6)	0.09	236 (44.5)	195 (36.4)	190 (34.8)	0.01
Former or current smokers, No. (%)	617 (38.0)	124 (24.9)	193 (34.6)	295 (53.4)	0.30	137 (25.6)	199 (37.1)	281 (51.0)	0.09
Walking speed, m/s, mean (SD)	1.59 (0.30)	—	—	—	—	1.46 (0.28)	1.60 (0.29)	1.69 (0.30)	0.01
MRI characteristics									
Gray matter volume, cm ³ , mean (SD)	509.2 (51.1)	488.2 (46.9)	507.4 (48.6)	530.1 (49.0)	0.03	—	—	—	—
Volume of WMLs, cm ³ , mean (SD)	5.5 (5.0)	5.8 (5.6)	5.5 (5.2)	5.3 (4.2)	0.01	5.6 (6.0)	5.2 (4.3)	5.8 (4.6)	<0.001
Presence of silent infarcts, No. (%)	150 (9.2)	42 (8.4)	58 (10.1)	50 (9.1)	0.38	49 (9.1)	53 (9.9)	48 (8.7)	0.02

WMLs: white matter lesions. The relation between walking speed or gray matter volumes and participants' characteristics was studied using linear regression or analysis of covariance with walking speed or gray matter volume as continuous dependent variables.

^aAdjusted for age and sex. Analyses involving the volume of gray matter or the volume of white matter lesions are also adjusted for TIV.

^bAdjusted for age, sex, and TIV.

^cNo school or primary school without diploma.

^dDepressive symptoms are defined as a Center for Epidemiological Studies-Depression scale score ≥17 for men or ≥23 for women.

Table 2 Relation between gray matter volumes and walking speed: linear regression models (one model per volume)

Gray matter volumes	Model 1^a		Model 2^b		Model 3^c	
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
Total gray matter volume	0.062 (0.040)	0.12	0.054 (0.040)	0.17	0.054 (0.040)	0.18
Sensorimotor cortex	0.091 (0.034)	0.008	0.085 (0.034)	0.01	0.090 (0.034)	0.009
Frontal lobe	0.076 (0.035)	0.03	0.066 (0.035)	0.06	0.067 (0.035)	0.06
Parietal lobe	0.065 (0.032)	0.04	0.059 (0.032)	0.07	0.055 (0.032)	0.09
Temporal lobe	0.074 (0.035)	0.03	0.072 (0.034)	0.04	0.061 (0.035)	0.08
Occipital lobe	0.040 (0.034)	0.24	0.039 (0.034)	0.26	0.030 (0.034)	0.38
Limbic lobe	0.008 (0.037)	0.84	0.009 (0.036)	0.80	0.009 (0.037)	0.80
Insula	0.080 (0.031)	0.01	0.076 (0.031)	0.01	0.075 (0.031)	0.02
Parahippocampal gyrus	-0.020 (0.032)	0.52	-0.017 (0.031)	0.58	-0.020 (0.032)	0.54
Hippocampus	0.027 (0.030)	0.36	0.027 (0.030)	0.36	0.027 (0.030)	0.37
Cerebellar hemisphere	0.033 (0.029)	0.27	0.030 (0.029)	0.30	0.034 (0.029)	0.25
Cerebellar vermis	0.012 (0.024)	0.62	0.007 (0.024)	0.76	0.010 (0.024)	0.67
Thalamus	0.051 (0.024)	0.03	0.046 (0.024)	0.05	0.046 (0.024)	0.05
Basal ganglia	0.075 (0.025)	0.003	0.069 (0.025)	0.005	0.067 (0.025)	0.008
Caudate nucleus	0.114 (0.024)	<0.001	0.107 (0.024)	<0.001	0.110 (0.024)	<0.001
Putamen	0.035 (0.025)	0.16	0.031 (0.025)	0.22	0.026 (0.025)	0.31
Pallidum	-0.006 (0.022)	0.79	-0.007 (0.022)	0.73	-0.010 (0.022)	0.63

Beta: standardized regression coefficients. SE: standard error.

^aLinear regression model, adjusted for age, sex, BMI, education level, TIV, volume of WMLs, and silent infarcts.

^bModel 1 + MMSE score.

^cModel 2 + depressive symptoms, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, smoking.

Table 3 Relation between regional gray matter volumes and walking speed: semi-Bayes multivariable linear regression models

Gray matter volumes	Model 1^a		Model 2^b		Model 3^c	
	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p	Beta (SE)	p
Sensorimotor cortex	0.043 (0.029)	0.13	0.036 (0.028)	0.20	0.050 (0.029)	0.08
Frontal lobe	0.035 (0.029)	0.23	0.027 (0.029)	0.36	0.039 (0.029)	0.19
Parietal lobe	0.037 (0.029)	0.21	0.029 (0.029)	0.32	0.040 (0.029)	0.17
Temporal lobe	-0.002 (0.042)	0.97	0.006 (0.042)	0.89	-0.020 (0.042)	0.63
Occipital lobe	-0.011 (0.042)	0.79	-0.004 (0.041)	0.93	-0.028 (0.042)	0.50
Limbic lobe	-0.024 (0.023)	0.31	-0.021 (0.023)	0.36	-0.017 (0.023)	0.45
Insula	-0.009 (0.023)	0.71	-0.007 (0.023)	0.78	-0.003 (0.023)	0.89
Parahippocampal gyrus	-0.025 (0.021)	0.24	-0.023 (0.021)	0.28	-0.020 (0.021)	0.36
Hippocampus	-0.012 (0.021)	0.57	-0.010 (0.021)	0.62	-0.007 (0.021)	0.73
Cerebellar hemisphere	0.005 (0.021)	0.83	0.004 (0.021)	0.85	0.006 (0.021)	0.77
Cerebellar vermis	-0.001 (0.019)	0.95	-0.003 (0.019)	0.86	-0.001 (0.019)	0.97
Thalamus	0.012 (0.028)	0.66	0.01 (0.027)	0.70	0.009 (0.028)	0.74
Caudate nucleus	0.050 (0.019)	0.007	0.047 (0.019)	0.01	0.049 (0.019)	0.009
Putamen	0.012 (0.018)	0.50	0.010 (0.018)	0.57	0.008 (0.018)	0.68
Pallidum	-0.003 (0.017)	0.88	-0.004 (0.017)	0.83	-0.005 (0.017)	0.78

Beta: standardized regression coefficients. SE: standard error. The volumes are grouped according to the classification used for the semi-Bayes multivariable model.

^aAdjusted for age, sex, BMI, education level, TIV, volume of WMLs, and silent infarcts.

^bModel 1 + MMSE score.

^cModel 2 + depressive symptoms, hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, smoking.

Figure legends

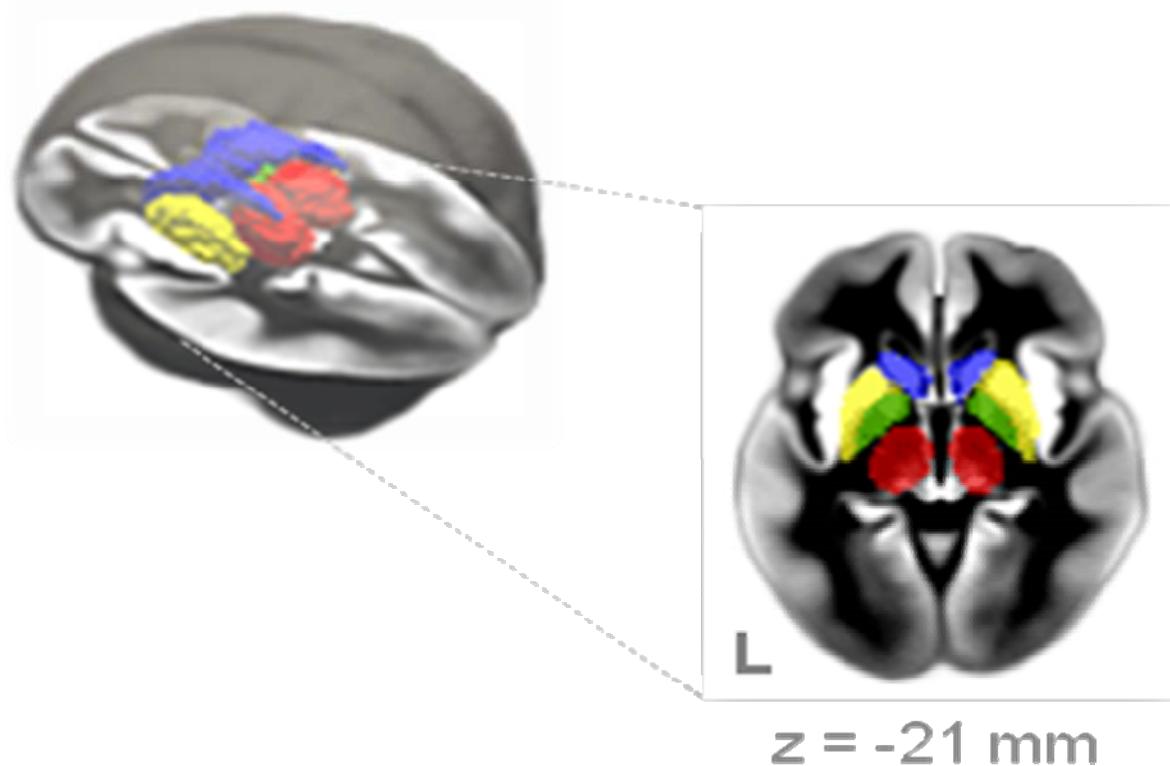
Figure 1 Automated delineation of subcortical gray matter structures

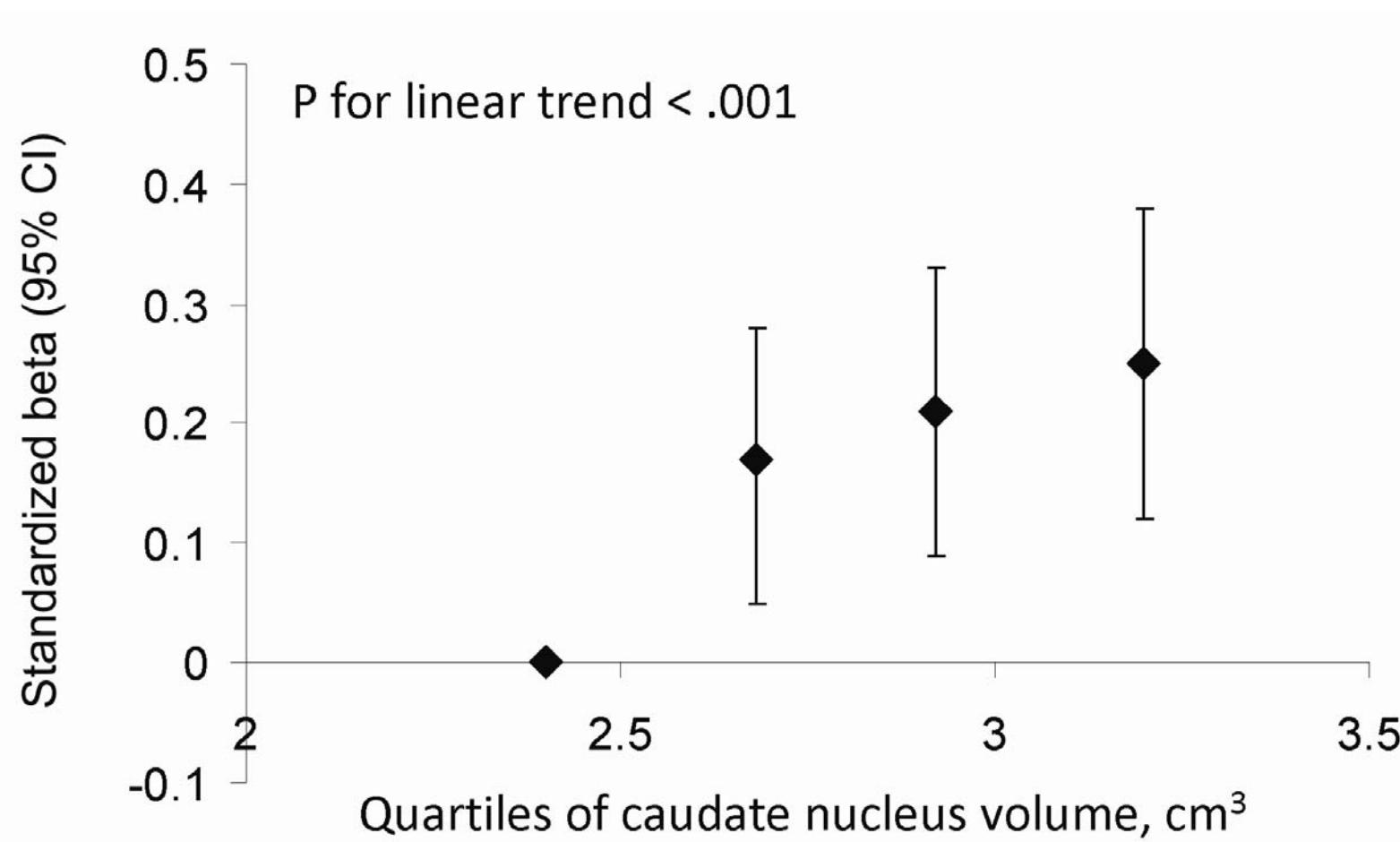
Upper left part: 3D rendering of the subcortical gray matter (GM) regions of interest (ROI) used for volume estimation – caudate nucleus (blue); lenticular nucleus, putamen (yellow); lenticular nucleus, pallidum (green); thalamus (red). Anatomical ROI limits were derived from a model of macroscopic neuroanatomical parcellation¹⁷ based on the MNI high-resolution single-subject.⁴⁰ We matched the GM map of the MNI single subject to that of our elderly population using a nonlinear spatial normalization. As GM images of all subjects were in the same stereotactic space, the same ROI limits were used to provide an estimate of each subject GM volume in this ROI.

Lower right part: borders of the subcortical gray matter nuclei ROI superimposed onto one axial slice of the 3D GM probability map computed from the entire group (N = 1623) located at z= -21 mm from the anterior commissure-posterior commissure (AC-PC) plane in the stereotactic space. L = Left.

Figure 2 Relationship between quartiles of caudate nucleus volume and walking speed

Standardized regression coefficients from a linear regression model adjusted for age, sex, BMI, education level, TIV, white matter lesions (WML) volume, silent infarcts, and cognition (MMSE). The cutoffs (cm³) used to define the quartiles were: <2.55 (reference group); 2.55-2.79; 2.80-3.04; >3.04. A trend-test was performed using linear contrasts. The standardized regression coefficients are plotted against the median of each quartile.





Supplementary Table 1 Regional gray matter volumes

Gray matter volumes, cm³, mean (SD)^a	N=1623
Sensorimotor cortex	22.5 (2.7)
Frontal lobe	43.6 (4.9)
Parietal lobe	21.5 (2.4)
Temporal lobe	29.9 (3.3)
Occipital lobe	31.3 (3.6)
Limbic lobe	26.5 (2.9)
Insula	5.7 (0.7)
Parahippocampal gyrus	3.4 (0.4)
Hippocampus	3.3 (0.4)
Cerebellar hemisphere	35.1 (3.4)
Cerebellar vermis	6.6 (0.9)
Thalamus	2.9 (0.4)
Basal ganglia	6.3 (0.8)
Caudate nucleus	2.8 (0.4)
Putamen	3.2 (0.5)
Pallidum	0.3 (0.1)

^aMean of the left and right sides.

Supplementary Table 2 Spearman partial rank correlation coefficients, adjusted for age, sex, and intracranial volume

	Sensorimotor cortex	Frontal lobe	Parietal lobe	Temporal lobe	Occipital lobe	Limbic lobe	Insula	Parahippocampus	Hippocampus	Cerebellar hemisphere	Cerebellar vermis	Thalamus	Caudate nucleus	Putamen	Pallidum	White matter lesions
Sensorimotor cortex	1.00															
Frontal lobe	0.77	1.00														
Parietal lobe	0.75	0.72	1.00													
Temporal lobe	0.67	0.73	0.73	1.00												
Occipital lobe	0.70	0.68	0.77	0.69	1.00											
Limbic lobe	0.62	0.64	0.69	0.71	0.70	1.00										
Insula	0.50	0.64	0.53	0.57	0.57	0.59	1.00									
Parahippocampus	0.45	0.41	0.49	0.54	0.54	0.82	0.38	1.00								
Hippocampus	0.39	0.47	0.42	0.53	0.46	0.63	0.43	0.60	1.00							
Cerebellar hemisphere	0.28	0.26	0.33	0.18	0.37	0.28	0.23	0.17	0.20	1.00						
Cerebellar vermis	0.23	0.24	0.23	0.20	0.23	0.17	0.15	0.09	0.21	0.53	1.00					
Thalamus	0.38	0.41	0.31	0.36	0.24	0.20	0.32	0.13	0.28	0.11	0.14	1.00				
Caudate nucleus	0.23	0.36	0.25	0.30	0.25	0.20	0.45	0.12	0.25	0.17	0.11	0.39	1.00			
Putamen	0.13	0.16	0.13	0.10	0.15	0.11	0.39	0.04	0.02	0.08	0.01	0.27	0.50	1.00		
Pallidum	0.14	0.14	0.10	0.10	0.12	0.08	0.24	0.06	0.03	0.04	-0.02	0.16	0.28	0.45	1.00	
White matter lesions	-0.14	-0.20	-0.15	-0.17	-0.13	-0.12	-0.04	-0.12	-0.09	-0.05	-0.04	-0.14	0.06	0.11	0.03	1.00