

Les études épidémiologiques sur le vieillissement en France : de l'étude Paquid à l'étude des Trois Cités

Annick Alperovitch^{a*}, Philippe Amouyel^b, Jean-François Dartigues^c, Pierre Ducimetière^d, Bernard Mazoyer^e, Karen Ritchie^f, Christophe Tzourio^a

^a Inserm, unité 360, hôpital de la Salpêtrière, 75651 Paris cedex 13, France

^b Inserm, unité 508, institut Pasteur de Lille, BP 245, 59019 Lille cedex, France

^c Inserm, unité 330, université Victor-Segalen, Bordeaux-2, 33076 Bordeaux cedex, France

^d Inserm, unité 258, 94807 Villejuif cedex, France

^e URM 6095, CNRS-CEA, GIP Cyceron, BP 5229, 14074 Caen, France

^f Inserm EPI 99-30, hôpital La Colombière, BP 34493, 34093 Montpellier cedex, France

Reçu le 2 avril 2002 ; accepté le 22 avril 2002

Présenté par Étienne-Émile Baulieu

Abstract – Epidemiological studies on ageing in France: from PAQUID to the Three-City study. Follow-up of cohorts recruited in general population with active screening and diagnosis of incident cases, is the most appropriate epidemiological design for studying incidence and risk factors of Alzheimer disease and other types of dementia. In France, people considered in the PAQUID study, then in the EVA study, have been the first cohorts on dementia. They have prepared the way for the Three-City (3C) study, conducted in Bordeaux, Dijon and Montpellier. About 9500 persons aged 65 years and over have been recruited in these three cities and will be followed-up during four years. The main objective of the 3C study is to investigate the relation between vascular risk and neurodegenerative diseases. The 3C study will provide essential data for defining strategies for dementia prevention. To measure the impact of the strategies on the incidence of dementia and the social burden of this disease will be an important public health objective in the near future. *To cite this article: A. Alperovitch et al., C. R. Biologies 325 (2002) 665–672.* © 2002 Académie des sciences / Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

cohorts / incidence study / risk factors / dementia / Alzheimer disease

Résumé – Les études épidémiologiques de cohortes en population avec recherche active des cas incidents de démences sont la seule méthode réellement valide pour la mise en évidence de facteurs de risque de ces pathologies, dont la maladie d'Alzheimer est la principale étiologie. En France, l'étude Paquid et l'étude EVA ont été les premières études de ce type. Elles ont débouché sur la réalisation de l'étude des Trois Cités (3C), conduite dans trois villes en France, Bordeaux, Dijon et Montpellier, plus ambitieuse, avec le suivi de plus de 9500 sujets âgés de plus de 65 ans. L'objectif principal de 3C est d'étudier en France la relation entre facteurs de risque vasculaire et maladies neurodégénératives. L'enjeu de l'étude 3C est la mise en place, dans une futur proche, de stratégies de prévention de la démence, permettant d'en diminuer l'incidence et le fardeau pour notre société. *Pour citer cet article : A. Alperovitch et al., C. R. Biologies 325 (2002) 665–672.* © 2002 Académie des sciences / Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

cohortes / incidence / facteurs de risque / démence / maladie d'Alzheimer

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : alperovi@chups.jussieu.fr (A. Alperovitch).

Abridged version

1. Introduction

Demographic and socio-economic phenomena, which have been extensively described, have contributed to the recent development of research on ageing, particularly of epidemiological studies on ageing. During the last 20 years, French epidemiological studies on the main ageing-associated diseases (Alzheimer disease, stroke, Parkinson disease, osteoporosis) have contributed to improve knowledge on frequency and risk factors of these diseases. Active follow-up of large population samples have provided reliable estimates of the incidence of ageing-related diseases.

2. The PAQUID study

Starting in 1988, the PAQUID study ('Personnes âgées QUID') was the first large French epidemiological study on dementia. The general objective of PAQUID was to study normal and pathological brain ageing and to describe incapacities and handicaps in population aged 65 years and over. Specific objectives were to estimate prevalence and incidence of dementia, to look for predictive factors for dementia, to define risk factors of loss of autonomy.

The PAQUID participants ($N = 3777$) have been recruited on the electoral rolls of 75 communes of the Gironde and Dordogne 'départements'. In addition, a sample of 357 persons living in geriatric institutions has been included in the study. The PAQUID cohort is followed up for more than 13 years, with an average interval of 2 years between two follow-up examinations (maximum: 3 years). At each follow-up examination, the following data were collected during a face-to-face interview: socio-demographic characteristics, life habits and social network, consumption of tobacco and alcohol, principal health problems and drug use. Incapacities were scored using different scales: ADL (Katz), IADL (Lawton) and Rosow and Breslau scale. Depressive symptoms were assessed by the CES-D scale. A battery of cognitive tests was administered by a trained psychologist, and DSM III-R criteria for dementia diagnosis were used to classify each participant. Each participant classified as demented by the psychologist was examined afterwards by a neurologist who confirmed, or invalidated, this diagnosis.

PAQUID has provided reliable data on prevalence and incidence of dementia in France. In 1989, the prevalence of dementia in the population aged 65 years and over of the Gironde and Dordogne was 4.3%. Over

a 10-year follow-up period, 437 cases of dementia were diagnosed (incidence: 2.2/100 person-years for all types of dementia and 1.5/100 person-years for Alzheimer disease). Data from PAQUID have shown that low education is a major risk factor for dementia. Follow-up has shown important birth-cohort effects. Thus, persons aged 75 years and over in 1998 were much more active than those aged 75 years and over in 1988, mean number of weekly activities increasing by 15% between the former and the latter birth-cohort.

In addition to the main objectives, several important ancillary studies have been conducted. As examples: relation between aluminium and dementia, estimation of life expectancy of demented persons, economic cost of dementia, relation between DHEA level, subjective health and mortality.

3. The EVA study

Starting in 1991, the EVA ('Épidémiologie du vieillissement vasculaire') aimed at examining the risk factors for cognitive decline (cognitive ageing) and progression of carotid arteriosclerosis (vascular ageing). One hypothesis of the research was that the two ageing processes could have (in part) similar biological risk factors.

The 1389 participants, aged 60 to 70 years, were recruited from the electoral rolls of the city of Nantes. The EVA cohort was followed-up during 10 years (end of the study: 2001), with a follow-up examination every two years. In addition to general, medical and cognitive data similar to those collected in the PAQUID study, participants had repeated ultrasound measurements on the carotid arteries (intima-media thickness and plaques) and standard biological measurements (lipids, glycaemia). A bank of blood specimen was constituted (serum, plasma, DNA). Lastly, during the second follow-up examination, 841 participants had a cerebral MRI to assess white matter hyperintensities (WMH) and to measure brain atrophy. WMH are considered as a marker of chronic cerebral ischemia.

Data from the EVA study support the hypothesis of an association between vascular risk factors and cognitive decline. The risk of cognitive deterioration (defined as a 4-point decrease at the MMSE score over a 4-year period) was multiplied by 2.8 in hypertensive. The incidence of cognitive decline was reduced in participants with light to moderate alcohol consumption. WMH grade was elevated in participants with hypertension and vascular diseases, and high WMH grade was a risk factor of accelerated cognitive decline.

The EVA study has also facilitated the development of several ancillary studies: relation between depres-

sion, use of psychotropic drugs and cognitive decline, risk factors of migraine, relation between vascular measurements and respiratory parameters.

4. The Three-City study

Many epidemiological studies support the hypothesis of an association between vascular risk factors and different types of dementia, in particular Alzheimer disease. Moreover, the SYSTEUR study, a double-blind controlled trial, has shown that the risk of Alzheimer disease was significantly decreased in elderly persons under hypotensive treatment. Overall, available data suggest that reduction of vascular risk (control of hypertension and other vascular risk factors) could reduce also the incidence of dementia. However, further epidemiological data are needed before considering intervention trials to evaluate strategies for dementia prevention. One objective of these epidemiological studies is to define high-risk groups that could be the target of future trials. The on-going Three-City (3C) study aims to estimate the risk of dementia attributable to vascular diseases or vascular risk factors, and to provide data for modelling the expected impact of vascular risk reduction on incidence (and prevalence) of dementia. Other objectives of the 3C study are: to study incidence and risk factors of stroke, to provide data on incidence and risk factors of coronary diseases in elderly population, to analyse temporal trends in the incidence and prevalence of incapacities and loss of autonomy.

4.1. Design of the 3C study

The 3C cohort consisted of 9809 men and women aged 65 years and over recruited on the electoral rolls of the cities of Bordeaux, Dijon, and Montpellier. During the 4-year follow-up, each participant will be examined three times: at study entry, then at 2 and 4 years (total study duration: 1999–2004). The sample size was defined such as the expected number of

dementia and stroke would be sufficient for studying moderate risk increase.

Data are collected during a face-to-face interview using a standardised questionnaire. This questionnaire allows, in particular, a precise assessment of vascular diseases and their risk factors: history of vascular diseases, use of hypotensive or lipid-lowering drugs, alcohol and tobacco consumption, dietary habits; measurement of height and weight; measurement of blood pressure in different positions; measurement of the main biological factors of vascular risk. Each examination includes also screening (battery of cognitive tests) and diagnosis of dementia. A total of 6692 ultrasonographic carotid measurements have been performed at study entry (in participants under the age of 85 years only). A total of 3400 subjects under the age of 80 years have been included in the 3C-MRI study; cerebral MRI will be repeated at the second follow-up examination. Lastly, blood specimens from all 3C participants have been stored (serum, plasma, DNA).

The 2-year follow-up started in April 2001. At the time of this writing, 5943 participants have been contacted again. The participation rate is extremely high (97.9%); the proportion of lost-to-follow-up is only 0.2%.

4.2. Principal characteristics of the 3C cohort

Mean age of 3C participants is 74.4 years and 60% are women; 6% are older than 85 years. 3C participants have a high socio-economic level, compared with the general population in the same age range: 27% and 12% of men and women respectively are graduated; about one third have a monthly income higher than 2300 €; 86% of women have had an occupation. On the basis of self-reported medical history, prevalence of the principal pathologies is consistent with that which could be expected in this age group. The prevalence of vascular risk factors is high: 52% of the participants have a hypotensive treatment and 30% take a lipid-lowering drug.

1. Introduction

En raison de phénomènes démographiques et socio-économiques maintes fois décrits, on assiste depuis quelques années à un lent développement des recherches sur le vieillissement, qui cependant sont loin de constituer une véritable priorité de la recherche. Dans le domaine de l'épidémiologie, l'effort de recherche, et les résultats auxquels il a permis d'aboutir, ont été

particulièrement importants. Plus que d'autres chercheurs, les épidémiologistes se sont sentis concernés par les enjeux du vieillissement de la population. En France, et plus largement en Europe, les études épidémiologiques sur les principales pathologies associées au vieillissement (maladie d'Alzheimer, accidents vasculaires cérébraux, maladie de Parkinson, ostéoporose...) conduites au cours des deux dernières décennies ont largement contribué à l'essor général de la

recherche épidémiologique, et ont donné une notoriété internationale aux équipes impliquées dans ces projets (EuroDem [1] et EuroParkinson [2], par exemple, pour les projets collaboratifs européens, PAQUID et EVA, pour les études françaises).

Toutes ces études ont deux points communs qu'il faut souligner. Premier point commun, elles ont été conduites en population générale. En effet, si les biais liés à l'absence de représentativité des malades examinés ou suivis dans les hôpitaux, notamment dans les grands centres universitaires, affectent de nombreuses études épidémiologiques, ils sont particulièrement importants pour les pathologies touchant des personnes âgées. Dans les études qui viennent d'être citées, les participants ont été recrutés à partir de listes électorales, pour la France, ou de registres de population disponibles dans d'autres pays européens. Ces études peuvent ainsi fournir des estimations fiables de la prévalence des pathologies associées au grand âge. Second point commun : toutes sont des études prospectives ou longitudinales, permettant d'estimer l'incidence (nombre annuel de nouveaux cas) des maladies les plus fréquentes et de déterminer, avec un minimum de biais, leurs facteurs de risque. C'est la seule approche possible pour étudier des maladies affectant le fonctionnement cognitif, car les informations sur les facteurs de risque sont recueillies avant la survenue des troubles cognitifs. De même, seule une approche longitudinale permet d'analyser les phénomènes de vieillissement, la comparaison transversale de groupes d'âges différents ne pouvant que conduire à des conclusions erronées.

Dans cet article consacré aux études françaises, nous présenterons d'abord brièvement le protocole et quelques-uns des principaux résultats de deux études épidémiologiques conduites au cours des dix dernières années, PAQUID et EVA, puis nous résumerons les objectifs et la méthodologie de l'étude des Trois Cités.

2. L'étude Paquid

Commencée en 1988, l'étude Paquid (Personnes Âgées QUID) [3] est la première grande étude française sur la démence, et une des toutes premières études épidémiologiques conduites en population générale en France. Paquid avait pour objectif général d'étudier le vieillissement cérébral normal et pathologique et de décrire la perte d'autonomie après 65 ans. Un objectif spécifique majeur de l'étude était d'estimer la prévalence et l'incidence de la démence, de rechercher des facteurs prédictifs de la survenue d'une démence, de définir les facteurs de risque de la perte d'autonomie.

Les participants à l'étude Paquid ($N = 3777$) ont été recrutés par tirage au sort sur les listes électorales de

75 communes de Gironde et Dordogne, avec sur-représentation des dernières classes d'âge, afin d'avoir un effectif suffisant de personnes très âgées. De plus, 357 personnes institutionnalisées, sélectionnées à partir d'un échantillon d'établissements des deux départements ont été incluses dans l'étude. La cohorte PAQUID est suivie depuis maintenant plus de 13 ans, l'intervalle entre deux examens de suivi étant au maximum de 3 ans et, en règle générale, de 2 ans.

Chaque vague de PAQUID se déroule en deux étapes. La première étape consiste en un entretien et des tests cognitifs réalisés à domicile par des psychologues. De très nombreuses données sont recueillies au cours de cet entretien : caractéristiques socio-démographiques (niveau d'études, diplôme, profession), conditions de vie et habitudes (logement, activités, support social...), consommation de tabac, d'alcool, de médicaments, état de santé (maladies, déficits sensoriels, plaintes concernant la santé). L'autonomie est évaluée à l'aide de différentes échelles: échelle ADL (Katz), IADL (Lawton), de Rosow et Breslau, de confinement. La symptomatologie dépressive est évaluée par l'échelle CES-D. Enfin, une batterie de tests psychométriques fournit une évaluation précise des performances cognitives: *Mini Mental State Examination* (MMSE), tests de Weschler, Benton, Isaacs, Zazzo, des similitudes). Au terme de cet examen, les psychologues disposent des informations leur permettant d'appliquer les critères de diagnostic de démence du DSM III-R. Si ces critères sont présents, la personne est examinée à son domicile par un neurologue pour confirmation (ou éventuellement rejet) du diagnostic et classification de la démence (maladie d'Alzheimer, démence vasculaire, autres démences).

Les estimations les plus fiables de la prévalence et de l'incidence de la démence en France viennent des données de Paquid. Sur la base de ces données, en 1989, on pouvait évaluer à 4,3% la prévalence de la démence dans la population âgée de 65 ans et plus vivant en Gironde et en Dordogne. Au cours des dix premières années de suivi, 437 personnes ont développé une démence ; dans 69,1% des cas, il s'agissait d'une maladie d'Alzheimer. L'incidence de la démence est de 2,2% personnes-années après 65 ans, celle de la maladie d'Alzheimer est de 1,5% personnes-années. La Fig. 1 décrit l'incidence de la démence en fonction de l'âge par sexe (Fig. 1a) et selon que le sujet a ou non un diplôme au moins égal au certificat d'études primaires (Fig. 1b). (Remarque: une proportion importante de la cohorte Paquid est née au début du siècle ; de nombreux participants et surtout participantes ont un niveau d'études très bas.) Les courbes d'incidence par sexe se croisent un peu avant 80 ans, âge au-delà duquel l'incidence de la démence est plus élevée et augmente

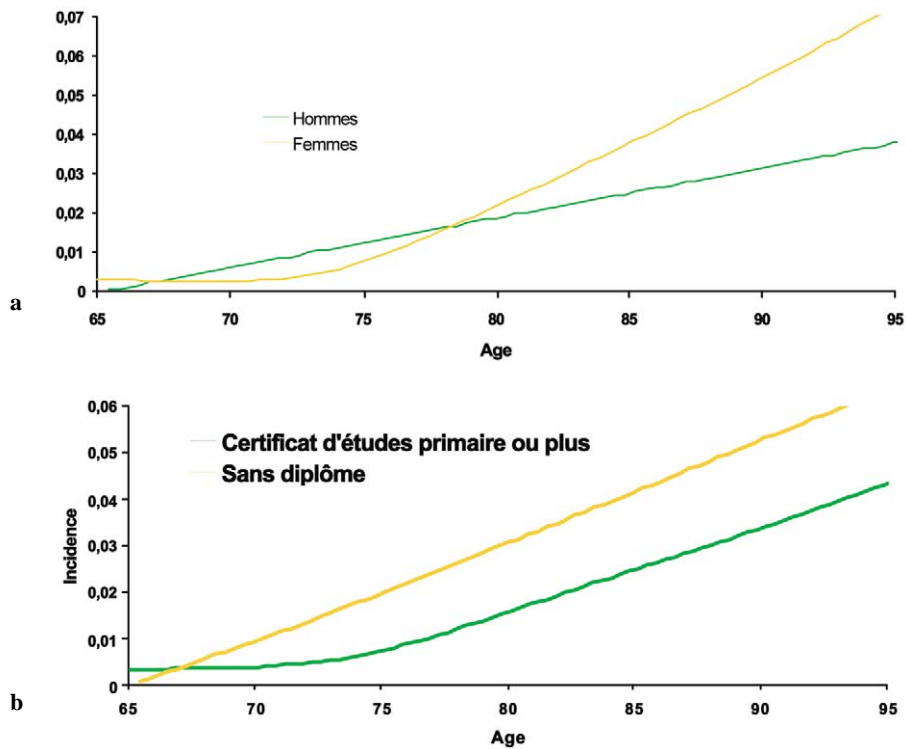


Fig. 1. **a.** Incidence de la démence en fonction du sexe : étude Paquid. **b.** Incidence de la démence en fonction du niveau d'études : étude Paquid.

plus rapidement chez les femmes que chez les hommes (Fig. 1a). La Fig. 1b montre un résultat établi par toutes les études épidémiologiques sur la démence : l'incidence de la maladie dépend du niveau d'études. Par ailleurs, dans Paquid, l'augmentation de l'incidence en fonction de l'âge après 75 ans est la même, que les personnes aient ou non un diplôme (courbes parallèles) ; entre 65 et 75 ans, l'incidence augmente plus fortement chez les personnes sans diplôme. Indépendamment du niveau d'études, la profession est liée au risque de démence associée au syndrome parkinsonien [4]. Un outil de dépistage de la démence, très simple à utiliser et ayant une sensibilité et une spécificité satisfaisantes, a été construit à partir de l'échelle IADL [5].

Outre les études directement liées à ses objectifs principaux, Paquid a été le support de nombreuses études ancillaires, parmi lesquelles on peut citer celles sur la relation entre aluminium et démence [6], l'estimation de l'espérance de vie des personnes démentes [7], le coût de la démence [8], ou la relation entre le taux de DHEA, la santé subjective et la mortalité [9, 10].

Dix ans de suivi permettent de mettre en lumière des évolutions temporelles intéressantes. Ainsi, le Tableau 1 compare, à dix ans d'intervalle, les activités des per-

sonnes de 75 ans et plus participant à l'étude Paquid. On voit que, quelle que soit l'activité, à l'exception notable des contacts avec la famille ou les amis, les 75 ans et plus ont plus d'activités en 1998 qu'en 1988, le nombre moyen d'activités ayant augmenté de 15% en dix ans. Les nouvelles études de cohortes permettront de mesurer les éventuelles conséquences bénéfiques de cette évolution.

Tableau 1. Activités des personnes de plus de 75 ans vivant à domicile en 1988 et 1998. Étude Paquid.

Activités	1988	1998
Regarder la télévision	92%	96%
Lire	78%	84%
Rendre visite à famille ou amis	29%	21%
Bricoler ou tricoter	48%	52%
Jardiner	40%	56%
Voyager	30%	36%
Jouer à des jeux de société	25%	31%
Garder les petits-enfants	10%	13%
Faire du sport	10%	23%
Avoir des activités de groupe	22%	27%
Nombre moyen d'activités	4,3	5,0

3. L'étude EVA

Commencée en 1991, l'étude EVA (Épidémiologie du vieillissement artériel) avait pour objectif d'étudier, d'une part, les facteurs de risque du déclin des performances cognitives (vieillessement cognitif) et, d'autre part, les facteurs de progression de l'athérosclérose carotidienne (vieillessement vasculaire). Une des hypothèses de la recherche était que les deux processus pouvaient comporter des facteurs de risque biologiques communs, en relation avec le stress oxydatif. À la date de rédaction du protocole de l'étude, aucune donnée ne suggérait l'existence d'une relation entre facteurs vasculaires et détérioration cognitive, en dehors du cas particulier des démences vasculaires.

Les 1389 participants à l'étude EVA ont été recrutés parmi les personnes âgées de 60 à 70 ans inscrites sur les listes électorales de la ville de Nantes. La cohorte EVA a été suivie jusqu'en 2001, avec un examen tous les deux ans. En plus de données générales et cognitives similaires à celles recueillies dans l'étude Paquid (cf. paragraphe précédent), les participants ont subi un examen échographique des artères carotides (mesure de l'épaisseur intima-média et recherche de plaques d'athérome) à l'inclusion et lors des deux premiers examens de suivi, ainsi que des mesures répétées des facteurs biologiques de risque vasculaire. Une banque de matériels biologiques (sérum, plasma, ADN) collectés pour l'ensemble de la cohorte a été constituée. Enfin, 841 participants ont subi un examen cérébral au cours du 2^e examen de suivi. Cet examen a permis d'évaluer la sévérité des hypersignaux de la substance blanche, souvent considérés comme des marqueurs d'une ischémie cérébrale chronique.

L'étude EVA a apporté un ensemble cohérent de résultats en faveur d'un lien entre facteurs vasculaires et déclin cognitif. Le risque de détérioration cognitive (diminution d'au moins quatre points au MMSE en quatre ans) était multiplié par 2,8 chez les sujets hypertendus [11]. Les hypersignaux de la substance blanche étaient plus sévères chez les sujets ayant des pathologies vasculaires, en particulier une hypertension artérielle [12, 13]. Le risque de détérioration cognitive était diminué chez les sujets ayant une consommation modérée d'alcool, cette relation étant modifiée par le polymorphisme de l'apolipoprotéine E [14]. Enfin, la présence d'hypersignaux sévères était un facteur de risque de détérioration cognitive [15].

Comme l'étude Paquid, l'étude EVA a permis le développement de nombreuses études ancillaires, notamment sur la relation entre psychopathologie, consommation de psychotropes et détérioration cogni-

tive [16], sur la migraine [17], sur la relation entre fonction respiratoire et athérome carotidien [18].

4. L'étude des Trois Cités

Les arguments indiquant une association entre facteurs vasculaires et démence sont aujourd'hui nombreux et solides. Cette association concerne non seulement les démences vasculaires ou mixtes, mais aussi la maladie d'Alzheimer. De plus, l'essai Systeur a montré que le traitement de l'hypertension artérielle du sujet âgé avait pour résultat de réduire de près de 50% le risque de maladie d'Alzheimer. Bien que reposant sur un très petit nombre de cas de démence, ce résultat était statistiquement significatif. [19]. Cet effet du traitement hypotenseur, qui doit être confirmé, est une première piste vers la prévention de la maladie d'Alzheimer. L'ensemble de ces résultats conduit à proposer une nouvelle approche de la démence, dont les enjeux sont majeurs pour la santé publique. Le fonctionnement cognitif est susceptible d'être altéré par différents types de lésions dont la fréquence augmente avec l'âge. Si chaque type de lésions correspond à un mécanisme étiopathogénique spécifique, du point de vue épidémiologique, c'est-à-dire au niveau de la population des personnes âgées, il n'y a pas d'association unique, spécifique, entre un type de lésion et une pathologie démentielle donnée. Des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires sont présentes dans le cerveau de la plupart des personnes âgées non démentes ; on en trouve aussi chez les personnes ayant une démence vasculaire. De même, les hypersignaux de la substance blanche, dont l'origine ischémique est probable, peuvent être observés chez 90% des personnes âgées. Mais qu'il s'agisse de lésions neurodégénératives ou de lésions vasculaires, il existe une très grande variabilité de l'intensité des lésions entre individus. 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, toute prévention, ou éventuellement tout traitement, qui serait efficace sur un type de lésion pourrait diminuer l'incidence de l'ensemble des démences. Dans cette perspective, l'objectif général de l'étude des Trois Cités (3C) est d'estimer le risque de démence attribuable aux facteurs de risque et aux pathologies vasculaires, ainsi que l'effet de la réduction du risque vasculaire (par la prévention ou le traitement) sur l'incidence et la prévalence de la démence. L'étude 3C a des objectifs secondaires importants : incidence et facteur de risque

des accidents vasculaires cérébraux, épidémiologie des maladies vasculaires chez les personnes âgées, troubles du sommeil, épidémiologie du handicap, avec un intérêt particulier pour les phénomènes de réversibilité de certains handicaps.

Le coût de cette grande étude de cohorte est élevé. Elle bénéficie à ce jour de soutiens couvrant environ 90% du budget nécessaire, provenant de la Fondation pour la recherche médicale, de Sanofi-Synthélabo, de la Caisse nationale d'assurance maladie, de l'Inserm (appel d'offres « Cohortes et collections de matériels biologiques ») et, pour certains sous-objectifs, de la Fondation de France et la Direction générale de la santé.

4.1. Protocole de l'étude 3C

La cohorte 3C est constituée de 9809 personnes âgées de 65 ans et plus, recrutées sur les listes électorales de la communauté urbaine de Bordeaux, de la ville de Dijon et du district de Montpellier. Chaque participant sera suivi pendant quatre ans et examiné trois fois : à l'entrée dans l'étude, puis deux et quatre ans plus tard. Au total, chaque vague d'examen de la cohorte durant deux ans, l'étude 3C commencée en 1999 se terminera à la fin 2004. La taille de la cohorte a été calculée pour que le nombre d'événements cognitifs (démence) ou cérébro-vasculaires (AVC) attendus en quatre ans donne une puissance suffisante pour détecter des augmentations de risque modérées.

De très nombreuses données sont recueillies lors de l'examen initial, permettant notamment une évaluation précise de facteurs de risque vasculaire : antécédents de maladies vasculaires ou de pathologies augmentant le risque vasculaire, consommation de tabac et d'alcool, habitudes alimentaires, consommation de médicaments visant à modifier le risque vasculaire (hypotenseurs, hypolipidémisants, etc.) ; mesures de la pression artérielle, mesures anthropométriques et calcul de l'index de masse corporelle ; bilan biologique. L'examen comporte aussi des tests psychométriques pour mesurer les performances cognitives et dépister les troubles cognitifs, qui seront confirmés ensuite par un examen médical (diagnostic de démence et classification de la démence). Une échographie carotidienne a été pratiquée chez 6692 participants âgés de moins de 85 ans. Les enregistrements des examens échographiques ont été adressés au centre de médecine préventive cardiovasculaire de l'hôpital Broussais (Pr. A. Simon, Dr J. Gariépy), où ont été effectuées les mesures de l'épaisseur intima-média, des plaques et de la distensibilité. Un examen cérébral IRM a été pratiqué chez 3400 participants âgés de moins de 80 ans. Les images cérébrales numérisées ont été transmises au centre de neuroimagerie fonctionnelle de Caen (Pr. B. Mazoyer),

qui dispose de logiciels permettant une mesure automatisée des hypersignaux de la substance blanche et de différentes structures cérébrales. Enfin, une banque de matériels biologiques (sérum, plasma, ADN) a été constituée.

4.2. Principales caractéristiques de la cohorte 3C

Les participants à l'étude 3C ont en moyenne 74,4 ans et 60% sont des femmes. Les personnes âgées de 85 ans ou plus représentent 6% de la cohorte, chez les hommes comme chez les femmes. Comme c'est le cas dans toutes les cohortes de volontaires, les participants à l'étude 3C ont un niveau socio-économique supérieur à celui de l'ensemble de la population de même âge. Vingt-sept pour cent des hommes et 12% des femmes ont fait des études supérieures. Un tiers des participants a un revenu mensuel supérieur à 2287 € (15 000 francs). La majorité des femmes (86%) a exercé une activité professionnelle. Mais il existe entre les trois centres des différences significatives. Le niveau socio-économique de la cohorte 3C-Bordeaux est plus bas que celui des deux autres centres. La proportion de personnes nées hors de France est plus élevée à Montpellier. On note aussi des différences en ce qui concerne les habitudes alimentaires, notamment la fréquence de consommation des différents corps gras.

Le **Tableau 2** donne les fréquences des différentes pathologies rapportées à l'entrée dans l'étude. Ces fréquences correspondent à celles attendues dans ces classes d'âge. Ces données montrent la forte prévalence des facteurs de risque vasculaire, notamment l'hypertension et l'hypercholestérolémie. La consommation de médicaments visant à réduire le niveau de ces facteurs de risque est, elle aussi, très forte : 52% des participants prennent au moins un médicament hypotenseur, et 30% un hypolipidémisants. La proportion de femmes prenant ou ayant pris un traitement hormonal substitutif de la ménopause est de 23% à Bordeaux, 31% à Dijon, 35% à Montpellier. La prévalence des incapacités est globalement faible : 92% des personnes de moins de 80 ans et 70% des 80 ans et plus ne souffrent d'aucune incapacité.

Tableau 2. Pathologies déclarées à l'inclusion dans l'étude des Trois Cités.

Pathologie déclarée	Total (9809)	Hommes (3728)	Femmes (6081)
Hypertension	42%	42%	42%
Hyperlipidémie	33%	30%	35%
Diabète	8%	11%	6%
Infarctus du myocarde	5%	9%	2%
Accident vasculaire cérébral	5%	6%	4%
Maladie de Parkinson	1%	2%	1%
Dépression (vie entière)	21%	13%	27%

4.3. Suivi de la cohorte 3C

Le premier examen de suivi a commencé au début 2001 et se terminera à la fin 2002. Le taux de participation est très élevé : 90% des personnes acceptent d'être ré-examinées (entretien standardisé et tests cognitifs) et 8% acceptent au moins de remplir un questionnaire détaillé sur les événements survenus au

cours des deux années précédentes. Les perdus de vue sont très peu nombreux (0,05%). La validation des cas incidents de démence et de maladies vasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux) est une partie essentielle du suivi. En ce qui concerne le diagnostic et la classification des démences, la validation est effectuée par un panel d'experts extérieurs à l'étude.

Références

- [1] L.J. Launer, C. Brayne, J.-F. Dartigues, A. Hofman (Eds.), European studies on the incidence of dementing diseases, *Neuroepidemiology* 11 (1992) S1:1–122.
- [2] M.C. De Rijk, C. Tzourio, M. Breteler, J.-F. Dartigues, L. Amaducci, S. Lopez-Pousa, J.-M. Manubens-Bertran, A. Alperovitch, W.A. Rocca, Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the Europarkinson collaborative study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 62 (1997) 10–15.
- [3] J.-F. Dartigues, M. Gagnon, P. Michel, L. Letenneur, D. Commenges, P. Barberger-Gateau, S. Auriacombe, B. Rigal, R. Bedry, A. Alperovitch, J.-M. Orgogozo, J.-M. Henry, P. Loiseau, R. Salamon, Le programme de recherche Paquid sur l'épidémiologie de la démence. Méthodes et résultats initiaux, *Rev. Neurol.* 147 (1991) 225–230.
- [4] C. Helmer, L. Letenneur, I. Rouch, S. Richard-Harston, P. Barberger-Gateau, C. Fabrigoule, J.-M. Orgogozo, J.F. Dartigues, Occupation during life and risk of dementia in French elderly community residents, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 71 (2001) 303–309.
- [5] P. Barberger-Gateau, C. Fabrigoule, C. Helmer, I. Rouch, J.-F. Dartigues, Functional impairment in Instrumental activities of daily living: an early clinical sign of dementia, *J. Am. Geriatr. Soc.* 47 (1999) 456–462.
- [6] V. Rondeau, D. Commenges, H. Jacqmin-Gadda, J.-F. Dartigues, Relationship between aluminium concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study, *Am. J. Epidemiol.* 152 (2000) 59–66.
- [7] C. Helmer, P. Joly, L. Letenneur, D. Commenges, J.-F. Dartigues, Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort, *Am. J. Epidemiol.* 154 (2001) 642–648.
- [8] F. Fagnani, C. Sourgen, L. Buteau, B. Detournay, F. Everhard, J.-F. Dartigues, Coût et retentissement de la maladie d'Alzheimer en France, Extrapolation des données de l'étude Paquid, *Rev. Gériatr.* 24 (1999) 1–7.
- [9] C. Berr, S. Lafont, B. Debuire, J.-F. Dartigues, É.-É. Baulieu, Relationships of dehydro epiandrosterone sulfate (DHEAS) in the elderly with functional, psychological and mental status, and short term mortality: a French community-based study, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 93 (1996) 13140–13145.
- [10] L. Mazat, S. Lafont, C. Berr, B. Debuire, J.-F. Tessier, J.-F. Dartigues, É.-É. Baulieu, Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects. Relations with gender, subjective health, smoking habits and ten year mortality, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 98 (2001) 8145–8150.
- [11] C. Tzourio, C. Dufouil, P. Ducimetière, A. Alperovitch, for the EVA Study Group, Cognitive decline in individuals with high blood pressure. A longitudinal study in the elderly, *Neurology* 53 (1999) 1948–1952.
- [12] C. Dufouil, A. de Kersaint-Gilly, V. Besançon, C. Lévy, E. Auffray, L. Brunnerau, A. Alperovitch, C. Tzourio, Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities, The EVA-MRI cohort, *Neurology* 56 (2000) 921–926.
- [13] C. Tzourio, C. Lévy, C. Dufouil, P.-J. Touboul, P. Ducimetière, A. Alperovitch, Low cerebral blood flow velocity and risk of white matter hyperintensities, *Ann. Neurol.* 49 (2001) 411–414.
- [14] C. Dufouil, C. Tzourio, C. Brayne, C. Berr, P. Amouyel, A. Alperovitch, Influence of apolipoprotein E genotype on the risk of cognitive deterioration in moderate drinkers and smokers, *Epidemiology* 11 (2001) 280–284.
- [15] C. Dufouil, A. Alperovitch, C. Tzourio, Education protects against the consequences of white matter lesions on cognition (soumis).
- [16] S. Paterniti, C. Dufouil, J.C. Bisslerbe, A. Alperovitch, Anxiety, depression, psychotropic drug use and cognitive impairment, *Psychol. Med.* 29 (1999) 421–428.
- [17] C. Tzourio, M. El Amrani, L. Robert, A. Alperovitch, Serum elastase is elevated in migraine, *Ann. Neurol.* 47 (2000) 648–651.
- [18] M. Zureik, F. Kauffmann, P.-J. Touboul, D. Courbon, P. Ducimetière, Association between peak respiratory flow and the development of carotid atherosclerotic plaques, *Arch. Intern. Med.* 161 (2001) 1669–1676.
- [19] F. Forette, M.L. Seux, J.A. Staessen, L. Thijs, W.H. Birkenhager, M.R. Babarskiene, et al., Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial, *Lancet* 352 (1998) 1347–1351.