

L'étude des Trois cités : relation entre pathologie vasculaire et démence

The Three city study: relationship between vascular illness and dementia

Alpérovitch A¹, Dartigues JF², Ritchie K³, Tsourio C¹, Mazoyer B⁴, Amouyel P⁵, Ducimetière P⁶ et le Groupe 3C⁷

Résumé

L'étude des 3 Cités est une étude de cohorte de sujets âgés de 65 ans et plus, conduite pour étudier la relation entre pathologie vasculaire et démence. La cohorte a été constituée dans trois villes de France : Bordeaux (2 104 sujets), 4 931 à Dijon (4 931 sujets) et Montpellier (2 259 sujets). Le recueil des données comporte un questionnaire sociodémographique, un bilan clinique neuropsychologique, une détection systématique des cas de démence, un bilan biologique, un électrocardiogramme et dans un sous échantillon une échographie carotidienne et une imagerie par résonance magnétique (IRM). La phase de recueil initial des données s'est déroulée en 1999 et 2000, puis les sujets ont été revus à deux ans et quatre ans avec détection systématique des cas incidents de démence et d'événements cardiovasculaires.

Rev Med Ass Maladie 2006;37(2):117-124

Mots-clés : démence ; risque vasculaire ; ischémie cérébrale chronique ; comportement alimentaire ; mésusage des médicaments.

Summary

The Three city study is a cohort study of subjects aged 65 and over, conducted with the aim of looking into the relationship between vascular illness and dementia. The cohort was conducted in three cities in France: Bordeaux (2,104 subjects), Dijon (4,931 subjects) and Montpellier (2,259 subjects). Data was gathered through socio-demographical questionnaires, a neuropsychological clinical review, systematic detection of dementia cases, a biological review, electrocardiograms and, in a sub-sample, carotid ultrasounds and magnetic resonance imaging (MRI). The initial data collection phase took place in 1999 and 2000, and then the subjects were reviewed two years and four years later with a systematic detection of dementia cases and cardiovascular incidents.

Rev Med Ass Maladie 2006;37(2):117-124

Key words: dementia; vascular risk; chronic cerebral ischaemia; eating habits; misuse of medication.

¹INSERM U708, Université Pierre et Marie Curie - Paris 6, Paris, France

²INSERM U593, Bordeaux, France

³INSERM E361, Montpellier, France

⁴CNRS-CEA U6194, Caen, France

⁵INSERM U508, Lille, France

⁶INSERM U258, Paris, France

⁷Groupe des trois cités

INTRODUCTION

Les démences sont l'une des causes majeures de la perte d'autonomie et le principal motif d'institutionnalisation des personnes âgées. Les études épidémiologiques conduites au cours des 15 dernières années, dont l'étude PAQUID menée en France [1], s'accordent sur l'importance de ce problème : la prévalence de la démence est voisine de 5 % dans la population âgée de plus de 65 ans. On peut estimer qu'il y a actuellement en France, plus de 800 000 personnes démentes. Sous l'hypothèse d'une mortalité constante, ce nombre dépasserait 1 200 000 en 2020.

La survenue d'une démence n'est pas, en règle générale, un phénomène brutal. C'est le stade ultime d'une détérioration cognitive dont la vitesse varie considérablement d'un individu à l'autre. Mais même dans les formes dont l'évolution est rapide, ce processus se mesure en mois. Compte tenu de l'espérance de vie des personnes à risque, un ralentissement de ce processus, dont l'effet serait de retarder de quelques mois le stade démentiel, aurait des conséquences importantes sur la prévalence de la démence.

C'est au début des années 90 qu'ont été publiées les premières études épidémiologiques, transversales puis longitudinales, montrant une association entre les pathologies et les facteurs de risques vasculaires (maladies coronaires, hypertension, diabète, consommation d'alcool, polymorphisme de l'apolipoprotéine E, athérosclérose carotidienne, etc.) et la démence. Cette association ne concerne pas seulement les démences vasculaires ou mixtes, mais aussi la maladie d'Alzheimer.

Les mécanismes par lesquels ces facteurs pourraient agir au niveau cérébral, étaient en 1996 – date de la conception de l'étude des Trois cités – et restent aujourd'hui largement inconnus. Cependant, la plupart module le risque de survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC), qui peut être responsable d'une détérioration cognitive sévère soit par la localisation de l'AVC dans un territoire cérébral "stratégique", soit par la répétition des AVC. L'essor de l'imagerie cérébrale, et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en particulier, a permis de montrer qu'il existait de façon fréquente des AVC silencieux, sans traduction clinique lors de leur installation mais entraînant des lésions du parenchyme cérébral pouvant favoriser l'apparition ultérieure d'une détérioration cognitive. Enfin l'IRM a permis de mettre en évidence dans la substance blanche cérébrale des zones de haut signal, souvent de petite taille. Plusieurs études ont montré que leur présence était liée à une détérioration cognitive. L'étiologie de ces hyper signaux de la substance blanche (HSB) est encore largement inconnue, mais ils partagent en grande partie les facteurs de risque des AVC, au premier plan desquels l'âge et l'hypertension arté-

rielle, et on pense généralement qu'ils sont les marqueurs d'un état d'ischémie cérébrale chronique.

Dans ce contexte, l'étude des Trois cités (3C) a été entreprise dans le but d'analyser de manière approfondie la relation entre facteurs vasculaires et démence et d'estimer la part du risque de démence attribuable aux facteurs vasculaires dans le cadre d'une étude prospective en population générale. L'approche conceptuelle sous-tendant ce projet partait du fait que le fonctionnement cognitif est susceptible d'être altéré par différents types de lésions dont la prévalence augmente avec l'âge. D'un point de vue épidémiologique, il n'y a pas d'association spécifique entre un type de lésion et une pathologie démentielle donnée. Les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer sont présentes dans le cerveau de la plupart des personnes âgées non démentes. De même, les lésions de la substance blanche qui se traduisent par des hyper signaux sur l'IRM cérébrale se retrouvent chez plus de 90 % des personnes âgées. Mais, à âge égal, il existe une très grande variabilité inter individuelle de l'intensité de ces lésions. Dans la population âgée, une certaine proportion des démences pourrait être due à l'association de lésions cérébrales "de type Alzheimer" et de lésions cérébrales d'origine vasculaire, ni les unes ni les autres n'étant à elles seules suffisantes pour entraîner des troubles cognitifs majeurs. Si cette proportion est importante – et l'objectif de l'étude 3C était de l'estimer – toute approche qui serait efficace sur un type de lésions diminuerait l'incidence de l'ensemble des démences.

MÉTHODE

1. Equipes participantes

Equipes fondatrices : INSERM U708 (ex 360), INSERM U593 (ex 330), INSERM E0361, INSERM U258, INSERM U508, CNRS/CEA UMR6194.

Equipes associées : INSERM U498, INSERM U657.

Investigateurs principaux : A Alpérovitch (investigateur principal), JF Dartigues (co-investigateur principal), K Ritchie / C Berr, C Tzourio, P Amouyel, P Ducimetière, B Mazoyer.

2. Inclusion

Les participants ont été recrutés par tirage au sort sur les listes électorales de Bordeaux, Dijon et Montpellier. Les personnes éligibles devaient être âgées de 65 ans et plus, vivre à leur domicile et ne pas avoir l'intention de déménager dans les quatre ans. Entre mars 1999 et mars 2001, 9 693 personnes ont été recrutées, dont 399 ont été exclues secondairement (392 ont refusé l'entretien médical et sept avaient moins de 65 ans). La cohorte 3C

est donc constituée de 9 294 personnes (2 104 à Bordeaux, 4 931 à Dijon, 2 259 à Montpellier). Les participants ont été examinés à deux reprises au cours des quatre ans suivants. Le suivi de la cohorte 3C, tel qu'il avait été défini dans le protocole initial, s'est achevé fin décembre 2005.

A l'inclusion, comme à chacun des examens de suivi, les données ont été recueillies au cours d'un entretien en face à face conduit par des enquêteurs spécialement formés : caractéristiques démographiques, niveaux d'études et socioéconomique, différentes professions exercées au cours de la vie ; consommation de tabac et d'alcool ; habitudes alimentaires (questionnaire fréquentiel) ; antécédents médicaux, notamment vasculaires et consommation de médicaments. Par ailleurs, une large batterie de tests et échelles classiques a été utilisée pour évaluer les fonctions cognitives, la symptomatologie dépressive et anxieuse, le handicap. Enfin, les investigateurs ont mesuré : le poids, la taille et d'autres paramètres anthropométriques, la pression artérielle et le rythme cardiaque.

Des critères tenant compte des résultats des tests cognitifs et du niveau d'études ont été utilisés pour identifier les personnes susceptibles de présenter une démence. Ces personnes ont été examinées de manière plus approfondie par un médecin 3C, neurologue ou gériatre. Le diagnostic de ce médecin a été ensuite validé, ou infirmé, par un panel d'experts.

3. Examens pratiqués à l'inclusion

L'examen d'inclusion comprenait aussi :

- une prise de sang (95 % d'acceptation) permettant d'une part de mesurer quelques paramètres biologiques (glycémie, cholestérol total HDL et LDL, triglycérides, créatinine) et d'autre part de constituer une bibliothèque (ADN, plasma, sérum) dont le matériel a été réparti entre une banque centrale, localisée à Lille (U508, Institut Pasteur, Génopôle de Lille) et trois banques locales ; le tableau I décrit le contenu de la banque d'ADN (tableau I) ;

Tableau I
Contenu de la banque d'ADN.

Centre	Nombre de prélévés	Bilans sujets avec ADN
Bordeaux	2 018	1 995
Dijon	4 615	4 603
Montpellier	2 228	2 222
<i>Total</i>	<i>8 861</i>	<i>8 820</i>

- une échographie carotidienne et un électrocardiogramme (ECG) réalisés chez les participants de moins de 85 ans (N = 6 612) ; pour l'imagerie carotidienne, le centre expert était le Centre de prévention des maladies cardiovasculaires (CPMCV) de l'hôpital Broussais (Paris) ;
- un examen IRM, réalisé chez les participants de moins de 80 ans (N = 3 442) ; le centre expert était l'UMR 6194 (Neuroimagerie, Caen).

4. Examens de suivi

Le protocole général des deux examens de suivi a été identique à celui de l'inclusion (données recueillies en entretien face à face, tests cognitifs, mesures physiques, bilan approfondi en cas de diminution des performances cognitives). Un questionnaire postal, centré sur la survenue des événements vasculaires et de troubles cognitifs, a été adressé aux personnes refusant d'être examinées. Il n'y a eu, au cours du suivi, ni prélèvement sanguin (sauf dans des sous-groupes dans le cadre d'études ancillaires), ni échographie carotidienne. Lors du suivi à quatre ans, un second examen IRM a été réalisé dans les centres de Bordeaux et Dijon (environ 2 000 examens prévus).

5. Validation des événements incidents

L'étude 3C s'intéresse essentiellement à trois types d'événements : démences, accidents vasculaires cérébraux, syndromes coronaires aigus. La validation de ces diagnostics est faite par trois panels d'experts extérieurs à l'étude. La procédure est un peu différente en ce qui concerne les événements coronaires et les AVC, d'une part, et les démences d'autre part.

Pour les premiers, dans chaque centre 3C, un médecin est chargé de documenter les événements rapportés par les participants (contact avec les médecins traitants, comptes-rendus d'hospitalisation, etc.) Les informations recueillies sont transmises aux panels d'experts chargés d'établir les diagnostics.

Pour les démences, la validation est basée sur les données disponibles dans le cadre de l'étude : tests cognitifs, bilan médical cognitif, évaluation du retentissement des troubles sur les activités. Il est à souligner que, dans leur très grande majorité, les cas de démence n'ont pas été diagnostiqués avant l'examen des personnes dans le cadre de l'étude 3C.

En ce qui concerne les décès, ils sont codés par le centre de coordination, selon la CIM-10, sur la base des informations fournies par le médecin traitant et/ou l'entourage. Seuls les décès par cause vasculaire (cardiaque ou cérébrale) et les morts subites font l'objet d'investigations complémentaires et d'une validation similaire à celles mises en œuvre pour les événements vasculaires non létaux.

6. Description de la cohorte à l'inclusion

L'échantillon comportait 9 294 personnes : 2 104 à Bordeaux, 4 931 à Dijon et 2 259 à Montpellier. L'âge moyen était de 74,3 ans (écart-type : 5,6 ans). La répartition par classe d'âge est présentée dans le tableau II.

Tableau II
Répartition par classe d'âge à l'inclusion dans l'étude 3C (1999-2001).

Classes d'âge	Effectifs	Pourcentage
< 70 ans	2 454	26,4
70-74 ans	2 968	31,9
75-79 ans	2 477	26,7
80-84 ans	908	9,8
85 ans et plus	487	5,2
<i>Total</i>	<i>9 294</i>	<i>100,0</i>

Les femmes représentaient la majorité des sujets (60,7 %) ; 60,3 % des personnes vivaient en couple et 24,3 % avaient le niveau d'études primaires.

7. Bilan du suivi de la cohorte

La participation aux deux examens de suivi a été satisfaisante. Au suivi à deux ans, 90 % des personnes vivantes (261 décès) ont été réexaminées et 7 % ont répondu à l'auto questionnaire ; les refus et perdus de vue ne représentent que 3% des inclus. Au suivi à quatre ans, le taux global de participation est 92 % (examen complet ou auto questionnaire) ; il y a 8 % de refus ou perdus de vue.

8. Estimation du nombre d'évènements incidents au 30 novembre 2004

La validation des évènements, selon les procédures décrites précédemment, a été achevée à l'automne 2005. L'étude des facteurs liés à la survenue de ces évènements a commencé en 2006. Sur la base des données actuellement disponibles, on peut estimer que les nombres d'évènements incidents observés au cours des quatre ans de suivi seront approximativement les suivants :

- 600 décès ;
- 250 à 300 démences ;
- 200 à 250 accidents vasculaires cérébraux ;
- 250 à 300 syndromes coronaires aigus.

SYNTHÈSE DES RÉSULTATS AYANT ÉTÉ PUBLIÉS

L'étude 3C étant une étude longitudinale et prospective, il faut naturellement attendre de disposer des données du suivi à quatre ans, et notamment la validation de l'ensemble des évènements incidents, pour entreprendre les analyses en relation avec les objectifs principaux de cette recherche épidémiologique. Néanmoins, les analyses des données recueillies à l'inclusion ont permis d'obtenir des résultats qui ont fait l'objet de publications dont la liste figure dans les références de cette mise au point. Les résultats des premiers travaux publiés sont brièvement résumés ci-après.

1. Relations entre caractéristiques socioéconomiques et habitudes alimentaires [2]

Cette étude a examiné les facteurs associés aux habitudes alimentaires décrites par un simple questionnaire fréquentiel. La consommation d'alcool était évaluée de manière très détaillée. Comparativement aux hommes, les femmes consomment plus régulièrement des légumes et des fruits. Les participants les plus âgés (≥ 85 ans) consomment moins de viandes et de poissons, de crudités, de céréales et de légumes secs. La consommation de poisson, de fruits et légumes (crus ou cuits) et d'alcool augmente avec le niveau d'études, et ce quel que soit le niveau de revenus. Les personnes vivant seules déclarent consommer moins fréquemment tous les aliments répertoriés. Les habitudes alimentaires varient en fonction du centre, comme on pouvait s'y attendre ; mais les relations avec les caractéristiques sociodémographiques sont indépendantes du centre. Les comportements alimentaires des personnes âgées constituent donc l'un des facteurs pouvant contribuer aux inégalités sociales dans le domaine de la santé.

2. Facteurs associés à la consommation de poisson [3]

Dans le prolongement du travail précédent, l'équipe de P Barberger-Gateau a analysé les caractéristiques des consommateurs réguliers de poisson. La consommation de poisson est associée négativement au risque de maladie cardiovasculaire et des études récentes suggèrent aussi une relation inverse entre cette consommation et le risque de démence. L'objectif du travail réalisé dans le cadre de l'étude 3C était d'identifier les facteurs de confusion pouvant partiellement expliquer ces associations. L'analyse a montré que, comme on pouvait s'y attendre, les consommateurs réguliers de poisson avaient un niveau d'études et de revenus plus élevés que les autres personnes incluses dans l'étude 3C. Dans les

analyses multi variées (ajustement sur l'âge, le sexe, l'éducation et le centre), les consommateurs de poisson étaient aussi plus forts consommateurs de fruits, de légumes et de légumes secs et buvaient plus d'alcool (essentiellement du vin). Ils se déclaraient en meilleure santé, étaient plus minces, avaient significativement moins de symptômes dépressifs et un score au *Minimal state examination* (MMSE) plus élevé que l'ensemble de la cohorte 3C. Les consommateurs réguliers de poisson ont donc globalement moins de facteurs de risque vasculaire et de déclin cognitif, ce qui peut expliquer, au moins en partie, l'association entre consommation de poisson et risque de démence.

3. Relations entre indice de masse corporelle et handicap [4]

Ce travail a examiné les relations entre l'indice de masse corporelle et différentes mesures d'incapacité physique disponibles dans l'étude 3C : activités de vie quotidienne (ADL, échelle de Katz) et activités instrumentales de vie quotidienne (IADL, échelle de Lawton), mobilité (échelle de Rosow), continence. Dans la cohorte 3C, 10,8 % des participants sont obèses (IMC¹ ≥ 30 kg/m²) et 2,4 % des femmes et 1 % des hommes ont une obésité sévère (IMC ≥ 35 kg/m²). Si on définit le sous poids comme un IMC < 21 kg/m², comme cela est recommandé pour les personnes âgées, 13,9 % des femmes et 4,2 % des hommes sont dans cette catégorie. L'IMC est inversement associé au niveau d'études et diminue avec l'âge. Les personnes vivant seules sont plus fréquemment en sous ou sur poids. Chez les femmes, l'obésité est associée à toutes les mesures d'incapacité ; les femmes en sous poids ont aussi un score IADL plus élevé. Chez les hommes, seule la mobilité est liée à l'IMC, avec une relation en U, les hommes obèses ou en sous poids ayant une mobilité réduite.

4. Prévalence et facteurs de risque de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés pour les personnes âgées [5]

Pour différentes raisons, l'incidence des effets indésirables des médicaments augmente avec l'âge : altérations des fonctions physiologiques liées au vieillissement, risque accru d'interactions médicamenteuses dû à l'augmentation de la consommation de médicaments avec l'âge, interactions entre médicaments et pathologies. Ces effets indésirables peuvent entraîner une aggravation irréversible de l'état de santé. Ils sont responsables d'hospitalisation et une méta-analyse récente a conclu que 88 % des effets indésirables ayant entraîné une hospitalisation étaient évitables.

Beers *et al.* [6] ont proposé en 1997 une liste de médicaments potentiellement inappropriés pour les personnes âgées, liste basée sur des opinions d'experts recueillies en suivant une procédure Delphi. La liste de Beers a été adaptée à la France par un groupe d'experts gériatres, pharmacologues et épidémiologistes. La liste de Beers modifiée a été utilisée pour estimer la prévalence de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés dans la cohorte 3C et d'identifier les facteurs associés à cette consommation.

A quelques exceptions près, tous les participants à 3C consommaient au moins un médicament (moyenne : 4,4 [2 ; 9]) et 45 % en consommaient au moins cinq. La proportion de personnes consommant au moins un médicament potentiellement inapproprié était de 21,7 % en excluant les vasodilatateurs cérébraux (qui figurent dans la liste initiale de Beers) et 38,7 % en les incluant. En considérant seulement les médicaments formellement déconseillés, 10,4 % des personnes étaient traitées par au moins une molécule appartenant à cette sous liste, notamment par des benzodiazépines à action prolongée. La prévalence de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés ou formellement déconseillés augmentait avec le nombre de médicaments (52 % chez les personnes consommant huit médicaments et plus). Elle était liée aussi aux nombreuses variables décrivant l'état de santé, et notamment la dépression et les performances cognitives. Mais, indépendamment des variables 'santé', il existait une forte association entre la consommation de médicaments potentiellement inappropriés et les caractéristiques sociodémographiques des participants. Cette consommation augmentait avec l'âge, était plus fréquente chez les femmes et les personnes ayant fait peu d'études. Ainsi en prenant comme référence les hommes de haut niveau d'étude (niveau d'étude catégorisé en haut *versus* bas), les odds-ratios associés à la consommation de médicaments inappropriés étaient de 1,2 [IC_{95%} : 1,0 ; 1,5] pour les hommes de bas niveau d'études, 1,6 [1,3 ; 2,0] pour les femmes de haut niveau d'études et 2,0 [1,7 ; 2,3] pour les femmes de bas niveau d'études. Parmi les personnes à très faibles revenus bénéficiant du fonds national de solidarité, 56,5 % prenaient au moins un médicament potentiellement inapproprié.

Ce travail a donc conduit à deux résultats très importants. C'est d'abord la première étude française fournissant une estimation de la prévalence de la consommation de médicaments potentiellement inappropriés dans la population âgée de 65 ans et plus. Cette prévalence est élevée, au moins 10 % en ne considérant que les médicaments formellement déconseillés. Par ailleurs, dans cette cohorte, la consommation de médicaments inappropriés est liée aux caractéristiques sociodémo-

¹ Indice de masse corporelle.

graphiques, les femmes, les personnes de bas niveau d'études, les personnes les plus âgées étant les plus exposées à une consommation de médicaments inappropriés. Dans la mesure où ces trois catégories sont sous représentées dans la cohorte 3C par rapport à la population générale, ce résultat suggère que notre étude sous-estime la prévalence de la consommation de médicaments inappropriés chez les personnes âgées, qui doit être considérée comme un problème de santé publique majeur. Il est prévu d'étudier les relations entre cette consommation et les événements survenus au cours du suivi (mortalité, démence, hospitalisations, chutes, etc.).

5. Relation entre cholestérol, consommation d'hypolipidémiant et risque de démence [7]

Au cours des dernières années, plusieurs études ont trouvé une association entre la consommation de médicaments hypolipidémiant, en particulier de statines, et la démence et le déclin cognitif. En ce qui concerne la relation entre taux de cholestérol et démence, les résultats sont plus variables d'une étude à l'autre. Aucune étude n'a encore examiné les interrelations entre la prise d'hypolipidémiant, le taux de cholestérol et le polymorphisme de l'apolipoprotéine E, l'allèle 4 de ce gène étant associé, d'une part, au taux de cholestérol et d'autre part au risque de démence.

Cette question a été examinée en analysant les données recueillies à l'inclusion dans l'étude 3C. Dans cette population, 21,4 % des hommes et 39,7 % des femmes étaient hypercholestérolémiques ($> 6,20$ mmol/l). Un tiers environ des participants prenaient un médicament hypolipidémiant (statines : 15,7 %, fibrates : 13,7 %). La prévalence de la démence était de 2 % (N = 172) avec une majorité de cas de maladie d'Alzheimer. La prévalence de la démence était plus élevée chez les personnes porteuses de l'allèle 4 du gène de l'apolipoprotéine E. Dans les analyses multivariées, un taux de cholestérol élevé était significativement associé à un risque plus élevé de démence (odds-ratio = 1,76 [1,05 ; 2,96]), indépendamment du traitement par un hypolipidémiant. Inversement, la prévalence de la démence était significativement plus faible chez les personnes prenant un traitement par hypolipidémiant (odds-ratio = 0,59 [0,39 ; 0,90]), cette association étant indépendante du taux de cholestérol et plus nette pour les statines que pour les fibrates. Ces relations n'étaient pas modifiées par la prise en compte du polymorphisme de l'apolipoprotéine E.

Cette étude confirme donc les travaux suggérant un possible effet protecteur des traitements hypolipidémiant, et notamment des statines, vis-à-vis du risque de démence [8-10]. Elle montre de plus que cette association est indépendante du taux de cholestérol et du polymorphisme de l'apolipoprotéine E. Par ailleurs, dans l'étude 3C, il existe une association significative entre hypercholestérolémie et risque de démence.

Ces différents résultats sont cohérents avec l'hypothèse principale de l'étude 3C, selon laquelle les facteurs de risques vasculaires sont aussi des facteurs de risque de démence.

6. Relation entre consommation d'alcool et paramètres carotidiens [11]

D'assez nombreuses études ont montré qu'il existait une relation entre la consommation d'alcool et le risque cardiovasculaire, relation décrite par une courbe en U [12]. En revanche, il y a très peu de travaux sur la relation entre la consommation d'alcool et les paramètres carotidiens.

Cette étude a porté sur les 3 780 femmes et 2 436 hommes âgés de 65 à 84 ans qui ont eu une échographie carotidienne à l'entrée dans l'étude 3C. Cet examen a permis de mesurer l'épaisseur intima-média de la carotide primitive et le diamètre de la lumière carotidienne. La moyenne des mesures droite et gauche a été utilisée dans les analyses. La présence de plaques a aussi été recherchée.

Globalement, l'analyse n'a pas montré de fortes relations entre les mesures carotidiennes et la consommation d'alcool. Ni chez les hommes, ni chez les femmes, il n'y avait de relation entre épaisseur intima-média et consommation d'alcool. La présence de plaques n'était pas liée à la consommation d'alcool chez les femmes et ne l'était que faiblement chez les hommes. Seul le diamètre carotidien est positivement et significativement corrélé à la consommation d'alcool, chez les hommes comme chez les femmes.

7. Relation entre paramètres carotidiens et marche [13]

Ce travail a été effectué sur la cohorte 3C-Dijon, un protocole d'étude de la marche ayant été mis en œuvre dans ce centre. Il y a peu de littérature sur les relations entre paramètres vasculaires et marche chez les personnes âgées, et pratiquement aucune étude en population générale. L'objectif de ce travail était d'analyser les relations entre les paramètres carotidiens et la marche évaluée par différentes mesures, dont une épreuve de marche chronométrée grâce à une cellule photoélectrique et différents tests inclus dans l'échelle de Tinetti (*Performance-oriented assessment of mobility instrument*) dont le score varie de 0 à 18.

Après exclusion des sujets présentant des pathologies ostéoarticulaires ou neurologiques susceptibles d'influencer la marche, l'analyse a porté sur 2 572 sujets, d'âge moyen 73 ans. Chez ces sujets, la vitesse maximale de marche était inversement corrélée à l'épaisseur intima-média et au nombre de plaques. Des résultats similaires étaient obtenus avec le score de Tinetti. Ces relations étaient un peu atténuées, mais persistaient,

après ajustement sur les facteurs de risques vasculaires. C'est donc la première étude en population montrant une relation entre paramètres carotidiens et marche. Ce travail sera poursuivi en examinant les relations entre les hypersignaux de la substance blanche vus par l'IRM et les troubles de la marche.

8. Prévalence, traitement et contrôle de l'hypertension artérielle [14]

Ce travail avait pour objectif de répondre à différentes questions :

- Quelle est la prévalence de l'hypertension artérielle dans la cohorte 3C ?
- Parmi les personnes ayant une pression artérielle élevée, combien se savent hypertendues ?
- Parmi les personnes traitées, combien ont une pression artérielle normale ?

L'hypertension artérielle a été définie sur les critères suivants : pression artérielle supérieure ou égale à 160/95 mmHG (moyenne de deux mesures en position assise) ou/et prise d'un traitement hypotenseur. Avec cette définition, 62 % des 9 090 personnes incluses dans la présente analyse étaient hypertendues. Environ les deux tiers avaient connaissance de leur hypertension artérielle et 81 % prenaient un traitement hypotenseur. Parmi les personnes prenant des médicaments hypotenseurs, 35 % avaient une pression artérielle supérieure à 160/95 mmHg et 69 % au-dessus de 140/90 mmHg. Les femmes étaient plus souvent au courant de leur hypertension, traitées et contrôlées que les hommes. Des antécédents de maladies cardiovasculaires, un indice de masse corporelle élevé et des visites fréquentes au médecin généraliste étaient associés à la connaissance et au traitement de l'hypertension. Parmi les personnes traitées, celles ayant des antécédents de maladies vasculaires, voyant plus souvent leurs généralistes et mesurant plus fréquemment leur pression artérielle avaient plus souvent une pression artérielle normale.

CONCLUSION

L'étude des Trois Citées a déjà fourni un certain nombre d'informations importantes dans de multiples domaines. Le suivi de la cohorte est particulièrement prometteur et devrait nous permettre de mieux comprendre les relations entre pathologie vasculaire et maladies neurodégénératives.

Remerciements

L'étude des Trois Cités est financée par la Fondation

pour la recherche médicale (FRM), les Laboratoires Sanofi, la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), la Mutuelle générale de l'éducation nationale (MGEN), la Direction générale de la santé (DGS), le GIS Longévité, la Fondation de France, le Ministère de la recherche, les Conseils régionaux d'Aquitaine et de Bourgogne.

RÉFÉRENCES

1. Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, Letenneur L, Commenges D, Barberger-Gateau P, et al. Le programme de recherche Paquid sur l'épidémiologie de la démence. Méthodes et résultats initiaux. *Rev Neurol* 1991;147:225-30.
2. Larrieu S, Letenneur L, Helmer C, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging* 2004;8:150-4.
3. Barberger-Gateau P, Jutand MA, Letenneur L, Larrieu S, Tavernier B, Berr C et al. Correlates of regular fish consumption in French elderly community dwellers: data from the Three-City study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:817-25.
4. Larrieu S, Peres K, Letenneur L, Berr C, Dartigues JF, Ritchie K, et al. Relationship between body mass index and different domains of disability in older persons: the 3C study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1555-60.
5. Lechevallier N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005 Jan;60:813-9.
6. Beers M. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med* 1997;157:1531-6.
7. Dufouil C, Richard F, Fievet N, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C, et al. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. *Neurology* 2005;64:1531-8.
8. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31.
9. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, MacKnight C, Merry H, Verreault R, Wolfson C, McDowell I. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002;59:223-7.
10. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57:1439-43.
11. Zureik M, Gariépy J, Courbon D, Dartigues JF, Ritchie K,

Tzourio C, et al. Alcohol consumption and carotid artery structure in older french adults: the Three-City Study. *Stroke* 2004;35:2770-5.

12. Janszky I, Mukamal KJ, Orth-Gomer K, Romelsjo A, Schenck-Gustafsson K, Svane B, et al. Alcohol consumption and coronary atherosclerosis progression - the Stockholm Female Coronary Risk Angiographic Study. *Atherosclerosis* 2004;176:311-9.

13. Elbaz A, Ripert M, Tavernier B, Fevrier B, Zureik M, Gariépy J, et al. Common carotid artery intima-media thickness, carotid plaques, and walking speed. *Stroke* 2005;36:2198-202.

14. Brindel P, Hanon O, Lacombe J-M, Alpérovitch A, Tzourio C, Dartigues J-F, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the elderly: the Three City study. *J Hypertens* 2006;24:51-58.