



# Etude des 3 Cités

## Suivi à 10 ans

### Sommaire

1. Rappel des objectifs et du protocole initial de l'étude 3C .....	2
1.1. Objectifs .....	2
1.2. Protocole général de l'étude .....	3
2. Bilan du suivi de la cohorte 3C .....	6
2.1. Participation et événements.....	6
2.2. Commentaire général sur le suivi de la cohorte .....	6
3. Production scientifique de l'étude 3C.....	7
4. Objectifs de la cohorte 3C pour la mesure n°29 du Plan Alzheimer .....	9
4.1. Objectifs scientifiques et évaluatifs .....	9
4.2. Objectifs opérationnels .....	10
5. Budget prévisionnel pour 2009 .....	11

# 1. Rappel des objectifs et du protocole initial de l'étude 3C

## 1.1. Objectifs

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 en France l'étude PAQUID, 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 estimait qu'il y avait en France en 2005 environ 800 000 cas de démences, dont les deux tiers de maladies d'Alzheimer. Sous l'hypothèse d'une mortalité constante, ce nombre devrait dépasser 1 200.000 en 2020. En fait ces chiffres restent incertains car ils sont basés sur des estimations tirées d'études de cohortes (Paquid et Eurodem) dans lesquelles une détection systématique des cas de démences a été effectuée. Ils prennent donc en compte les cas diagnostiqués par le système de soin et les cas non diagnostiqués qui représenteraient 50% des cas. A partir des données de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM), 400 000 patients en France bénéficieraient actuellement de l'ALD 15 (maladie d'Alzheimer et maladies apparentées) ou seraient traités par un médicament antidéméntiel spécifique (inhibiteur de l'acétylcholinestérase ou mémantine) c'est-à-dire effectivement 50% de l'estimation tirée de Paquid. Si le nombre de cas diagnostiqués est maintenant connu, Il existe une incertitude sur le nombre de cas non diagnostiqués qui devra être levée dans l'avenir.

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, voire en année. 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 risque 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 1997 – date de la conception de l'étude des 3 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'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) 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 hypersignaux de la substance blanche (HSB) est encore débattue, mais ils partagent en grande partie les facteurs de risque des AVC, au premier plan desquels l'âge? l'hypertension artérielle et le diabète, et on pense généralement qu'ils sont les marqueurs d'un état d'ischémie cérébrale chronique.

Dans ce contexte, l'étude des 3 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 qui sous-tend ce projet part 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 hypersignaux sur l'IRM cérébrale se retrouvent chez plus de 90% des personnes âgées.<sup>17</sup> 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 est de l'estimer – toute approche préventive ou thérapeutique qui serait efficace sur un type de lésions diminuerait l'incidence de l'ensemble des démences.

## **1.2. *Protocole général de l'étude***

### **Equipes participantes**

Equipes fondatrices : INSERM U708 (C Tzourio), INSERM U897 (Equipe JF Dartigues), INSERM E0361 (K Ritchie), INSERM U780 (Equipe P Ducimetière), INSERM U508 (P Amouyel), CNRS/CEA UMR6194 (B Mazoyer)

Equipes associées: INSERM U498 (P Gambert), INSERM U657 (B Bégaud)

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

Membres des comités de validation des événements : S Auriacombe (Bordeaux), MG Bousser (Paris), A Cohen (Paris), M Giroud (Dijon), O Rouaud (Dijon), F Pasquier (Lille), F Pico (Versailles), JF Pinel (Rennes), M Poncet (Marseille), F Portet (Montpellier), F Rouanet (Rennes). Ces comités ont été coordonnés par JF Dartigues (démence), P Ducimetière (événements coronaires), C Tzourio (accidents vasculaires cérébraux).

## **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 4 ans. Entre mars 1999 et mars 2001, 9693 personnes ont été recrutées, dont 399 ont été exclues secondairement (392 ont refusé l'entretien médical et 7 avaient moins de 65 ans). La cohorte 3C était donc initialement constituée de 9294 personnes. Conformément au protocole de l'étude, environ 50% des participants ont été recrutés à Dijon (4931) et environ 25% dans chacun des autres centres (2104 à Bordeaux et 2259 à Montpellier).

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 (infirmier(e)s ou psychologues) 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, à l'inclusion seulement) ; 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, ont été mesurés : le poids, la taille et d'autres paramètres anthropométriques, la pression artérielle et le rythme cardiaque.

A Dijon, 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. A Montpellier, quelles que soient leurs performances cognitives, tous les participants étaient examinés par un neurologue. A Bordeaux, le protocole était analogue à celui de Montpellier à T0, puis analogue à celui de Dijon lors des suivis. Le diagnostic du médecin 3C a été ensuite validé, ou infirmé, par un panel d'experts (voir plus loin).

## **Examens pratiqués à l'inclusion**

L'examen d'inclusion comprenait:

**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 biothèque** (ADN, plasma, sérum) dont le matériel est réparti entre une banque centrale, localisée à Lille (U508, Institut Pasteur, Génopôle de Lille) et trois banques locales.

**Une échographie carotidienne** et un ECG réalisés chez les participants de moins de 85 ans (N=6612)

**Un examen IRM**, réalisé chez les participants de moins de 80 ans (N=3442) ; le centre expert est l'UMR 6194 (Neuroimagerie, Pr Bernard Mazoyer, Caen).

## **Examens de suivi**

Les participants ont été examinés à 2 ans, à 4 ans, à 5 ans et à 7-8 ans (2007-2008, validation en cours). Le protocole général des examens de suivi à 2, 4 et 7-8 ans a été globalement 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 à l'ensemble des participants à 5 ans et aux personnes refusant d'être examinées lors des autres bilans. 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 4 ans, un second examen IRM a été réalisé dans les centres de Bordeaux et Dijon (2000 examens environ).

## **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 médecins traitants, comptes-rendus d'hospitalisation, etc.) Les informations recueillies sont transmises aux panels d'experts chargés d'établir les diagnostics. Les panels d'experts sont présidés par le Pr. Marie-Germaine Bousser pour les AVC et par le Pr. Ariel Cohen pour les syndromes coronaires aigus. 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'avaient pas été diagnostiqués avant que les personnes soient examinées dans le cadre de l'étude 3C. Le comité de validation était coordonné par le Pr. Jean-François Dartigues.

En ce qui concerne les décès, ils sont codés de façon collégiale par trois médecins du centre de coordination selon la CIM-10, sur la base des informations fournies par le médecin traitant, l'hôpital et, le cas échéant, 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 celle mise en œuvre pour les événements vasculaires non létaux.

## **2. Bilan du suivi de la cohorte 3C**

### ***2.1. Participation et événements***

Les chiffres concernant les événements sur les 7-8 ans de suivi ne sont qu'indicatifs car les événements les plus récents n'ont pas encore été validés.

Sur les 9294 sujets examinés en 1999-2000, 1402 (15.2%) sont décédés au cours des 7 ans de suivi. Sur les 7892 sujets vivants, 6502 (82.4%) ont été examinés ou ont rempli un auto-questionnaire permettant la détection des événements vasculaires.

Démences. A la fin du bilan à 7 ans, nous devrions observer 702 cas de démence dont près des deux tiers sont des maladies d'Alzheimer (probable (environ 60%) ou possible (environ 40%)).

Événements coronaires. Les événements suivants ont été validés : Evénements non létaux : infarctus du myocarde (IDM), angor hospitalisé, dilatation, pontage ; Décès : IDM, mort subite stricte (codes CIM 10 : I461 et R960), autres décès coronaires (I251 à I259), l'exclusion des autres morts subites ou décès cardiaques. Au total 603 événements coronariens ont été observés lors du suivi.

AVC. 330 AVC ont été observés lors du suivi avec environ 15% d'hémorragies cérébrales. Le comité de validation a aussi tenté d'établir une classification étiologique des infarctus cérébraux, mais plus de la moitié ont été considérés comme inclassables.

### ***2.2. Commentaire général sur le suivi de la cohorte***

L'étude 3C a atteint ses objectifs de recrutement, de suivi et de mise en œuvre, en population générale d'un protocole d'examen complexe (échographies carotidiennes, IRM cérébrales).

Le nombre d'événements incidents est faible. Pour les démences et les AVC, ce nombre est deux fois plus faible que le nombre attendu sur la base des données de l'étude Paquid pour la démence ou de registres européens pour les AVC. La puissance de l'étude était donc inférieure à celle espérée lors de la conception de 3C. Les investigateurs ont

rapidement fait ce constat et c'est ce qui les a motivé pour continuer le suivi au-delà de ce qui était initialement prévu (décembre 2004) Un suivi par auto-questionnaire de l'ensemble de la cohorte a été réalisé en 2005 (suivi 5 ans). D'autre part, même si le nombre d'événements est inférieur au nombre attendu, il reste relativement élevé, si on compare 3C à d'autres cohortes. En outre, les études où les 3 événements (démences, événements coronaires et AVC) ont été validés avec autant de rigueur que dans 3C sont exceptionnelles.

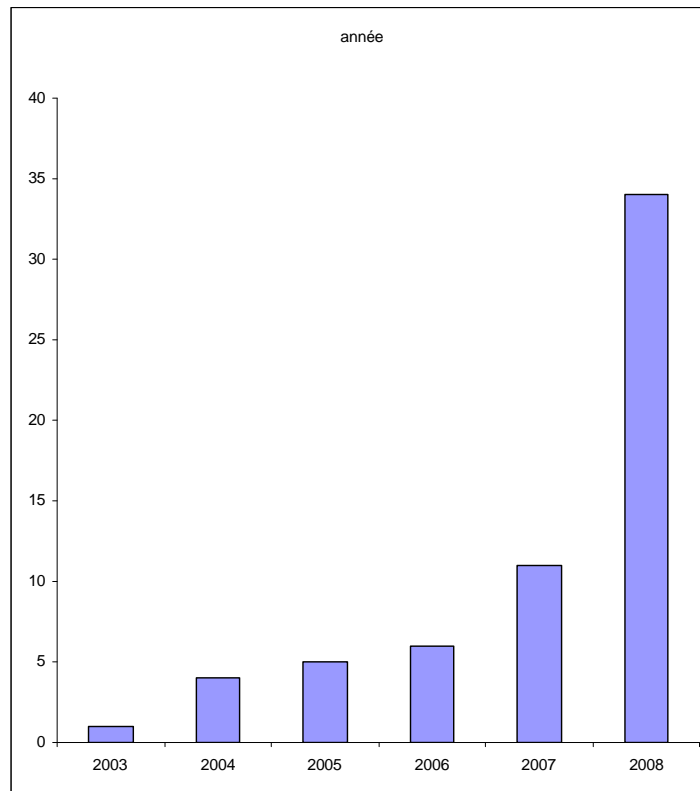
Dans les années qui ont suivi, les centres se sont spécialisés sur des aspects particuliers: investigations vasculaires pour Dijon (étude COVADIS), étude de la nutrition pour Bordeaux et Montpellier (Etude COGINUT). Cette diversification leur a permis de trouver des financements sur projets (ANR, HAS, INPES, etc.) leur permettant de continuer l'étude tout en gardant un fonctionnement commun concernant en particulier la validation des cas de démence. Cependant, ces financements complémentaires sont obtenus généralement pour des projets nécessitant de nouveaux recueils d'information (par exemple mesure de la vitesse de l'onde de pouls à Dijon, questionnaire par diététicienne à Bordeaux) et ne permettent pas de financer le cœur même de la cohorte.

Toujours dans le cadre de l'étude, de nombreux polymorphismes génétiques ont déjà été réalisés et un Genome Wide Scan sur l'ensemble de la cohorte vient d'être fait.

### **3. Production scientifique de l'étude 3C**

Nous ne ferons ici que le bilan des articles publiés dans des revues internationales (liste de publications en annexe) et nous n'avons pas cherché à faire le bilan des très nombreuses communications faites sur des résultats de l'étude 3C lors de congrès scientifiques.

Le graphique ci-dessous représente le nombre d'articles par année à partir de 2003.



**Figure. Nombre d'articles sur l'étude 3C dans des revues internationales par année**

La première publication présentant le schéma général de l'étude et les données de base a été publiée dans *Neuroepidemiology* à la fin 2003. Entre 2003 et 2007 le nombre de publications annuel a été entre 5 et 10. Il s'agit d'articles sur des résultats transversaux ou des associations entre certaines variables et des marqueurs intermédiaires comme l'épaisseur carotidienne, les tests cognitifs ou l'imagerie. A partir de 2007 et surtout en 2008, les publications concernent plus régulièrement les événements (décès, événements vasculaires et démence).

L'augmentation très importante du nombre de publications en 2008 – certaines sont acceptées mais ne seront publiées qu'en 2009 – est à mettre en relation avec la mise à disposition des événements qui a certainement été une stimulation pour les équipes et les éditeurs des revues scientifiques.

La forte progression du nombre d'articles en 2008 ne se fait pas au détriment de la qualité: en 2008 plus de la moitié des articles ont été publiés dans des revues ayant un impact factor supérieur à 4 et le quart dans des revues ayant un IF supérieur à 6 - ce qui représente l'année ayant le meilleur score – dont *Archives of Internal Medicine*, *Diabetes Care*, *Annals of Neurology* et *Biological Psychiatry*.

## **4. Objectifs de la cohorte 3C pour la mesure n°29 du Plan Alzheimer**

### **4.1. Objectifs scientifiques et évaluatifs**

Le suivi de la cohorte populationnelle 3C est intégré dans le cadre de la mesure n°29 du Plan Alzheimer. Sur le plan scientifique, ce suivi permettra d'une part d'augmenter le nombre de cas de démences, d'améliorer ainsi la validité de certaines conclusions et de réaliser des analyses fines nécessitant un nombre minimal de cas et, d'autre part, de recueillir des informations permettant de renseigner les indicateurs du plan Alzheimer. Il sera ainsi possible :

- 1) de constituer une base de données épidémiologiques permettant l'étude de l'épidémiologie descriptive de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (MAMA) (prévalence chez les sujets âgés vivant à domicile, incidence, durée de la maladie, conséquences en terme de létalité, de dépendance, etc.)
- 2) d'étudier les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, notamment les nouveaux facteurs de risque génétiques, les facteurs de risque vasculaire, les facteurs nutritionnels, les activités physiques et intellectuelles, les facteurs liés à l'environnement, etc.
- 3) d'étudier l'histoire naturelle de la maladie à partir des premiers signes cliniques notamment neuropsychologiques et d'évaluer l'apport des biomarqueurs biologiques et de l'imagerie cérébrale (IRM).

La cohorte 3C permettra également de recueillir un certain nombre d'indicateurs utiles à l'organisation et à l'évaluation du plan Alzheimer qui ne peuvent être obtenus qu'avec un abord de la maladie en population. Outre les indicateurs d'épidémiologie descriptive déjà cités, les indicateurs suivant seront produits lors du suivi de la cohorte :

- proportion de recours au médecin généraliste pour une MAMA incidente ou prévalente ;
- proportion de recours au spécialiste pour une MAMA incidente ou prévalente ;
- proportion de cas de MAMA incidente ou prévalente ayant une ALD 15 et/ou autre ALD ;
- proportion de cas de MAMA ayant l'Allocation Personnalisée Autonomie (demandée et obtenue) ;
- distribution des groupes GIR ;
- proportion de cas de MAMA traitée par les antidémenceux ;
- taux annuels d'hospitalisation et de recours aux urgences selon la filière de soin des MAMA ;
- nombre de comorbidités et consommation médicamenteuse ;
- incidence et prévalence des troubles du comportement des MAMA ;
- évaluation du fardeau de l'aidant des MAMA ;

- évolution de la cognition et de la dépendance des MAMA ;
- proportion d'entrée en institution et évaluation de la durée de vie à domicile ;
- distribution de la sévérité de la MAMA selon le domicile ;
- taux de recours aux structure de répit des MAMA ;
- taux de recours en Soins de Suite et Réadaptation.

**Le suivi à 10 ans de la cohorte 3C devrait nous permettre d'étudier 6000 sujets de 75 ans et plus avec une incidence cumulée sur trois ans (délai du dernier suivi) d'environ 6%, soit 360 nouveaux cas de démence, ce qui majorera la puissance de l'étude de près de 50%.** Au delà de cette majoration de puissance, une prolongation de suivi sur 10 ans des performances cognitives, de l'autonomie fonctionnelle et de la symptomatologie dépressive nous permettra de préciser la **séquence temporelle d'apparition des troubles**, indispensables à la compréhension de la maladie, au rôle des facteurs de risque et du vieillissement cérébral en général, puisque nous venons de montrer sur Paquid que cette séquence temporelle pouvait se dérouler sur au moins cette période (H Amieva et al, Annals of Neurology, 2008). Ce même travail a montré que l'altération des performances cognitives, notamment en fluidité verbale sémantique précédaient de quatre à cinq ans en moyenne la plainte mnésique du sujet ou de son entourage, et donc le recours aux soins. **Seule une étude de cohorte populationnelle avec longue durée de suivi permet d'étudier cette phase de pré-recours au soin de la maladie qui est peut être la bonne fenêtre thérapeutique pour de futurs essais de prévention.**

#### ***4.2. Objectifs opérationnels pour le suivi à dix ans de 3C***

La cohorte 3C constituée en 1999-2000 dans les trois villes de Bordeaux, Dijon et Montpellier a été revue à deux ans puis à quatre ans dans le cadre du Projet 3C initial (protocole en annexe). Un nouveau suivi a été réalisé à 7-8 ans dans le cadre de projets séparés : COGINUT pour Bordeaux et Montpellier, COVADIS pour Dijon. Dans le cadre de ces suivis successifs, les sujets ont eu un recueil systématique de l'exposition au facteurs de risque de démence, une évaluation des principales fonctions cognitives et de la dépendance, une recherche systématique des cas de démence avec classement homogène des cas de démences incidentes dans les trois centres par un comité de classification indépendant.

Dans le cadre du présent projet, nous proposons de réaliser le suivi des sujets survivants au suivi à 7 ans de la cohorte 3C. Il comprendra :

- une lettre d'information avertissant les participants de la poursuite de la cohorte 3C ;

- un contact téléphonique initial des sujets de la cohorte ;
- une visite à domicile par une psychologue pour le recueil des données concernant l'exposition aux facteurs de risque, la passation de tests neuropsychologiques, l'évaluation de la dépendance, les comorbidités et le bilan des aides.
- en cas de suspicion de démence après la visite de la psychologue, une visite au centre où à domicile par un médecin permettant d'établir un diagnostic de démence. Il sera proposé de réaliser une imagerie cérébrale par IRM aux sujets ayant un diagnostic de démence.
- un classement du cas en réunion de consensus.
- une nouvelle prise de sang avec stockage dans un Centre de Ressource Biologique

## 5. Budget prévisionnel pour 2009

Compte tenu des visites à réaliser (cf. objectifs opérationnels) et de l'expérience antérieure du fonctionnement de 3C, le financement par tranche de 1000 sujets contactés pour le suivi dans la cohorte comprend 2 ETP enquêteurs, 0,5 ETP technicien de recherche, 0,5 ETP infirmière, 0,25 ETP de spécialiste, frais de déplacement et de fonctionnement, frais de data management, frais de constitution de la banque de données biologiques soit 200 000 € HT.

Le Centre de Dijon devrait contacter 3000 sujets survivants de la cohorte initiale soit **600 000 € HT**. Le Centre de Bordeaux devrait contacter 1500 sujets de la cohorte initiale, soit **300 000 € HT**. Le Centre de Montpellier devrait contacter 1500 sujets de la cohorte initiale soit **300 000 € HT**.

Nous prévoyons 400 IRM pour le diagnostic de démence à 250 €, frais de déplacement inclus soit **100 000 €**

Il faut ajouter **100 000 € HT** pour la coordination globale et le Data Management global soit en tout **1 400 000 € HT**.

Les frais de gestion par le Promoteur de l'Etude, l'Université de Bordeaux II, par l'Institut de Santé Publique, Epidémiologie et Développement (ISPED) sont de 7% soit **98 000 €**. La demande budgétaire est donc de **1 498 000 € HT**.

## Liste des publications

1. The 3C Study Group. Vascular factors and risk of dementia. Design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiol* 2003; 22:316-325
2. Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin M-L, Mann A, Dupuy AM, Malafosse A, Boulenger J-P. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population – the ESPRIT Study. *British Journal of Psychiatry* 2004;184:147-152
3. S Larrieu, K Pérès, L Letenneur, C Berr, JF Dartigues, K Ritchie, B Février, A Alperovitch, P Barberger-Gateau. Relationship between body mass index and different domains of disability in older persons: The 3C Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004 ; 18 :330-337
4. S Larrieu, L Letenneur, C Berr, JF Dartigues, K Ritchie, A Alperovitch, B Tavernier, P Barberger-Gateau: Sociodemographic differences in dietary habits in a population-based sample of elderly subjects in the 3C Study. *J Nutr Health Aging* 2004; 8:497-502
5. Soumaré A, Elbaz E, Ducros V, Tavernier B, , Alperovitch A ,Tzourio C. Homocysteine and the motor function in the elderly – The Three-City Study *Neurology* 2006; 67:285-290
6. M Zureik, J Gariépy, D Courbon, JF Dartigues, K Ritchie, C Tzourio, A Alperovitch, A Simon, P Ducimetière. Alcohol consumption and large artery structure in older French adults. *The Three-City Study Stroke* 2004; 35:2770-2775
7. P Barberger-Gateau, MA Jutand, L Letenneur, S Larrieu, C Berr, B Tavernier and the Three-City Study Investigators. Correlates of regular fish consumption in French elderly community dwellers: data from the Three-City study. *Eur J Clin Nutrition* 2005; 59:817-825
8. N Lechevallier-Michel, M Gautier-Bertrand, A Alperovitch, C Berr, J Belmin, S Legrain, O Saint-Jean, B Tavernier, JF Dartigues, A Fourrier-Régalat. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a French community-dwelling elderly population: Results from the 3C Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60:813-819
9. de Bisschop C, Marty ML, Tessier JF et al. Expiratory flow limitation and obstruction in the elderly. *Eur Respir J* 2005; 26:594-601
10. C Dufouil\*, F Richard\*, N Fiévet, JF Dartigues, K Ritchie, C Tzourio, P Amouyel, A Alperovitch. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment and dementia. *The Three-City Study. Neurology* 2005; 64:1531-1538
11. Cowppli-Bony P, Fabrigoule C, Letenneur et al. Validity of the five-word screening test for Alzheimer's disease in a population-based study. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161:1205-1212
12. Elbaz A, Ripert M, Tavernier B, Février B, Zureik M, Gariépy J, Alperovitch A, Tzourio C. Common carotid artery intima-media thickness, carotid plaques, and walking speed. *Stroke* 2005;36:2198-2202
13. Ritchie K, Artero S, Beluche I, Ancelin M-L, Mann A, Dupuy AM, Malafosse A, Boulenger J-P. Prevalence of DSM-IV psychiatric disorder in the French elderly population – the ESPRIT Study *British Journal of Psychiatry* 2004; 184: 147-152
14. Harrabi I, Rondeau V, Dartigues JF et al. Effects of particulate air pollution on systolic blood pressure: A population-based approach. *Environ Res* 2006;101:89-93

15. Artero S, Astruc B, Courtet P, Ritchie K. Life-time history of suicide attempts and coronary artery disease in a community-dwelling elderly population. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2006; 21: 108-112
16. Brindel P, Hanon O, Dartigues JF, Ritchie K, Lacombe JM, Alperovitch A, Tzourio C for the 3C Study investigators. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the elderly. The Three-City Study. *J Hypertension* 2006; 24:51-58
17. Soumaré A, Elbaz E, Ducros V, Tavernier B, , Alperovitch A ,Tzourio C. Homocysteine and the motor function in the elderly – The Three-City Study. *Neurology* 2006;67:285-290.
18. S.Debette, JC.Lambert, J.Gariépy, N.Fievet, C.Tzourio, JF.Dartigues, K.Ritchie, AM.Dupuy, A.Alperovitch, P.Ducimetière, P.Amouyel M.Zureik. New insight into the association of apoE genetic variants with carotid plaques and intima-media thickness *Stroke* 2006; 37:2917-23
19. Feart C, Jutand MA, Larrieu S, Letenneur L, Delcourt C, Combe C, Barberger-Gateau P. Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly community dwellers and association with socio-demographic characteristics:data from the 3C-Bordeaux sample of the Three-City Study. *Br J Nutrition* 2007;98:1046-1057.
20. Helmer C, Bricout H, Gin H, Barberger-Gateau P. Macronutrient intake and discrepancy with nutritional recommendations in a group of elderly diabetic subjects. *Br J Nutr.* 2007 Aug 29;:1-7 [Epub ahead of print]
21. Bourdel-Marchasson I, Helmer C, Barberger-Gateau P, Peuchant E, Février B, Ritchie K, Dartigues JF. Characteristics of undiagnosed diabetes in community dwelling French elderly: The 3C study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;76:257-64
22. Soudry A, Dufouil C, Ritchie K, Dartigues JF, Tzourio C, Alperovitch A. Factors associated with antidepressant use in depressed and non depressed community-dwelling elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:1-7
23. Tsuno N, Jausseint I, Dauvilliers Y, Touchon J, Ritchie K, Besset A. Determinants of excessive daytime sleepiness in a French community-dwelling population. *J Sleep Res* 2007;16:364-371
24. Godin, C Dufouil, K Ritchie , J-F Dartigues, C Tzourio, A Alperovitch. Association between depressive symptoms, major depressive episode and cognitive performance in the elderly. The 3C study. *Neuroepidemiology* 2007; 28(2):101-108.
25. Ritchie K, Carrière I, Portet F, de Mendoca A, Dartigues JF, Rouaud O, Barberger-Gateau P, Ancelin, ML. The neuroprotective effect of caffeine: a prospective population study (The Three City Study). *Neurology* 2007; 69:536-45
26. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF, Alperovitch A. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* (accepté)
27. P Barberger-Gateau, C Raffaitin, L Letenneur, C Berr, C Tzourio, JF Dartigues, A Alperovitch. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* 2007;69(20):1921-30
28. Empana JP, Zureik M, Gariépy, Courbon D, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C, Simon A, Alperovitch A, Ducimetière P. Metabolic syndrome and carotid artery structure in non-institutionalized elderly subjects. The Three-City Study. *Stroke* 2007 ; 38 :893-9
29. JP Empana, M Zureik, J Gariépy, D Courbon, JF Dartigues, K Ritchie, C Tzourio, A Simon, A Alperovitch, P Ducimetière. The metabolic syndrome is associated with

impaired vasculature structure of the carotid arteries in non-institutionalized elderly subjects. *The Three City Study*. *Stroke* 2007; 38(3):893-899.

30. Feart C, Peuchant E, Letenneur L, Samieri C, Montagnier D, Fourrier-Reglat A, Barberger-Gateau P: Plasma eicosapentaenoic acid (EPA) is inversely associated with severity of depressive symptomatology in the elderly: data from the Bordeaux sample of the Three-City study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1156-1162.
31. Samieri C, Féart C, Letenneur L, Dartigues J-F, Pérès K, Auriacombe S, Peuchant E, Delcourt C, Barberger-Gateau P: Low plasma eicosapentaenoic acid (EPA) and depressive symptomatology are independent predictors of dementia risk. *Am J Clin Nutr*, 2008;87:1156-62
32. A Alépovitch, J-M Lacombe, O Hanon, J-F Dartigues, K Ritchie, P Ducimetière, C Tzourio. Relation between outdoor temperature and blood pressure in a large sample of elderly individuals, the Three-City Study. *Arch Int Med* 2008 (in press)
33. S Debette, N Leone, D Courbon, J Gariépy, C Tzourio, J-F Dartigues, K Ritchie, P Amouyel, A Alépovitch, P Ducimetière, M Zureik. Tea consumption is inversely associated with carotid plaques in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(2):353-9.
34. N Leone, P Ducimetière, J Gariépy, D Courbon, C Tzourio, J-F Dartigues, K Ritchie, A Alépovitch, P Amouyel, M Safar, M Zureik. Distension of the carotid artery and risk of coronary events-The Three City study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1392-1397.
35. Godin O, Dufouil C, Maillard P, Delcroix N, Mazoyer B, Crivello F, Alépovitch A, Tzourio C. White matter lesions as a predictor of depression in the elderly- The 3C-Dijon study. *Biological Psychiatry* (in press)
36. Feart C, Jutand MA, Larrieu S, Letenneur L, Delcourt C, Combe C, Barberger-Gateau P. Energy, macronutrient and fatty acid intake of French elderly community dwellers and association with socio-demographic characteristics: data from the 3C-Bordeaux sample of the Three-City Study. *Br J Nutrition* (in press)
37. J Ryan, I Carriere, K Ritchie, R Stewart, G Toulemonde, J-F Dartigues, C Tzourio, M-L Ancelin. Antidepressant treatment influences the gender-specific effect of depression on mortality in the elderly. *Brit J Psychiatry* 2008;192:12-8.
38. Ryan J, Carrière I, Ritchie K, Stewart R, Toulemonde G, Dartigues JF, Tzourio C, Ancelin ML. Late-life depression, gender and mortality: the influence of gender and antidepressant use. *British J Psychiatry* (in press)
39. Dupuy AM, Carrière I, Scali J, Cristol JP, Ritchie K, Dartigues JF, Gamber P, Ancelin ML. Lipid levels and cardiovascular risk in elderly women: a general population study of the effects of hormonal treatment and lipid-lowering agents. *Climacteric* (in press)
40. C Helmer, K Pérès, A Pariente, F Pasquier, S Auriacombe, M Poncet, F Portet, O Rouaud, K Ritchie, C Tzourio, A Alépovitch, J-F Dartigues. Primary and secondary care consultations in elderly demented individuals in France: results from the 3C study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2008 (in press)
41. C Raffaitin, H Gin, J-P Empana, C Helmer, C Berr, C Tzourio, F Portet, J-F Dartigues, A Alépovitch, P Barberger-Gateau. Metabolic syndrome and risk for incident alzheimer's disease or vascular dementia: The three – city study. *Diabetes Care* 2008 (in press)
42. Soudry A, Dufouil C, Ritchie K, Dartigues JF, C Tzourio, Alépovitch A. Factors associated with changes in antidepressant use in a community-dwelling elderly cohort: the Three-City Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(1):51-9.

43. Larrieu S, Carcaillon L, Lefranc A, Helmer C, Dartigues JF, Tavernier B, Ledrans M, Filleul M. Factors associated with morbidity during the 2003 heat wave in two population-based cohort of elderly subjects:PAQUID and the Three-City Study. *Eur J Epidemiol* 2008;23:295-302
44. Soudry A, Dufouil C, Ritchie K, Dartigues JF, Tzourio C, Alépovitch A. Factors associated with antidepressant use in depressed and non-depressed community-dwelling elderly: the three-city study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(3):324-30.
45. Ryan J, Carrière I., Scali J. Ritchie K. and Ancelin M.L. Lifetime hormonal factors may predict late-life depression in women. *International Psychogeriatrics* 2008;20:1203-1218
46. Scali J, Ryan J, Carrière I, Ritchie K, Ancelin ML. A prospective study of hormonal treatment and anxiety disorders in community-dwelling elderly women (The Esprit Study). *J Affect Disord.* 2008 Oct 11. [PubMed - as supplied by publisher]
47. A Bruandet, F Richard, C Tzourio, P Amouyel, N Helbecque. Haplotypes across ACE and dementia incidence. The Three-City Study. *J Alzheimers Dis.* 2008;13:333-339.
48. Samieri C, Jutand MA, Féart C, Capuron L, Letenneur L, Barberger-Gateau P: Dietary patterns derived by hybrid clustering method in older persons: association with cognition, mood and self-rated health. *J Am Diet Assoc* 2008;108:1461-1471.
49. Lafont S, Laumon B, Helmer C, Dartigues JF, Fabrigoule C. Driving cessation and self-reported car crashes in older drivers : the impact of cognitive impairment and dementia in a population-based study. *J Geriatr Psychiatry Neurology* (in press)
50. H Barei Moniri-Lenoir, JM Lacombe, C Dufouil, P Ducimetière, O Hanon, K Ritchie, JF Dartigues, A Alépovitch, C Tzourio. Relationship between blood pressure and depression in the elderly. The three-city (3C) study. *J Hypertens* 2008;26:1765-72.
51. Artero S, Ancelin ML, Portet F, Dupuy A, Berr C, Dartigues JF, Tzourio C, Rouaud O, Poncet M, Pasquier F, Auriacombe S, Touchon J, Ritchie K. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;9:979-984.
52. Chaudieu I\*, Beluche I\*, Norton J, Boulenger JP, Ritchie K, Ancelin ML. Abnormal reactions to environmental stress in elderly persons with anxiety disorders: evidence from a population study of diurnal cortisol changes. *Journal of Affective Disorders* 2008;106:307-313
53. Power T, Stewart R, Ancelin ML, Jausse I, Malafosse A, Ritchie K. 5-HTTLPR genotype, stressful life events and late-life depression: No evidence of interaction in a French population. *Neurobiol Aging.* 2008 Jul 18.
54. Le Fur I, Laumet G, Richard F, Fiévet N, Berr C, Rouaud O, Delcourt C, Amouyel P, Lambert JC. Association study of the CFH Y402H polymorphism with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2008
55. J-S Vidal, C Dufouil, V Ducros, A Alépovitch, C Tzourio. Homocysteine, folate and cognition in a large community-based sample of elderly people – The 3C-Dijon Study. *Neuroepidemiology* 2008;30:207-214
56. R Stewart, C Dufouil, O Godin, K Ritchie, P Maillard, N Delcroix, F Crivello, B Mazoyer, C Tzourio. Neuroimaging correlates of subjective memory deficits in a community population. *Neurology* 2008;70(18):1601-1607.
57. Dufouil C, Letenneur L, Ritchie K, Tzourio C, Dartigues JF, Alépovitch A. The protective effect of moderate alcohol consumption on the risk of dementia revisited: Evidence from the 3C Study *Neurology* (in press)

58. Maillard P, Delcroix N, Crivello F, Dufouil C, Gicquel S, Joliot M, Tzourio-Mazoyer N, Alperovitch A, Tzourio C, Mazoyer M. An automated procedure for the assessment of white matter hyperintensities on multispectral (T1, T2,PD) MRI and its between-centre reproducibility evaluation on two large community databases. *Neuroradiology* (in press)
59. P Noize, N Lechevallier-Michel, C Dufouil, F Bazin, ML Ancelin, JF Dartigues, C Tzourio, N Moore, A Fourrier-Réglat. Validity of health insurance claims with reference to patient interviews in assessing drug use: data from the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008 (in press)
60. Isaac V, Stewart R, Artero S, Ancelin M-L, Ritchie K. Social activity and improvement in depressive symptoms in the elderly: a prospective community cohort study. *Psychological Medicine* (in press)
61. S Debette, N Leone, D Courbon, J Gariépy, C Tzourio, JF Dartigues, K Ritchie, A Alperovitch, P Ducimetière, P Amouyel, M Zureik. Large calf circumference is inversely associated with carotid plaques. *Stroke* 2008 (in press)
62. JP Empana, Y Dauvilliers, JF Dartigues, K Ritchie, X Jouven, C Tzourio, P Amouyel, A Besset, P Ducimetiere. Excessive daytime sleepiness is an independent risk indicator of cardiovascular mortality in free-living older adults. The Three City Study. *Stroke* 2008 (in press)
63. S Bineau, C Dufouil, C Helmer, K Ritchie, J-P Empana, P Ducimetière, A Alperovitch, MG Bousser, C Tzourio. Framingham stroke risk function in a large population-based cohort of elderly people: the 3C Study. *Stroke* 2008 (in press)
64. Aïcha Soumaré, Alexis Elbaz, Yicheng Zhu, Pauline Maillard, Fabrice Crivello, Béatrice Tavernier, Carole Dufouil, Bernard Mazoyer, Christophe Tzourio. White matter lesions volume and motor performances in the elderly. *Annals of Neurology* 2009 (in press)