



HAL
open science

Athérosclérose subclinique mesurée par échographie carotidienne et risque d'évènements coronaires et de démences chez le sujet âgé non-institutionnalisé

Matthieu Plichart

► **To cite this version:**

Matthieu Plichart. Athérosclérose subclinique mesurée par échographie carotidienne et risque d'évènements coronaires et de démences chez le sujet âgé non-institutionnalisé. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. Français. NNT : 2013PA11T050 . tel-01164962

HAL Id: tel-01164962

<https://theses.hal.science/tel-01164962>

Submitted on 18 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Paris-Sud XI

Ecole Doctorale 420

Année 2013

N° attribué par la bibliothèque

□□□□□□□□□□□□□□□□

THÈSE

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université Paris-Sud XI

Spécialité : Épidémiologie

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2013

Par

M Matthieu PLICHART

**Athérosclérose subclinique mesurée par échographie
carotidienne et risque d'évènements coronaires et de
démences chez le sujet âgé non-institutionnalisé**

Membres du Jury :

M. Moïse DESVARIEUX, Président,

Mme Christine BINQUET, Rapporteur,

M. Athanase BENETOS, Rapporteur,

M. Marc VERNY, Examineur,

M. Jean-Philippe EMPANA, Directeur de Thèse.

Productions scientifiques liées à cette thèse

Articles scientifiques publiés

1. **Plichart M**, Celermajer DS, Zureik M, Helmer C, Jouven X, Ritchie K, Tzourio C, Ducimetière P, Empana JP. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis*. 2011 Dec; 219 (2):917-24.
2. **M. Plichart**, JP. Empana, JC. Lambert, C. P Amouyel, L Tired, L Letenneur, C Berr, C Tzourio, P Ducimetière. Single polymorphism nucleotide rs1333049 on chromosome 9p21 is associated with carotid plaques but not with common carotid intima-media thickness in older adults. A combined analysis of the Three-City and the EVA studies. *Atherosclerosis*. 2012 May;222(1):187-90.
3. Lorenz M, Juraska M, Kavousi M, Mathiesen E, Völske H, Ronkainen K, Bickel H, **Plichart M**, Grigore L, Robertson C, Kiechl S, Rundek T, Lind L, Schmid C, Gao L, Ziegelbauer K, Yanez D, Wittman J, Johnsen SH, Sitzer M, Dörr, M, Kauhanen J, Poppert H, Empana JP, Norata GD, Price J, Willeit J, Desvarieux M, Polak J, Bokemark L, Breteler M, Steinmetz H, Stensland E, Schminke U, Tuomainen TP, Sander D, Ducimetière P, Catapano AL, Fowkes G, Sacco RL, Agewall S, Bots ML, Thompson SG, The PROG-IMT Study Group. CIMT progression fails to predict the risk of vascular events in the general population. *Lancet*. 2012 Jun 2;379(9831):2053-62.

Articles scientifiques soumis

1. **Plichart M***, **Carcaillon L***, Zureik M, Ritchie K, Tzourio C, Ducimetière P, Dartigues JF, Empana JP. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and risk for dementia in older adults. The Three-City Study (contribution égale). Soumis.

Communications à des congrès

1. **Plichart M***, **Carcaillon L***, Zureik M, Ritchie K, Tzourio C, Ducimetière P, Dartigues JF, Empana JP. Carotid atherosclerosis and risk for dementia in older adults. The Three-City Study. Scientific Sessions of the American Heart Association, Dallas Nov 2013 (*contribution égale). (Communication orale)
2. **M Plichart**, D Celermajer, M Zureik, C Helmer, X Jouven, K Ritchie, C Tzourio, P Ducimetière, JP Empana. Rôles respectifs de l'épaisseur intima-media et des plaques carotidiennes dans la prédiction de la maladie coronaire chez le sujet âgé non-

institutionnalisé. Etude des 3 cités. 31^{èmes} Journées de la Société Française de Gériatrie et Gériatrie et Gériatrie et Gériatrie, Paris 2011 (Communication orale).

3. **M. Plichart**, JP. Empana, JC. Lambert, C. Tzourio, M. Zureik, L. Tiret, JF. Dartigues, C. Berr, X. Jouven, P. Ducimetière. Differential associations of carotid intima-media thickness and plaques with genetic variant on chromosome 9p21. European Society of Cardiology, Stockholm 2010 (Poster modéré).
4. **Plichart M**, Zureik M, Gariépy J, Dartigues JF, Jouven X, K. Ritchie K, Tzourio C, Ducimetière P, Empana JP. Respective contribution of carotid intima-media thickness and plaques to incident coronary heart disease in community-dwelling elderly. The Three-City Study. European Society of Cardiology, Barcelona 2009 (Communication orale).

Résumé

A partir des données de 2 études de population menées chez des sujets âgés, non institutionnalisés, respectivement l'étude des 3 Cités et l'étude EVA (Epidémiologie du Vieillessement Artériel), nos objectifs étaient 1) de revisiter le rôle de l'athérosclérose carotidienne dans son association avec les événements coronaires et avec les démences, en dissociant précisément l'athérome (i.e. les plaques carotidiennes ; PC) de l'hypertrophie artérielle (i.e. l'épaississement diffus de l'intima-média mesuré au niveau de l'artère carotide commune ; EIM-ACC) et 2) dans un objectif plus mécanistique, d'analyser le lien différentiel entre l'athérome, l'hypertrophie artérielle et l'un des polymorphismes nucléotidiques (rs1333049) les plus associés à la maladie coronaire et situé sur le chromosome 9 (locus 9p21).

Dans un 1^{er} travail, nous avons montré que les PC étaient associées à une augmentation du risque d'évènement coronaire à 6 ans, à l'inverse de l'EIM-ACC qui n'était pas associée au risque coronaire. De plus l'ajout des PC à un modèle comprenant les FDRCV améliorait significativement la prédiction du risque coronaire avec près de 12% des sujets correctement reclassés en terme de risque prédit (NRI = 11,7% ; IC95% = 3,1%-20,0%). Dans la seconde analyse (3C et EVA), nous avons mis en évidence une association spécifique entre les PC et le polymorphisme nucléotidique rs1333049 (OR_{allèle C} = 1,24 ; IC 95% = 1,13-1,36). Chez les sujets de la cohorte EVA, l'allèle C était également associé à la progression des plaques carotidiennes à 4 ans, mais pas à la progression de l'EIM. Dans le dernier volet de cette thèse et de manière similaire aux événements coronaires, il existait une association spécifiques entre les PC et la survenue de démences vasculaires/mixtes à 7 ans (HR_{≥ 2 sites avec plaques vs. 0} = 1,93 ; IC 95% = 1,13-3,28). Aucune association n'était retrouvée avec l'EIM. L'ajout des plaques carotidiennes à un modèle comprenant les FDR CV et de démence permettait de reclasser correctement 43% des sujets en terme de risque de DVasc (NRI=43,0% ; IC95% = 20,2-66,2).

Enfin, dans le cadre de cette thèse, nous participons à un travail collaboratif portant sur la progression individuelle de l'EIM au cours du temps en association avec la survenue d'évènements cardiovasculaires. Les données de EVA ont été intégrées à ce projet. Un premier résultat de cette méta-analyse était que la progression annuelle de l'EIM-ACC n'était associée à aucun des évènements cardiovasculaires étudiés.

Au total, les résultats de cette thèse indiquent la présence d'une association différentielle des plaques carotidiennes et de l'EIM-ACC avec les évènements coronaires et les démences. Les implications sur le plan de la prévention et en termes de cibles thérapeutiques potentielles sont discutées dans cette thèse.

Mots clés : épidémiologie, sujet âgé, athérosclérose carotidienne, cardiopathies ischémiques, démence.

Abstract

Using data from 2 large French cohorts of non-institutionalized older adults, namely the Three-City Study (3C) and the Vascular Aging Study (EVA), we aimed 1) to explore the respective contribution of ultrasound detected carotid plaques (e.g. atherosclerosis) and diffuse common carotid intima-media thickness (CCA-IMT) (e.g. arteriosclerosis) to incident coronary events and dementia and 2) to assess the differential relationship between carotid plaques, CCA-IMT and the coronary heart disease (CHD)-associated single polymorphism nucleotide (rs1333049) on chromosome 9p21.

First, we showed that carotid plaques but not CCA-IMT were associated with an increased risk of 6-year CHD. Furthermore, carotid plaques significantly improved CHD risk prediction beyond traditional CV risk factors, as nearly 12% of the participants were correctly reclassified in terms of predicted risk (Net Reclassification Improvement (NRI) = 11.7%; 95% CI = 3.1%-20.0%). In our second analysis, including subjects from both 3C and EVA, we found a specific association between carotid plaques and the rs1333049 genotype ($OR_{C \text{ allele at risk}} = 1.24$; 95% CI = 1.13-1.36). Moreover, among the EVA participants, the rs1333049 genotype was also associated with carotid plaques progression over 4 years, but not with CCA-IMT progression. Thirdly, we showed a specific relationship between carotid plaques and the occurrence of 7-year vascular/mixed dementia (VaD) ($HR_{\geq 2 \text{ sites with plaques vs. 0}} = 1.93$; 95% CI = 1.13-3.28). No relationship was found for CCA-IMT. Furthermore, adding carotid plaques to a model including vascular and dementia risk factors resulted in a significant continuous NRI of 43.0% (95% CI = 20.2%-66.2%) for VaD.

At last, in line with the present work, we currently participate through the EVA Study to a collaborative project on the relationship between individual IMT progression over time and cardiovascular risk. A first result recently published, showed the absence of relationship between yearly IMT progression and cardiovascular events.

In summary, the present work indicates that carotid plaques and CCA-IMT are differentially associated with coronary events and vascular/mixed dementia. Potential implications of our results regarding primary prevention and therapeutic targets are discussed in this thesis.

Keywords: epidemiology, elderly, carotid atherosclerosis, coronary heart disease, dementia.

Remerciements

Je tiens à adresser mes plus vifs remerciements à :

- M. le Pr. Moïse DESVARIEUX pour avoir accepté avec autant d'enthousiasme de présider le jury de cette thèse.
- Mme le Pr. Christine BINQUET pour avoir accepté d'être rapporteur de ma thèse. Ses remarques pertinentes et ses corrections minutieuses m'ont permis de rendre ce travail encore plus rigoureux.
- M. le Pr. Athanase BENETOS, pour avoir accepté d'être rapporteur de ma thèse. Son expertise reconnue dans le domaine du vieillissement artériel m'a été particulièrement utile et a permis une meilleure mise en perspective des résultats.
- M. le Pr. Marc VERNY pour avoir accepté d'être examinateur de cette thèse.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à mon directeur de thèse, M. le Dr. Jean-Philippe EMPANA que je remercie pour sa disponibilité et sa rigueur dans le travail. Je te remercie également d'avoir été à l'écoute tant dans les bons que dans les mauvais moments. J'espère que nous pourrons continuer à travailler ensemble au-delà de cette thèse.

Un grand merci également au Pr. Xavier JOUVEN pour m'avoir accueilli au sein de son équipe et qui m'impressionne par son enthousiasme et son dynamisme dans la recherche en épidémiologie cardiovasculaire.

Je souhaitais également exprimer toute ma reconnaissance à M. Pierre DUCIMETIERE pour sa confiance et sa gentillesse.

Je n'oublie pas non plus Muriel, Marie-Cécile et Sylvie pour leur aide si précieuse en statistiques et aussi pour m'avoir aidé à surmonter certaines difficultés de programmation sur SAS.

Bien sûr Laure, avec qui la collaboration sur la démence a été très enrichissante. Un grand merci à toi !

Je remercie M. Jean BOUYER pour la patience et la compréhension dont il a fait preuve à mon égard. J'exprime aussi toute ma gratitude à Audrey BOURGEOIS, secrétaire de l'ED420, pour son dynamisme et son efficacité.

Mme le Pr. Anne-Sophie RIGAUD et M. le Pr. Olivier HANON qui ont participé indirectement à l'élaboration de cette thèse en me laissant du temps pour la rédaction. Merci à eux.

Je tiens également à remercier toutes les personnes sans qui ces belles études n'auraient pas vu le jour et notamment Mme le Dr. Annick ALPEROVITCH, M. le Pr. Christophe TZOURIO, M. le Pr. Jean-François DARTIGUES, M. le Pr. Alain SIMON, M. le Pr. Pierre-Jean TOUBOUL, Mme le Dr. Claudine BERR, Mme Karen RITCHIE et M. Pierre DUCIMETIERE.

Je remercie Mme le Dr. Annick ALPEROVITCH et M. Pierre DUCIMETIERE pour m'avoir permis de travailler sur ces données, ainsi que Mme Dominique COURBON pour l'aide qu'elle m'a apporté sur les bases de données de 3C et d'EVA.

Enfin j'aimerais témoigner à mes parents ma profonde gratitude pour la confiance et le soutien qu'ils m'ont apporté lorsque j'ai (re)commencé mes études de médecine.

A Marcellin et à Pénélope,

Liste des abréviations

ACC : artère carotide commune

ACI : artère carotide interne

ApoE : apolipoprotéine E

AUC : aire sous la courbe ROC (area under the receiver operating characteristic)

AVC : accident vasculaire cérébral

CIM-10 : classification internationale des maladies, 10^{ème} version

DVasc : démences vasculaires/mixtes

ECG : électrocardiogramme

EIM : épaisseur intima-média

ET : écart-type

FDR CV : Facteurs de risque vasculaire

HR : hazard ratio

HTA : hypertension artérielle

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

IDM : infarctus du myocarde

IMC : indice de masse corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

MA : maladie d'Alzheimer

MCI/TCL : mild cognitive impairment/troubles cognitifs légers)

MMSE : mini-mental state examination

NRI : net reclassification improvement/index

IDI : integrated discrimination improvement/index

OR : odds ratio

PA : pression artérielle

SNP : single polymorphism nucleotide (polymorphisme nucléotidique)

Table des matières

Productions scientifiques liées à cette thèse.....	2
Articles scientifiques publiés	2
Articles scientifiques soumis.....	2
Communications à des congrès	2
Résumé	4
Abstract	6
Remerciements	8
Liste des abréviations	10
Table des matières	12
Table des figures	16
Liste des tableaux	18
Introduction	20
1. Préambule.....	20
1.1. Définition du vieillissement et de la personne âgée	20
1.2. Vieillissement de la population	20
2. Vieillissement artériel : artériosclérose et athérosclérose	21
2.1. La paroi artérielle.....	21
2.2. Athérosclérose et artériosclérose: 2 processus incomplètement corrélés.....	23
3. L'échographie carotidienne : un outil non invasif pour évaluer l'athérosclérose et l'hypertrophie artérielle infracliniques.....	30
4. Athérosclérose et maladies coronaires	35
4.1. La maladie coronaire : une pathologie liée à l'âge.....	36
4.2. Athérosclérose et maladie coronaire chez le sujet âgé : synthèse des données épidémiologiques	38
5. Athérosclérose et démence ?	43

5.1.	La démence : un enjeu majeur de santé publique pour les années à venir	43
5.2.	Deux mécanismes sous-jacents principaux	46
5.3.	Convergence entre facteurs de risque d'athérosclérose et démences	46
5.4.	Athérosclérose carotidienne et démences : données épidémiologiques	48
	Objectifs de la thèse	51
	Méthodes	52
1.	Etude des 3 Cités	52
1.1.	Population.....	52
1.2.	Recueil des données.....	53
2.	Etude sur le vieillissement artériel (EVA)	62
2.1.	Population.....	62
2.2.	Echographie carotidienne	62
3.	Analyse statistique.....	64
3.1.	Considérations générales	64
3.2.	Valeur ajoutée des paramètres échographiques carotidiens pour l'estimation du risque individuel coronaire et de démence.....	64
	Résultats	71
1.	Caractéristiques générales de la cohorte 3C.....	71
2.	Caractéristiques générales de la cohorte EVA	71
3.	Paramètres carotidiens et évènements coronaires incidents dans la cohorte des 3 cités..	74
3.1.	Méthodes	75
3.2.	Résultats.....	78
4.	Paramètres carotidiens et polymorphismes génétiques de la maladie coronaire – Etudes 3C et EVA.....	91
4.1.	Méthodes	92
4.2.	Résultats.....	95

5. Paramètres carotidiens et démences incidentes – Etude des 3 Cités.....	105
5.1. Méthodes	106
5.2. Résultats.....	108
Discussion	119
1. Rappel des principaux résultats.....	119
2. Paramètres carotidiens et évènements coronaires incidents.....	120
2.1. Relation entre les plaques, l’EIM carotidienne et la survenue d’évènements coronaires .	120
2.2. Valeur ajoutée des plaques dans la prédiction du risque coronaire	124
3. Association entre paramètres carotidiens et le locus 9p21	125
3.1. Association entre l’athérosclérose carotidienne et le locus 9p21	125
3.2. Plausibilité biologique et implications	127
4. Association entre paramètres carotidiens et démences	128
4.1. Association entre l’athérosclérose carotidienne et les démences	128
4.2. Prédiction du risque individuel de démence.....	131
4.3. Implications potentielles.....	135
5. Principales forces et limites.....	137
5.1. Forces.....	137
5.2. Limites	137
Conclusions et perspectives	144
1. Conclusions	144
2. Implications	145
3. Perspectives.....	146
Références	148
Annexe I – Synthèse des données épidémiologiques concernant l’association entre les paramètres carotidiens et la survenue d’évènements coronaires en population générale.....	168

Annexe II : Synthèse des données épidémiologiques concernant les paramètres carotidiens et la prédiction du risque coronaire en population générale	172
Annexe III : Synthèse des données épidémiologiques concernant l'association entre paramètres carotidiens et polymorphismes génétiques de la maladie coronaire	176
Annexe IV : Synthèse des données épidémiologiques concernant l'association entre paramètres carotidiens et démences.....	182
Annexe V : Relation entre les plaques carotidiennes et la survenue d'évènements coronaires à 6 ans. Risques relatifs des facteurs inclus dans le modèle autres que les paramètres carotidiens....	186
Annexe VI : Critères d'Akaike – Analyse du lien entre les paramètres carotidiens et les évènements coronaires à 6 ans. Etude 3C.	187
Annexe VII : Publications liées à la thèse.....	188

Table des figures

Figure 1: Pyramide des âges en 2007 et en 2060	21
Figure 2: Structure de la paroi artérielle.....	22
Figure 3: Le processus athéromateux.....	24
Figure 4: Transformation du flux sanguin le long de l'arbre artériel chez le sujet jeune (à gauche) et chez le sujet âgé (à droite).....	27
Figure 5 : Illustration des définitions des différents segments carotidiens selon les études.	30
Figure 6: Anatomie des artères carotides.	31
Figure 7: Image de la bifurcation carotidienne par ultrasons.....	32
Figure 8: Plaque carotidienne vue à l'échographie.	32
Figure 9: Mesure échographique de l'EIM carotidienne.	33
Figure 10: Définition des plaques et de l'EIM (IMT) selon le consensus de Mannheim.....	34
Figure 11: Prévalence des plaques d'athérome selon le segment carotidien	35
Figure 12: Principales causes de décès (%) des personnes âgées en France en 2009	36
Figure 13: Prévalence des cardiopathies ischémiques par âge et par sexe. Enquêtes NHANES 2005-2008	37
Figure 14: Taux d'incidence d'infarctus du myocarde (Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Surveillance, 1987-2004, USA)	38
Figure 15: Illustration d'un polymorphisme nucléotidique.....	42
Figure 16 : Nombre de cas de démences dans le monde. Estimation 2010 et projections 2030 et 2050.....	44
Figure 17: Taux de prévalence des démences en Europe en fonction de l'âge	45
Figure 18: Taux d'incidence des démences en Europe, en fonction de l'âge	45
Figure 19: Protocole d'échographie carotidienne - Etude des 3 Cités.....	57
Figure 20 : Courbe ROC	66
Figure 21 : Flow-chart – Paramètres carotidiens et événements coronaires - Etude 3C.....	75

Figure 22 : Probabilité cumulée non ajustée d'évènement coronaire selon la présence ou l'absence de plaques carotidiennes. Etude 3C.	81
Figure 23 : Probabilité cumulée non ajustée d'évènement coronaire par quintiles d'EIM. Etude 3C.	82
Figure 24 : Flow-chart des sujets ayant une échographie carotidienne et le génotype du rs1333049. Etude 3C.	93
Figure 25 : Flow-chart des sujets ayant une échographie carotidienne et le génotype du rs1333049. Etude EVA.	94
Figure 26 : Description de l'échantillon pour l'analyse de l'association entre paramètres carotidiens et démences. Etude 3C.	107
Figure 27 : Probabilité cumulée d'absence de démence toutes causes, vasculaire/mixte et Alzheimer en fonction du nombre de site avec plaques. Etude 3C.	111
Figure 28 : Associations entre les plaques carotidiennes (oui vs. non) et la survenue de démences vasculaires/mixtes à 7 ans au sein de diverses catégories de facteurs de risque. Etude 3C.	114
Figure 29 : Valeur ajoutée des plaques carotidiennes pour la prédiction du risque de démence vasculaire/mixte, par rapport aux FDR CV et de démence (Courbes ROC et AUC). Etude 3C.	117
Figure 30: Hypothèse physiopathologique du rôle du locus 9p21 dans les maladies coronaires	127

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques des sujets ayant eu vs. n'ayant pas eu d'échographie carotidienne à l'inclusion. Etude des 3 Cités.....	56
Tableau 2: Reclassification chez les cas	68
Tableau 3 : Reclassification chez les non-cas	68
Tableau 4 : Caractéristiques générales des participants de 3C.....	72
Tableau 5 : Caractéristiques des participants d'EVA	73
Tableau 6 : Comparaison des sujets avec données carotidiennes manquantes vs. sujets sans données manquantes à l'inclusion. Etude 3C.	76
Tableau 7 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion selon le nombre de sites carotidiens avec plaques. Etude 3C.....	79
Tableau 8 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion en fonction de l'EIM. Etude 3C.	80
Tableau 9 : Associations multivariées entre les paramètres carotidiens et la survenue d'évènements coronaires à 6 ans. Etude 3C.	83
Tableau 10 : Associations entre les plaques carotidiennes à l'inclusion et les évènements coronaires par sous-groupes. Etude 3C.....	84
Tableau 11 : Nombre de valeurs manquantes par variable. Etude 3C.	86
Tableau 12 : Associations multivariées entre les paramètres carotidiens et la survenue d'évènements coronaires à 6 ans. Données imputées pour les variables d'ajustement. Etude 3C.....	87
Tableau 13 : Net Reclassification index. Probabilités prédites à 6 ans par un modèle sans, puis avec les plaques carotidiennes. Etude 3C.....	89
Tableau 14 : Net Reclassification index continu. Probabilités prédites à 6 ans par un modèle sans, puis avec les plaques carotidiennes. Etude 3C.....	90
Tableau 15 : Caractéristiques générales des participants selon le statut génotypé/non génotypé pour le rs1333049. Etudes 3C et EVA.	97
Tableau 16 : Caractéristiques générales des sujets selon le génotype du rs1333049. Etudes 3C et EVA.....	98

Tableau 17 : Associations de l'allèle C du rs1333049 avec les plaques carotidiennes et l'EIM à l'inclusion. Cohortes 3C et EVA.....	99
Tableau 18 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion selon le génotype rs1333049. Données regroupées de 3C et EVA (n=4098).....	100
Tableau 19 : Associations de l'allèle C du rs1333049 avec les plaques carotidiennes et l'EIM à l'inclusion. Cohortes 3C et EVA (données regroupées).	101
Tableau 20 : Associations entre les plaques carotidiennes à l'inclusion et le génotype du rs1333049. Etudes 3C et EVA.	103
Tableau 21 : Associations de l'allèle C du rs1333049 avec l'évolution des plaques carotidiennes et de l'EIM à 4 ans. Cohorte EVA.	104
Tableau 22 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion en fonction de la présence de plaques carotidiennes. Etude 3C.....	109
Tableau 23 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion en fonction de l'EIM-ACC (quartiles). Etude 3C.	110
Tableau 24 : Associations entre les plaques carotidiennes, l'EIM et la survenue de démences à 7 ans (toutes causes, maladie d'Alzheimer et démences vasculaires/mixtes). Etude 3C.	113
Tableau 25 : Prise en compte des AVC dans l'association entre les plaques carotidiennes et la survenue de démences vasculaires/mixtes. Etude 3C.	115
Tableau 26 : Associations entre les plaques carotidiennes et les démences. Analyse de la mortalité compétitive. Etude 3C.....	116
Tableau 27 : Net Reclassification index continu. Probabilités prédites de démence vasculaire à 7 ans par un modèle sans, puis avec les plaques carotidiennes. Etude 3C.	118

Introduction

1. Préambule

1.1. Définition du vieillissement et de la personne âgée

Le vieillissement est un processus complexe aux définitions multiples. A l'échelle de l'individu, le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques modifiant la structure et les fonctions de l'organisme, sous l'effet de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie ¹. Le vieillissement est un processus physiologique qui doit être distingué des maladies. Toutefois, celui-ci est associé à une augmentation de la prévalence et de l'incidence de la plupart des maladies chroniques, comme les maladies cardiovasculaires et les démences (qui font l'objet de cette thèse).

La définition de la personne âgée dépend non seulement de l'âge, mais également du contexte social ou géographique. Dans les pays développés, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) retient le critère d'âge de 65 ans et plus ². Une définition plus sociale de la personne âgée retiendra l'âge de la cessation d'activité, soit environ 60 ans. Enfin, l'âge « minimal » retenu pour admettre un patient dans un service de gériatrie est en général 75 ans ³.

1.2. Vieillesse de la population

A l'échelle démographique, le vieillissement de la population est un phénomène mondial. Ainsi, selon l'OMS, la population mondiale de 60 ans et plus est appelée à tripler entre 2000 et 2050, passant de 600 millions à 2 milliards ⁴.

En France, les projections pour 2060 estiment le nombre de personnes de 60 ans et plus à 24 millions sur une population totale de 74 millions d'habitants ⁵, soit 1/3 de la population (figure 1). Avec une espérance de vie moyenne de 25 ans pour une personne ayant atteint l'âge de 60 ans ⁶, les

maladies liées à l'âge vont connaître une croissance exponentielle et constituent donc un véritable enjeu de santé publique pour les 30 années à venir. C'est le cas des maladies cardiovasculaires qui représentent l'une des 1^{ères} causes de morbidité chez le sujet âgé, avec une large prédominance de la pathologie coronaire ⁷, et des démences qui touchent actuellement près de 900 000 personnes en France ⁸.

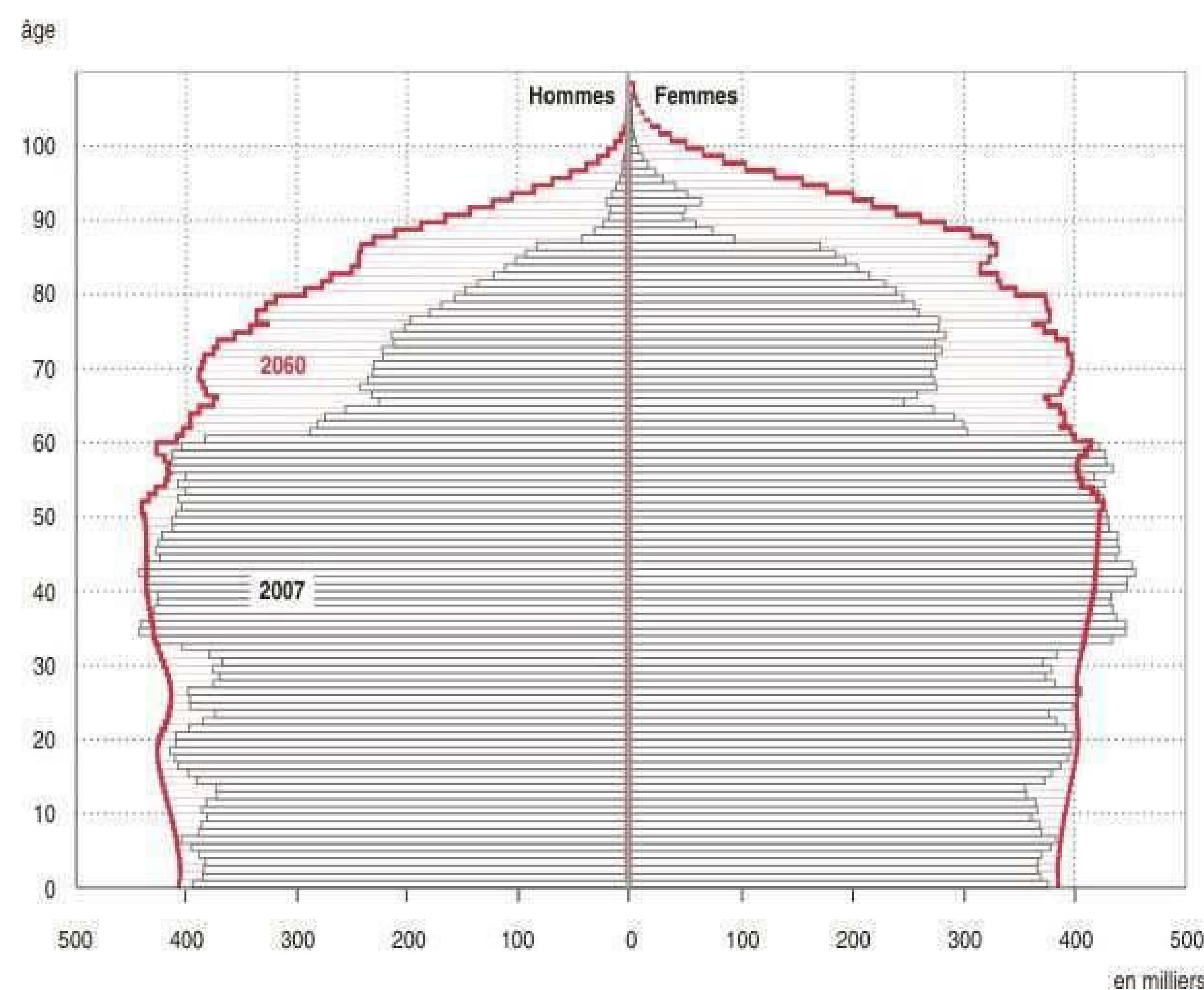


Figure 1: Pyramide des âges en 2007 et en 2060 ⁵

2. Vieillesse artérielle : artériosclérose et athérosclérose

Le vieillissement artériel est bien illustré par la relation forte entre l'avancée en âge et les modifications artérielles, que ce soit au niveau structurel ou fonctionnel. Dans ce travail, nous nous sommes essentiellement intéressés à la structure de la paroi artérielle.

2.1. La paroi artérielle

Les artères ont toutes un modèle commun d'organisation. La paroi artérielle comporte 3 tuniques concentriques (figure 2) :

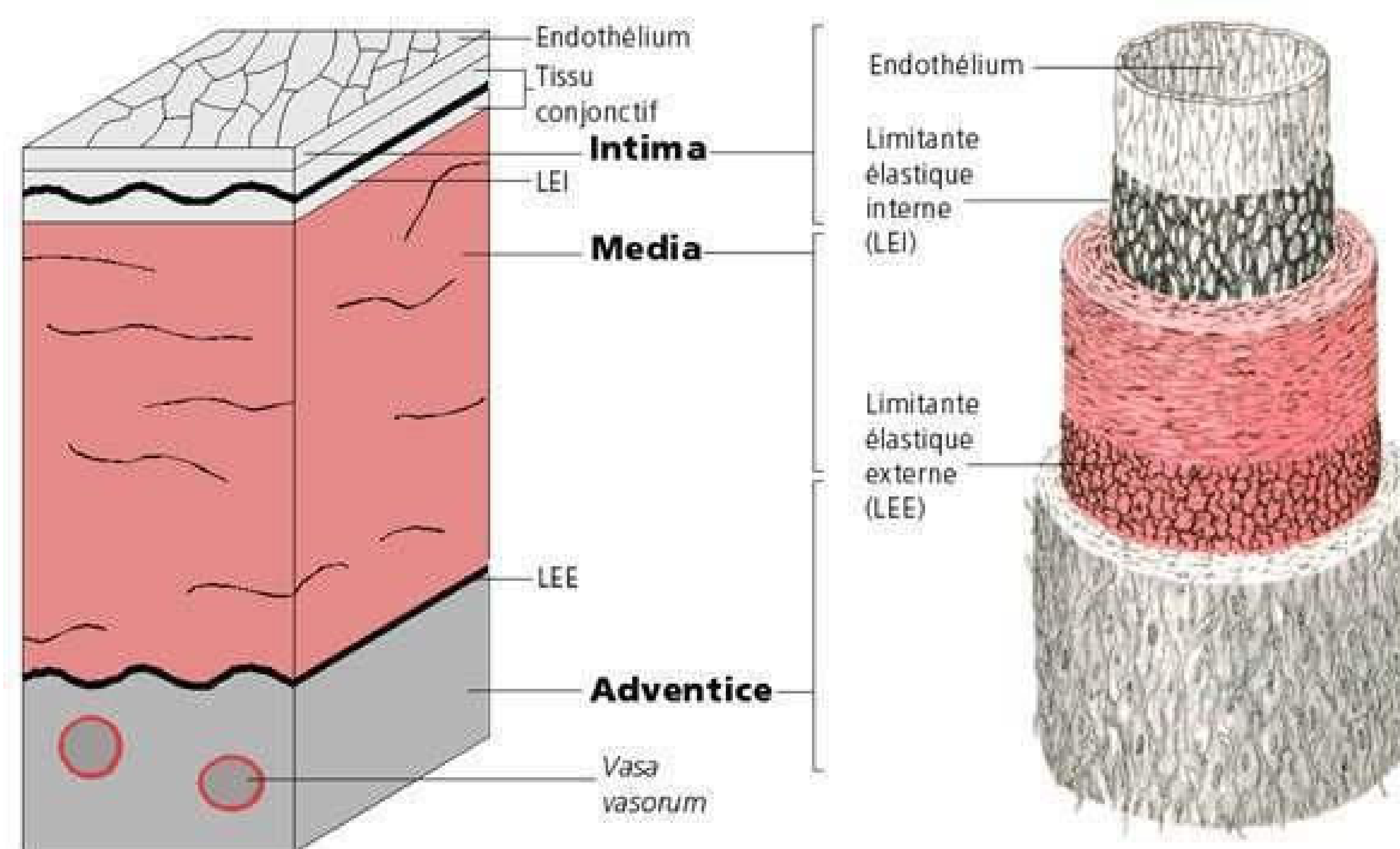


Figure 2: Structure de la paroi artérielle (<http://www.123bio.net/revues/jleoni/1chap2.html#01-pic>)

- L'intima, au contact de la lumière est constituée de l'endothélium associé à une couche de tissu conjonctif, comprenant parfois une lame de tissu élastique appelée limitante élastique interne. L'endothélium est un élément fondamental de la paroi artérielle dont le rôle dépasse celui d'une simple barrière physique entre la lumière vasculaire et le sous-endothélium. Il s'agit d'un épithélium pavimenteux simple qui tapisse la face luminale de tout vaisseau sanguin. Il joue un rôle obligatoire et déterminant dans le contrôle du tonus vasculaire⁹ et contribue de façon active à d'autres fonctions physiologiques: perméabilité vasculaire, fonctions immunologiques, prolifération cellulaire, maintien d'un état anti-thrombogène, agrégation plaquettaire, capacités d'interactions plaquettes-endothélium ou leucocytes-endothélium^{10 ; 11}.
- La média, tunique la plus épaisse, constituée essentiellement de cellules musculaires lisses (de une à plusieurs couches selon le calibre de l'artère) et de tissu élastique. Elle confère aux artères deux propriétés importantes : l'élasticité et la contractilité.
- L'adventice, composé de tissu conjonctif dense.

On distingue 3 types d'artères en fonction de leur calibre et de leur structure avec une transition entre les différents types et notamment la réduction progressive du tissu élastique vers l'aval : les

artères élastiques, les artères musculaires et les artérioles. Les artères de gros calibre, situées près du cœur (aorte, tronc brachio-céphalique, artère carotide commune, artère sous-clavières artère rénale, artère fémorale commune et artère pulmonaires) sont également appelées artères élastiques. Leur rôle est de conserver et transmettre la pression du sang vers les artères de plus petit calibre. Leur paroi est relativement mince par rapport à leur calibre et est très riche en fibres élastiques.

Les artères musculaires, de moyen calibre, sont des ramifications des grosses artères. Elles ont un rôle de distribution du sang aux organes. Les artères cérébrales et les artères coronaires sont des artères musculaires. Leur intima est fine et leur média contient essentiellement des cellules musculaires lisses. Leur paroi relativement épaisse pour leur diamètre est globalement moins riche en fibres élastiques que les grosses artères. Elles possèdent des propriétés d'autorégulation, en particulier de vasoconstriction et de vasodilatation afin de moduler finement les apports sanguins aux besoins de l'organe qu'elles desservent. Les artères musculaires subissent davantage les contraintes physiques du flux sanguin en raison de leur moindre élasticité.

Enfin, les artérioles sont les branches artérielles terminales qui s'ouvrent sur les lits capillaires. Leur diamètre est inférieur à 0,3 mm¹².

2.2. Athérosclérose et artériosclérose: 2 processus incomplètement corrélés

2.2.1. Athérosclérose (figure 3)

La formation de la plaque d'athérome est un phénomène complexe et chronique à point de départ intimal et débutant dès l'enfance. Les premières anomalies sont caractérisées par l'accumulation au niveau de l'intima de cellules spumeuses (foam cells) isolées correspondant à des macrophages dont le cytoplasme contient des lipides en grande quantité (stade I).

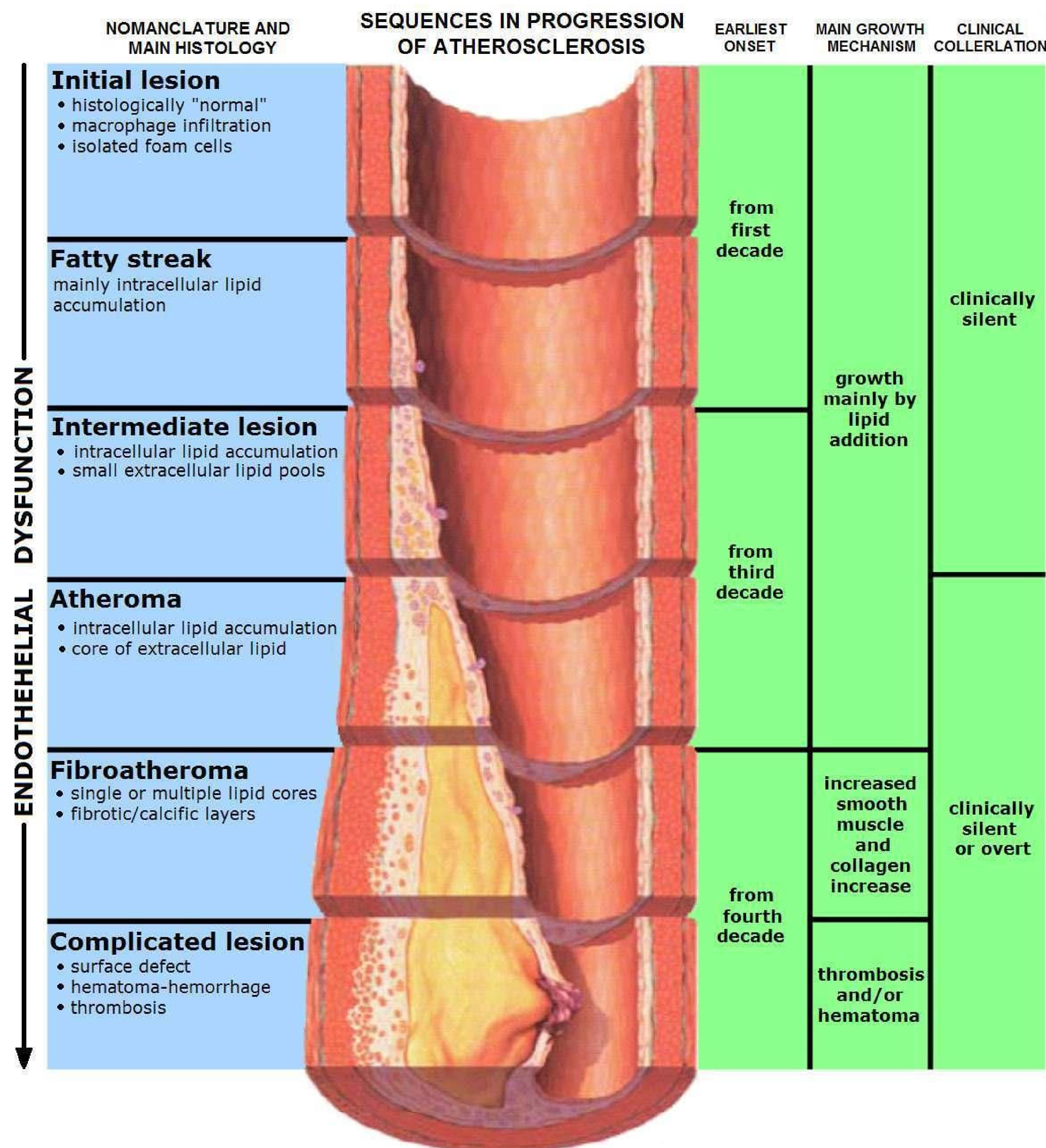


Figure 3: Le processus athéromateux

(http://en.wikipedia.org/wiki/File:Endo_dysfunction_Athero.PNG, adapté de ¹³⁾)

Ces cellules spumeuses devenant de plus en plus nombreuses, finissent par s'accumuler pour former les stries lipidiques (stade II). Les cellules spumeuses et les stries lipidiques peuvent apparaître dès la première décennie de vie. Les stries lipidiques peuvent régresser ou évoluer vers la formation de plaques d'athérome. Dans un premier temps, la mort des cellules spumeuses induit une accumulation de lipides au niveau extracellulaire (stade III). Le stade IV est caractérisé par l'agrégation des lipides intra et extracellulaires en un amas appelé cœur ou noyau, constituant l'athérome ou plaque simple. Au stade suivant, on observe l'apparition d'une chape fibreuse autour du noyau lipidique. Cette chape, produite par les cellules musculaires lisses est constituée de collagène, de mucopolysaccharides, d'élastine et de fibrine. C'est cette plaque d'athérome simple

qui correspond à la définition de l’OMS. A partir de l’âge de 40 ans environ, la plaque peut se compliquer selon 3 grands types de complications : la rupture de la chape fibreuse (stade VIa), l’hémorragie intra-plaque (VIb) et la thrombose (VIc). Enfin, à des âges plus avancés, les plaques peuvent évoluer vers la calcification (stade VII) ou la sclérose (stade VIII) qui constituent les formes terminales des plaques d’athérome. Ce processus d’athérogenèse est complexe et fait intervenir des phénomènes de dysfonction endothéliale, d’inflammation et d’oxydation qui sont similaires à ceux observés lors du vieillissement artériel ^{11;13}.

2.2.2. Artériosclérose

A l’inverse de l’athérosclérose, l’artériosclérose est le résultat de modifications non pas focales en certains points de l’arbre vasculaire, mais diffuses sur l’ensemble de la longueur du système artériel. Elle est définie par des altérations de la structure (épaississement de la paroi) et de la fonction (rigidité artérielle, dysfonction endothéliale) de la paroi artérielle. En effet, au cours du vieillissement, on observe des modifications structurales de l’intima (migration des cellules musculaires lisses de l’intima vers la média, remaniement de la matrice extracellulaire) et de la média (hypertrophie des cellules musculaires lisses, accumulation des collagènes, de la fibronectine, rupture des lames élastiques et formation de dépôts calciques) aboutissant à un épaississement de la paroi de l’artère. De ces altérations structurales résultent également une diminution de la compliance des parois artérielles (e.g. la rigidité artérielle) et des modifications de la fonction endothéliale. Même s’il existe de nombreux points communs entre athérosclérose et artériosclérose (inflammation, calcification, augmentation de l’épaisseur intima-média (EIM) liée au remodelage matriciel extracellulaire...), on peut distinguer une artériosclérose non athéromateuse dont les caractéristiques physiopathologiques sont différentes de l’athérosclérose proprement dite ¹¹.

Comme nous l’avons vu plus haut, les grosses artères élastiques participent à la bonne distribution du sang dans l’ensemble de l’organisme en amplifiant la pression de sortie du

ventricule. Le flux sanguin pulsatile est ensuite amorti par les vaisseaux de plus petit calibre pour devenir continu dans la microcirculation permettant ainsi l'oxygénation des tissus périphériques.

Lors d'une perte d'élasticité de la paroi artérielle, la vitesse de propagation de l'onde de pouls du cœur vers la périphérie s'accélère, de même que celle des ondes de réflexion (arbre artériel périphérique → cœur). Ainsi, le retour prématuré des ondes de réflexion dans l'aorte peut survenir à la fin de la systole, entraînant une augmentation de la pression systolique centrale. Par ailleurs, la paroi artérielle étant plus rigide, la pression régnant dans l'artère y diminue plus et plus rapidement. C'est pour ces raisons qu'au cours du vieillissement, on observe à la fois une augmentation de la pression artérielle systolique et une diminution de la pression artérielle diastolique (et donc une augmentation de la pression pulsée, définie par la différence entre les pressions artérielles systolique et diastolique)¹⁴. Ces troubles de l'amortissement par rigidification de la paroi artérielle vont avoir à la fois un retentissement en amont sur le muscle cardiaque (augmentation de la post-charge, hypertrophie ventriculaire gauche...) mais également en aval avec la transmission du flux pulsatile vers la microcirculation avec des conséquences non négligeables sur les organes cibles (cerveau, reins...) (figure 4)^{15;16}.

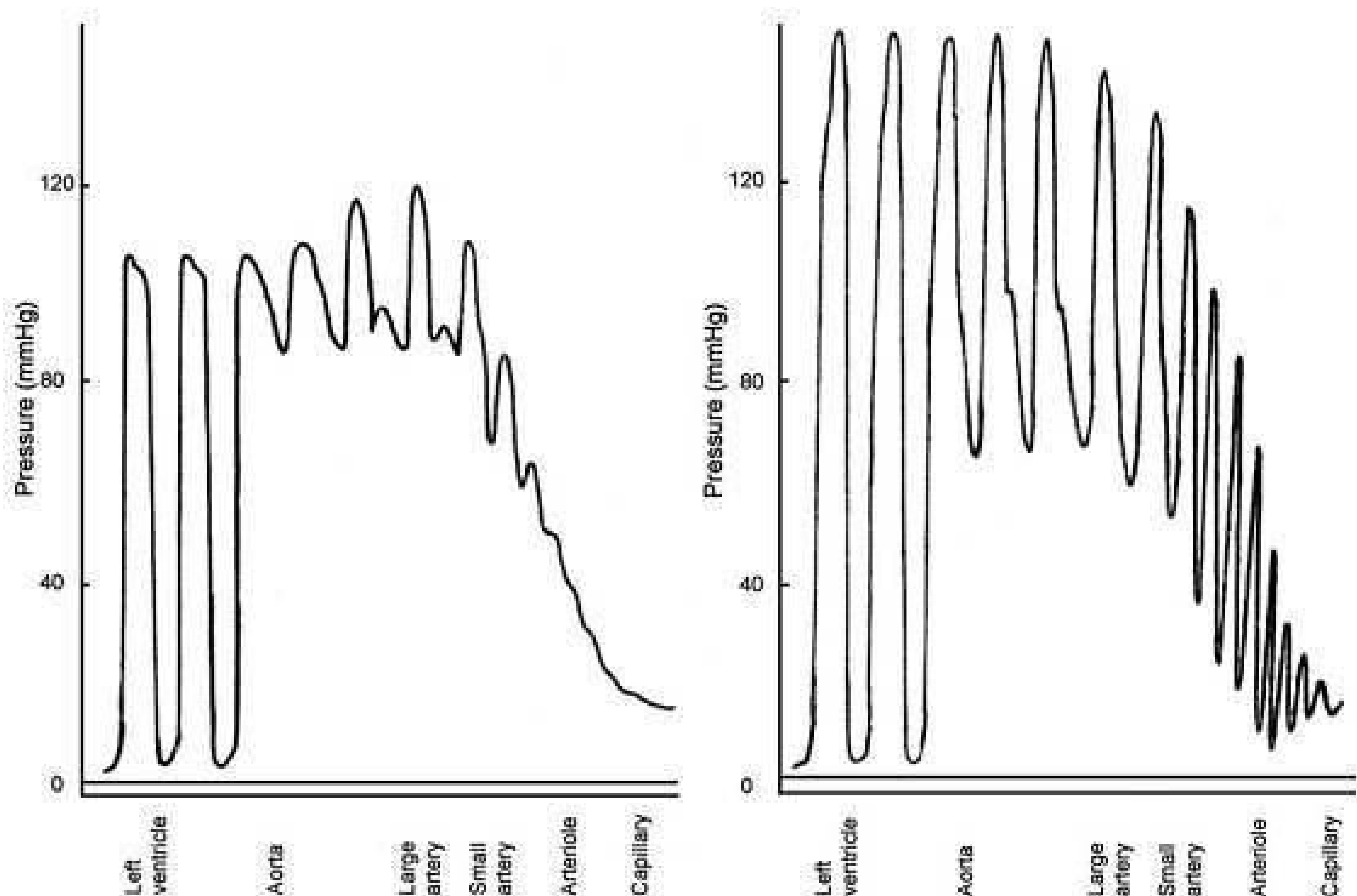


Figure 4: Transformation du flux sanguin (pulsatile → continu) le long de l'arbre artériel chez le sujet jeune (à gauche) et chez le sujet âgé (à droite). Chez le sujet âgé, l'onde de pouls n'est plus absorbée du fait de la rigidité des artères de gros calibre et le flux pulsatile est transmis dans la microcirculation ¹⁵

Le vieillissement artériel s'accompagne également d'une dysfonction endothéliale qui regroupe l'ensemble des anomalies touchant les différentes fonctions physiologiques de l'endothélium. Néanmoins, dans la littérature, le terme « dysfonction endothéliale » désigne le plus souvent l'altération des fonctions vasomotrices de l'endothélium. Plusieurs mécanismes entrent en jeu, notamment sous l'effet du stress oxydant : rupture de l'équilibre entre les facteurs vasodilatateurs (le principal facteur vasodilatateur synthétisé par l'endothélium est le monoxyde d'azote (NO)) et vasoconstricteurs au profit de ces derniers, anomalie de nombre ou d'affinité de leurs récepteurs sur les cellules endothéliales, altération de la réponse des cellules musculaires lisses aux substances vasodilatatrices dérivées de l'endothélium, anomalie de production et/ou de biodisponibilité des substances vasodilatatrices synthétisées par l'endothélium

¹⁷⁻²⁰. La dysfonction endothéliale est entre autres évaluée à partir de l'amplitude de la vasodilatation de l'artère humérale, mesurée par échographie, lors d'une hyperhémie réactive à une ischémie distale créée au moyen d'un brassard gonflable. Une faible vasodilatation est le témoin d'une dysfonction endothéliale ¹⁹.

Ces 3 « phénotypes » de l'artériosclérose (l'hypertrophie et la rigidité de la paroi artérielle et la dysfonction endothéliale) sont influencés par des mécanismes cellulaires et moléculaires communs, et ont tous 3 été associés à une augmentation du risque cardiovasculaire en population générale et plus récemment au déclin cognitif ^{21-29 23;25;28 30;31}. Toutefois, dans le présent travail, nous nous intéresserons uniquement aux aspects « géométriques » de l'artériosclérose, à savoir l'hypertrophie de la paroi artérielle, représentée par l'épaisseur intima-média carotidienne.

2.2.3. Liens entre hypertrophie artérielle et athérosclérose

Si la plupart des facteurs impliqués dans le vieillissement artériel, le sont également dans le processus athérosclérotique, nous avons vu qu'il s'agissait de 2 phénomènes distincts sur le plan physiopathologique. En particulier, l'hypertrophie artérielle peut exister en l'absence d'athérosclérose ^{11;32-36}. Cette distinction est retrouvée également sur le plan étiologique.

L'épaisseur intima-média (EIM) et les plaques ne sont pas associées de la même manière aux facteurs de risque vasculaire (FDR CV). L'EIM est plutôt liée à l'âge et à l'hypertension artérielle (HTA) alors que les plaques d'athérome sont associées à la consommation de tabac, au diabète, au niveau de cholestérol sérique et à des marqueurs de stress oxydatif et d'inflammation ³⁷⁻⁴⁰. De même, les études comparant l'athérosclérose carotidienne à l'atteinte coronaire (mesurée par coronarographie, échographie intravasculaire ou score calcique coronaire) suggèrent que les lésions coronaires sont plus volontiers associées aux lésions carotidiennes athéromateuses (EIM maximale mesurée au niveau du bulbe ou encore les plaques d'athérome) qu'à l'épaississement diffus de la paroi carotidienne ⁴¹⁻⁴³.

Toutefois, dans la littérature, il existe fréquemment une confusion de ces 2 entités, l'épaississement de la paroi artérielle étant encore à l'heure actuelle considéré comme un marqueur d'athérosclérose « précoce » ou « subclinique » dans les études épidémiologiques ou de recherche clinique. Cette confusion est notamment illustrée par la très grande disparité des protocoles de mesures d'échographie carotidienne (définition des segments mesurés, inclusion de plaques d'athérome dans la mesure de l'EIM) ainsi que des variables utilisées dans ces études (EIM maximale/moyenne sur un ou plusieurs sites, mesure d'EIM incluant les plaques ou non...) ^{36;44} (figure 5).

Dans le cadre de ce travail, nous avons porté une attention particulière à distinguer la part respective de l'EIM et celle des plaques carotidiennes dans leur association avec les « événements » étudiés, qu'ils soient cliniques comme les événements coronaires ou la démence, ou génétique comme le polymorphisme du locus 9p21.

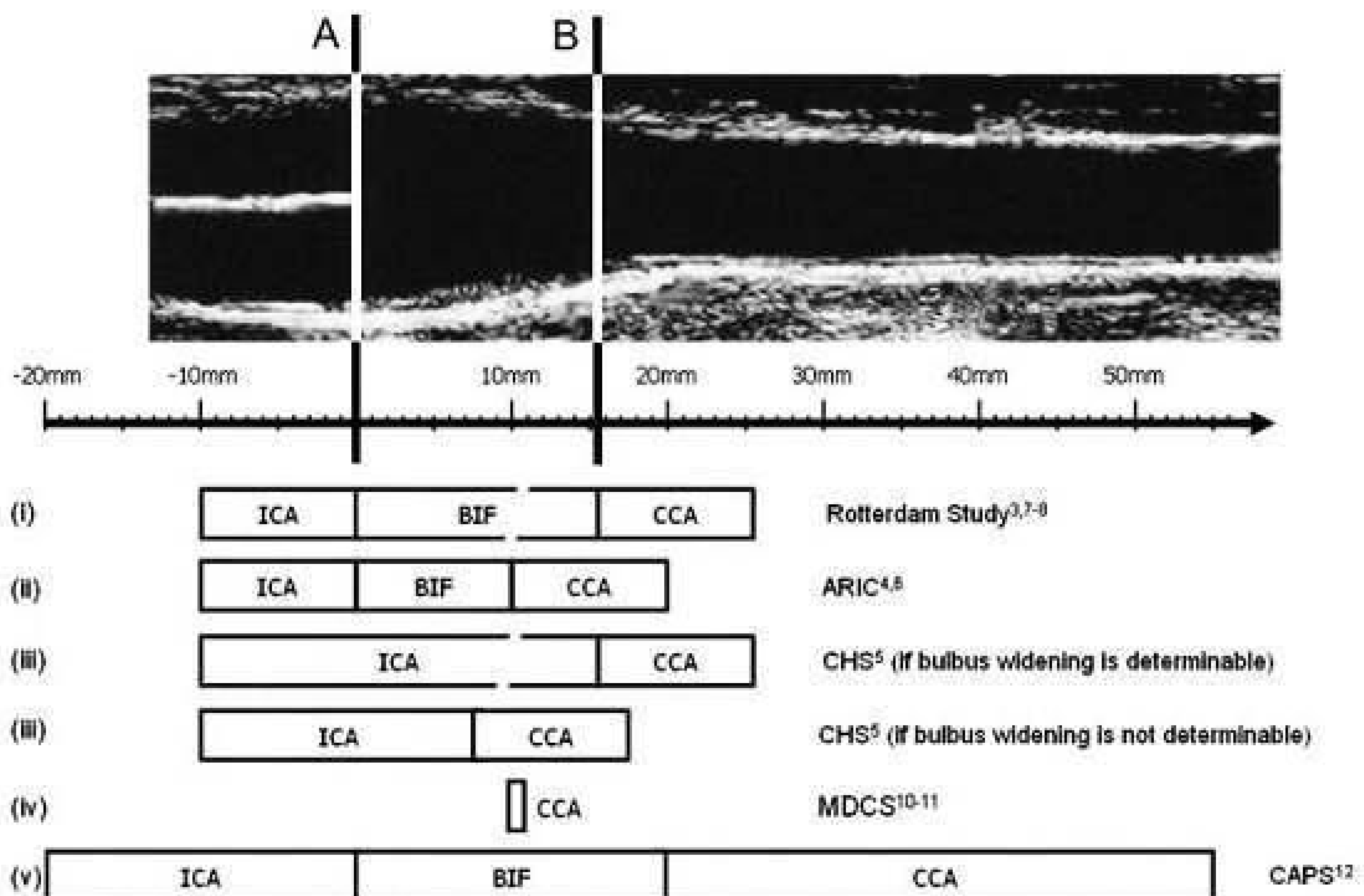


Figure 5 : Illustration des définitions des différents segments carotidiens selon les études ⁴⁴. ICA : artère carotide interne ; BIF : bifurcation ; CCA : artère carotide commune.

Rotterdam Study : cohorte de 10 000 sujets néerlandais âgés de 55 et plus et suivis depuis 1990. ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) : cohorte de 15 000 sujets d'âge moyen (45-64 ans) suivis depuis 1987 aux USA. CHS (Cardiovascular Health Study) : cohorte de 5 000 sujets âgés de 65 et plus, suivis depuis 1990 aux USA. MDCS (Malmö Diet and Cancer Study) : cohorte de 28 000 sujets âgés de 45-70 ans suivis depuis le début des années 1990 en Suède. CAPS (Carotid Atherosclerosis Progression Study) : Cohorte de 7 000 sujets âgés de 19-87 ans (moy. = 50 ans) suivi depuis le début des années 2000 en Allemagne.

3. L'échographie carotidienne : un outil non invasif pour évaluer l'athéroclérose et l'hypertrophie artérielle infracliniques

La possibilité de détecter précocement les sujets à haut risque de maladies cardiovasculaires, i.e. avant même l'apparition des manifestations cliniques, représente depuis toujours un enjeu majeur.

La signification pronostique et prédictive de l'EIM et/ou de la présence de plaques carotidiennes

reste à ce jour mal connue. Par rapport au score calcique coronaire, l'index de pression systolique ou encore la mesure de la vélocité de propagation de l'onde de pouls⁴⁵, l'échographie carotidienne présente les avantages de sa simplicité, fiabilité, reproductibilité, de son faible coût et faible risque (absence d'irradiation). En pratique, elle permet d'obtenir une image de l'artère carotide commune, de la bifurcation ou bulbe et de l'origine de l'artère carotide interne (figures 6 et 7).

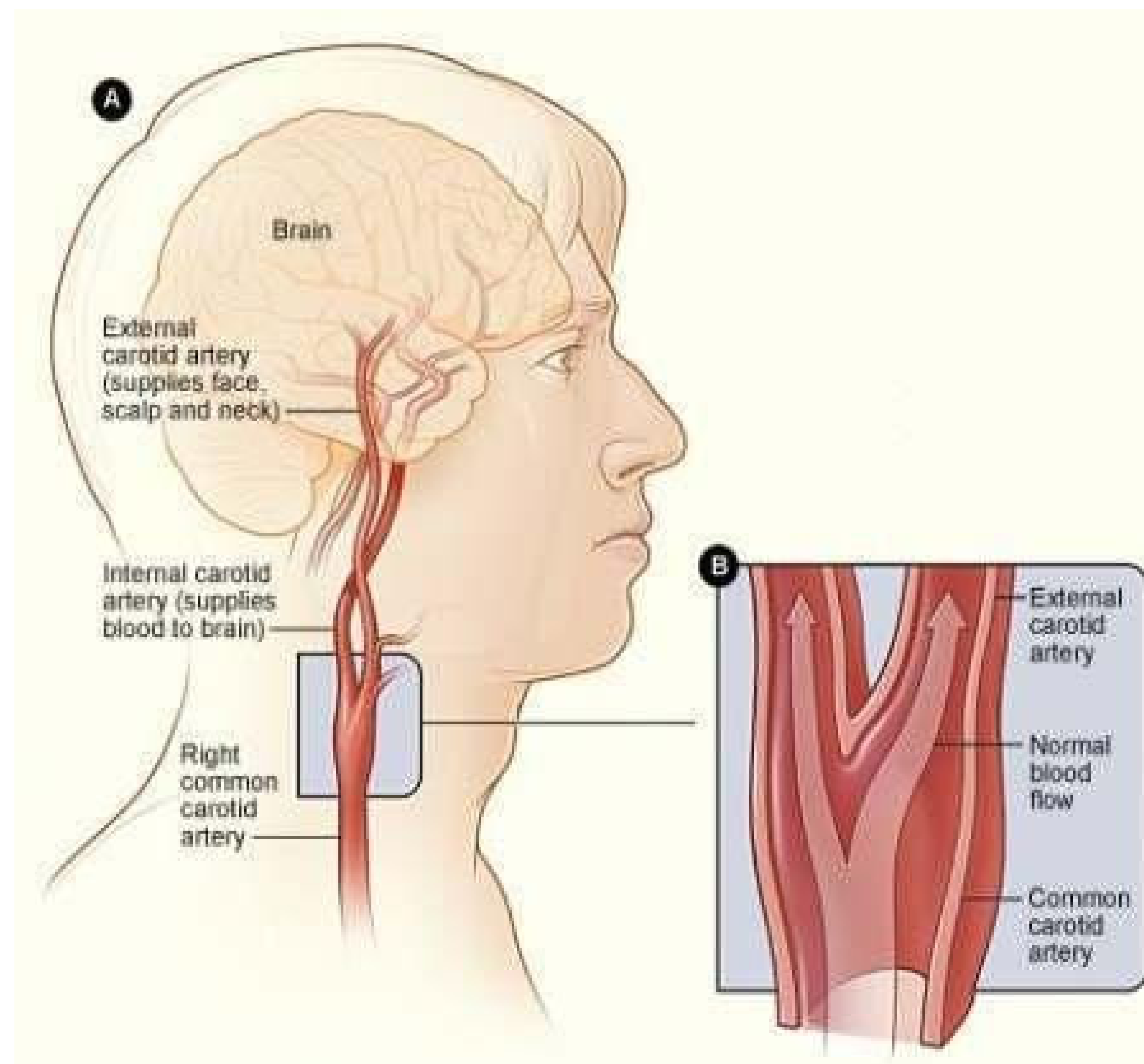


Figure 6: Anatomie des artères carotides.

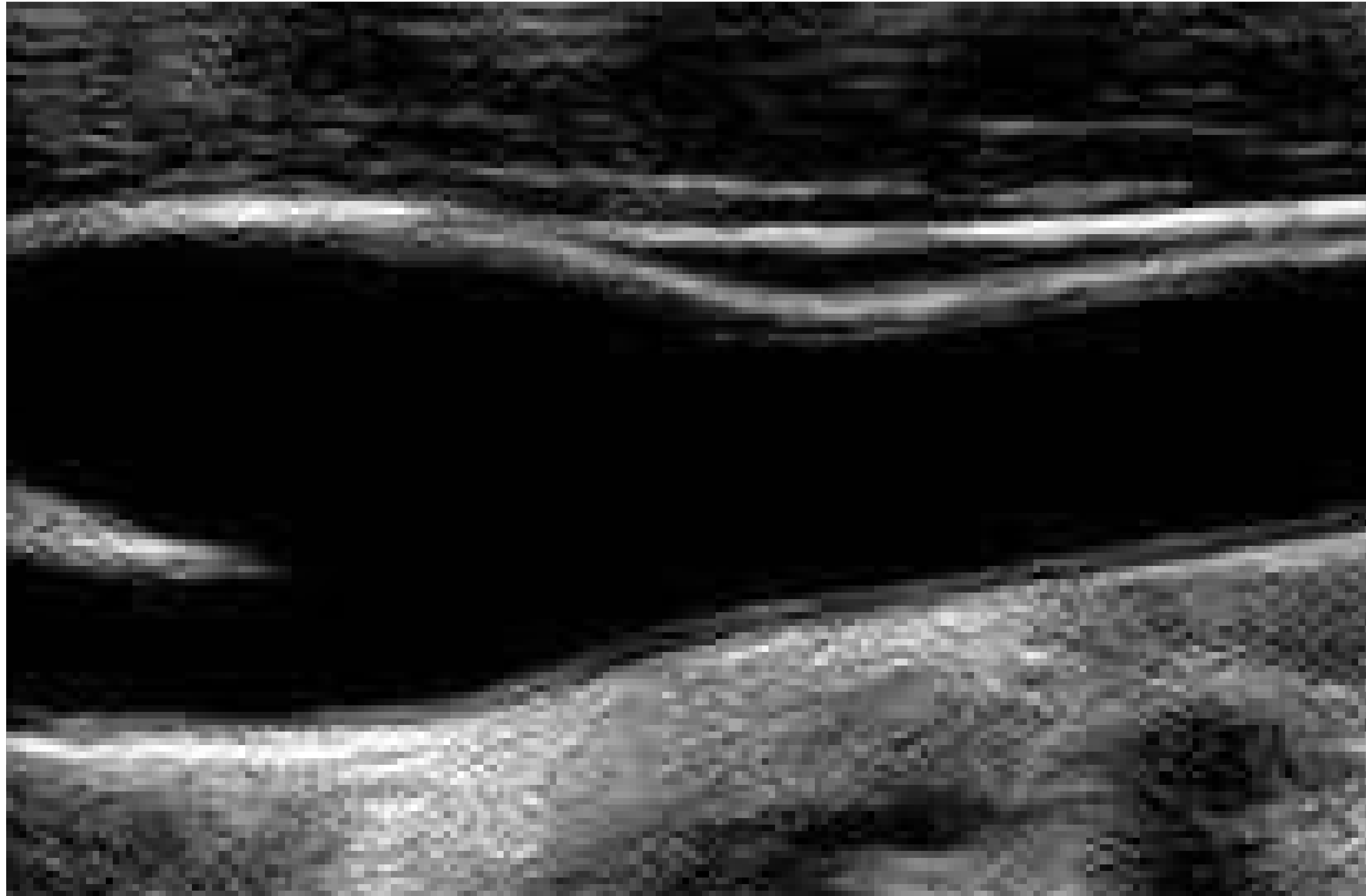


Figure 7: Image de la bifurcation carotidienne par ultrasons.

A partir de ces images, il est possible de détecter la présence de plaques d'athérome, de les caractériser (volume, aire, échogénicité) (figure 8) et de mesurer l'EIM (figure 9).



Figure 8: Plaque carotidienne vue à l'échographie.

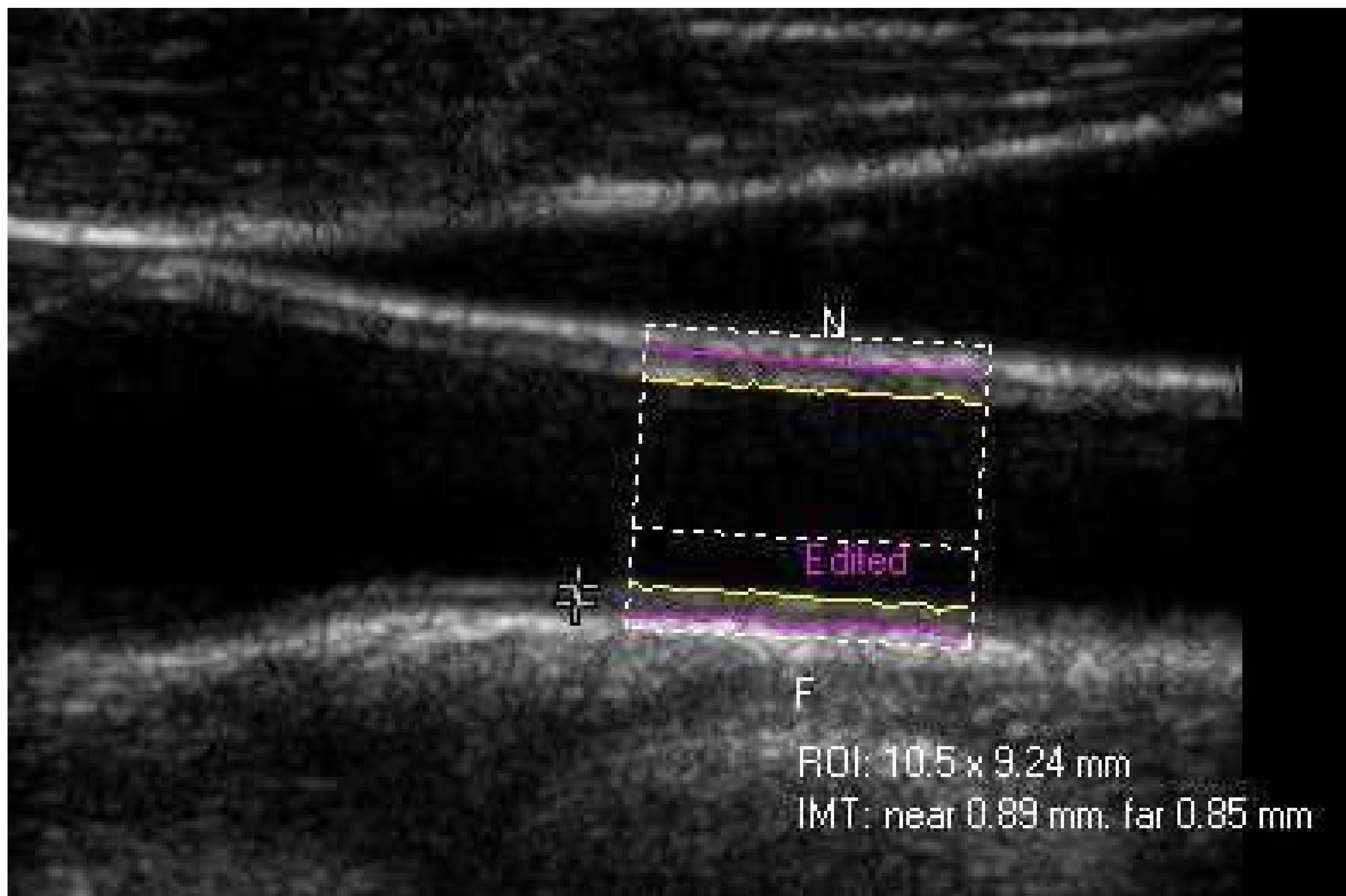
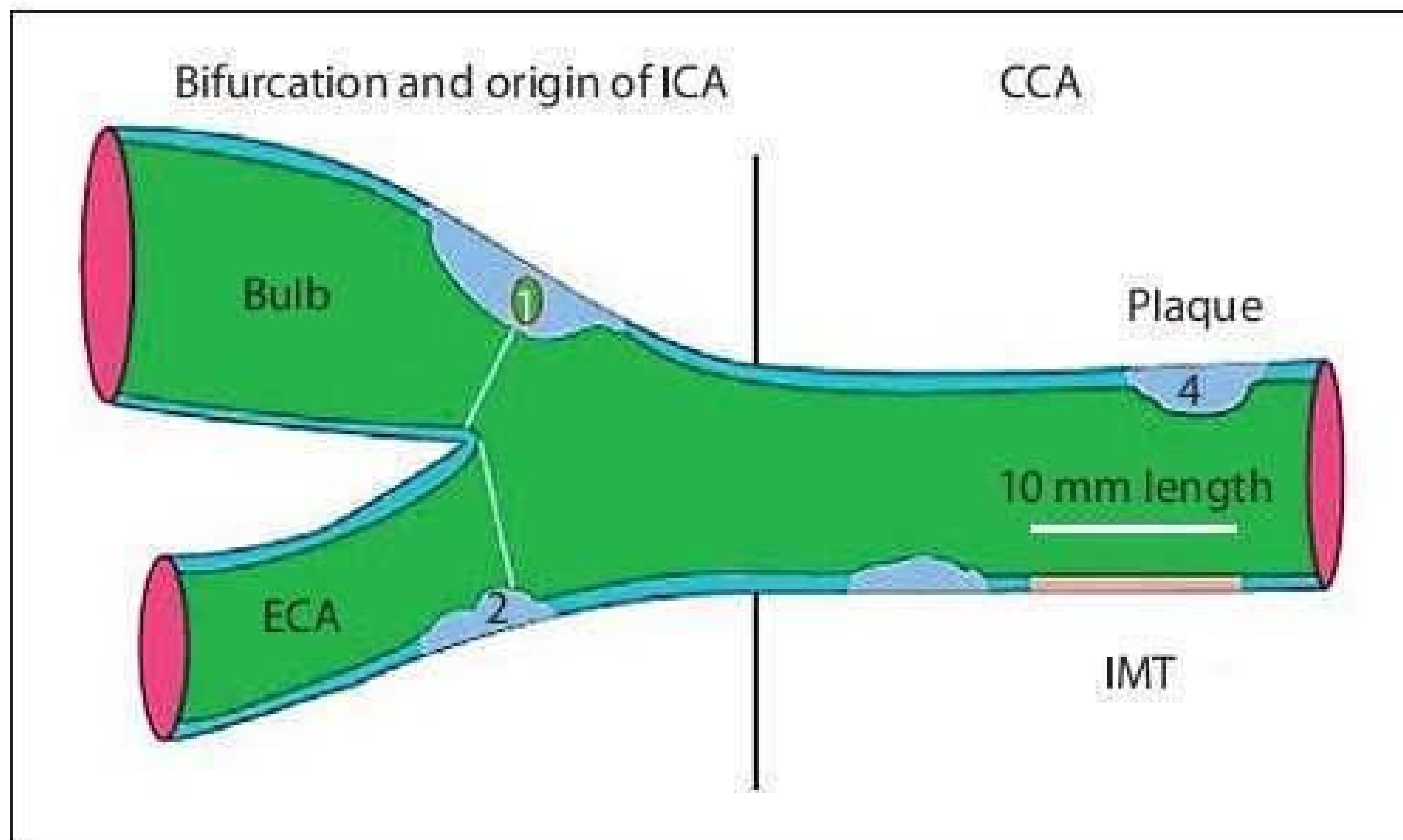


Figure 9: Mesure échographique de l'EIM carotidienne.

L'EIM peut être mesurée sur les parois proximale et distale des différents sites carotidiens : l'artère carotide commune, la bifurcation et l'artère carotide interne. Elle est définie comme la distance entre l'interface lumière artérielle-intima et l'interface média-adventice. Elle est idéalement mesurée longitudinalement au niveau d'un segment de 10 mm de la paroi distale de l'artère carotide commune, dépourvu de toute plaque d'athérome (figure 10) ³⁶.

Histologiquement et comme son nom l'indique, l'EIM correspond à la distance entre l'adventice et la lumière artérielle. Il n'est pas possible à l'échographie de distinguer l'intima de la média ⁴⁶.

L'EIM aux différents segments carotidiens n'a pas la même signification. Au sein de l'artère carotide commune, le flux sanguin est laminaire et exerce peu de contraintes mécaniques sur la paroi. La formation de plaques d'athérome y est donc moins fréquente et plus tardive.



Drawn representation of carotid tree, with plaque and IMT measurement according to Mannheim consensus: (1) thickness >1.5 mm; (2) lumen encroaching >0.5 mm; (3, 4) $>50\%$ of the surrounding IMT value.

Figure 10: Définition des plaques et de l'EIM (IMT) selon le consensus de Mannheim ³⁶. CCA = Artère carotide commune ; ICA = Artère carotide interne ; ECA = Artère carotide externe.

L'épaississement de la paroi y est donc plus volontiers diffus et représentatif du vieillissement artériel. A l'inverse, au niveau de la bifurcation et l'artère carotide interne, la paroi subit beaucoup plus de contraintes mécaniques en raison des turbulences du flux sanguin. Ces 2 sites artériels sont donc le siège privilégié de la formation de plaques d'athérome et l'épaississement de la paroi est ici plus en lien avec le processus athérosclérotique.

Cette localisation différentielle des lésions d'athérome au sein de l'arbre carotidien a été démontrée au niveau histopathologique. Dans une série autopsique menée chez 961 sujets âgés de 25-69 ans, il apparaît très clairement que les plaques d'athérome sont préférentiellement localisées au niveau du bulbe et de l'artère carotide interne (figure 11) ⁴⁷.

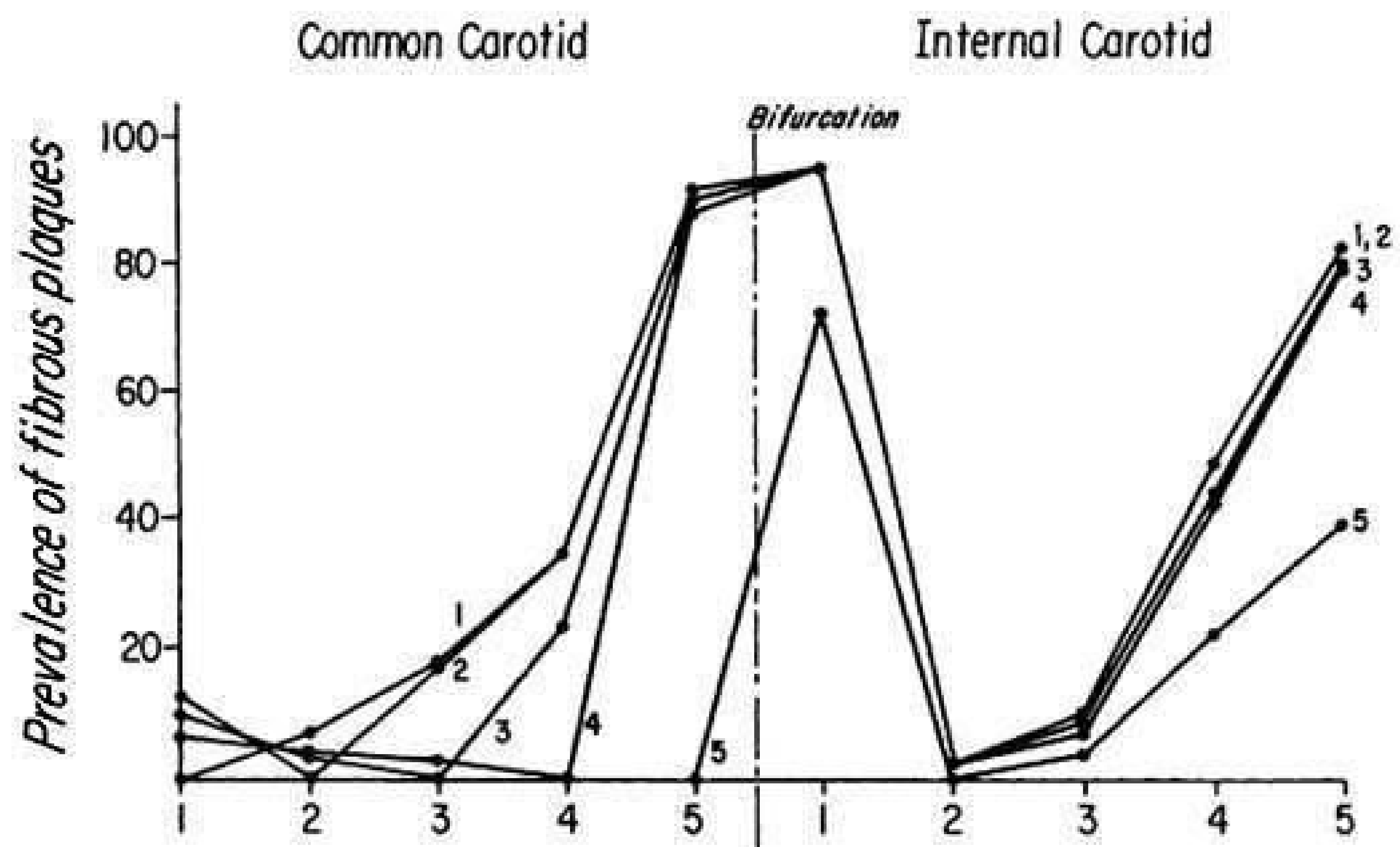


Figure 11: Prévalence des plaques d'athérome selon le segment carotidien ⁴⁷

Ainsi, en échographie carotidienne, l'EIM mesurée au niveau de l'ACC à un endroit dépourvu de plaque constitue une mesure du vieillissement artériel alors qu'il est beaucoup plus difficile de faire la part des choses entre hypertrophie artérielle et athérosclérose lorsque l'EIM est mesurée au niveau du bulbe ou de l'artère carotide interne (ACI) ³⁶.

Les plaques d'athérome forment des structures focales débordant dans la lumière artérielle. Elles sont définies par un débord de plus de 0.5 mm ou 50% de l'EIM environnante, ou bien par une EIM > 1.5 mm (figures 8 et 10). Elles doivent être recherchées au niveau des parois proximale et distale des 3 sites carotidiens par des coupes longitudinales et transversales ³⁶.

4. Athérosclérose et maladies coronaires

Même si l'athérosclérose est une maladie diffuse de l'arbre artériel, les artères coronaires en sont la cible privilégiée ¹³.

4.1. La maladie coronaire : une pathologie liée à l'âge

Si au niveau mondial, les cardiopathies ischémiques représentent la principale cause de décès (15,6%) dans les pays à revenu élevé ⁴⁸, la situation est légèrement différente en France puisque les maladies cardiovasculaires représentent la 2^{ème} cause de décès après les cancers, jusqu'à l'âge de 85 ans ⁴⁹ (figure 12).

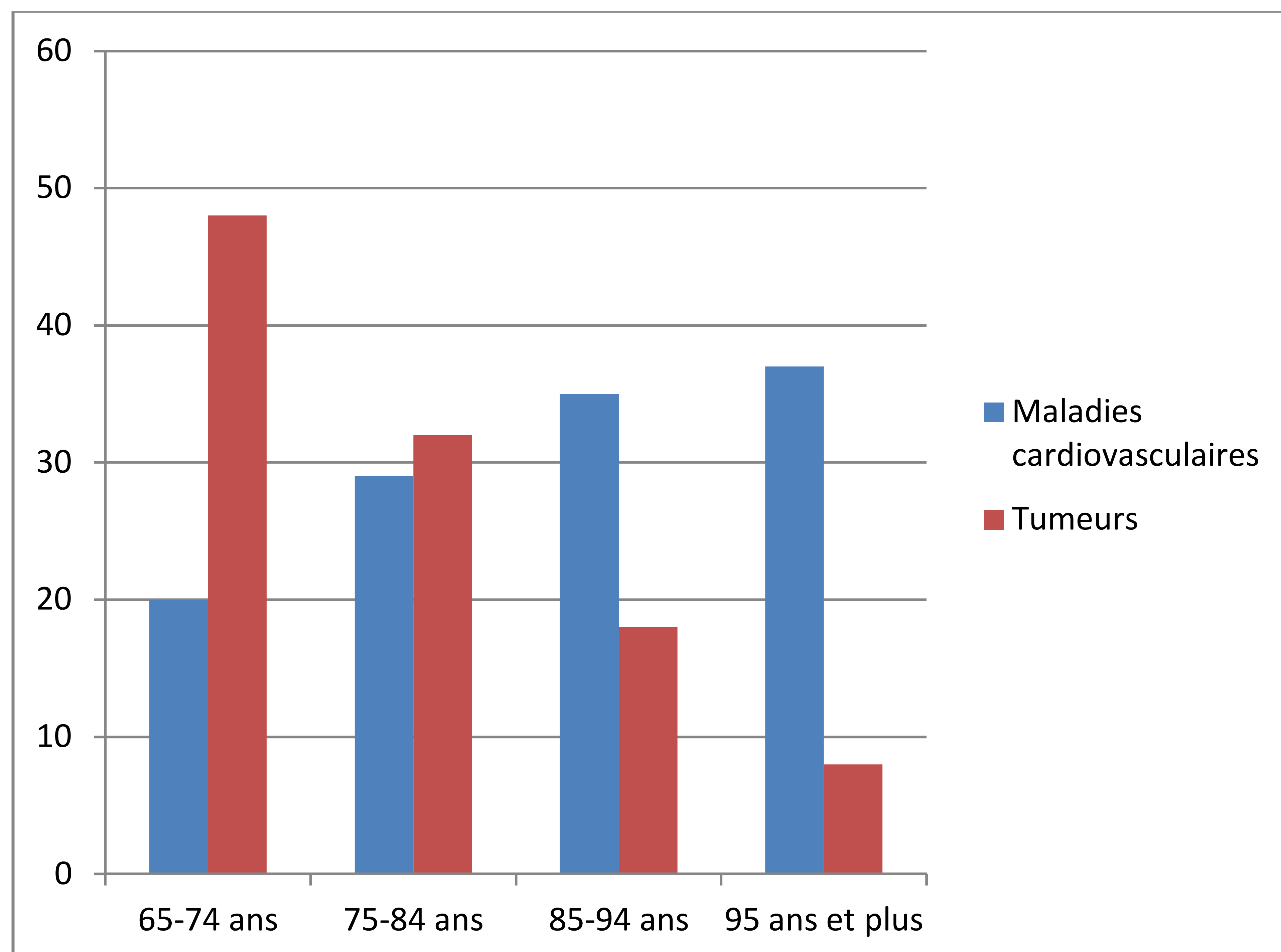


Figure 12: Principales causes de décès (%) des personnes âgées en France en 2009. Seules les maladies cardiovasculaires et les tumeurs sont représentées ⁴⁹

La prévalence et l'incidence de la maladie coronaire augmentent considérablement avec l'âge. Ainsi, selon les données des enquêtes NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) menées aux Etats-Unis sur échantillons représentatifs, la prévalence des coronaropathies est multipliée par 6 chez les hommes et par 3,5 chez les femmes entre les classes d'âge 40-59 ans et \geq 80 ans. Après 80 ans, plus d'un tiers des hommes et 20% des femmes souffrent d'une pathologie coronaire (figure 13).

Il en va de même pour l'incidence puisque entre 45-54 ans et 65-74 ans, l'incidence des infarctus du myocarde est multipliée par 3 chez les hommes et par 5 chez les femmes ⁵⁰ (figure 14).

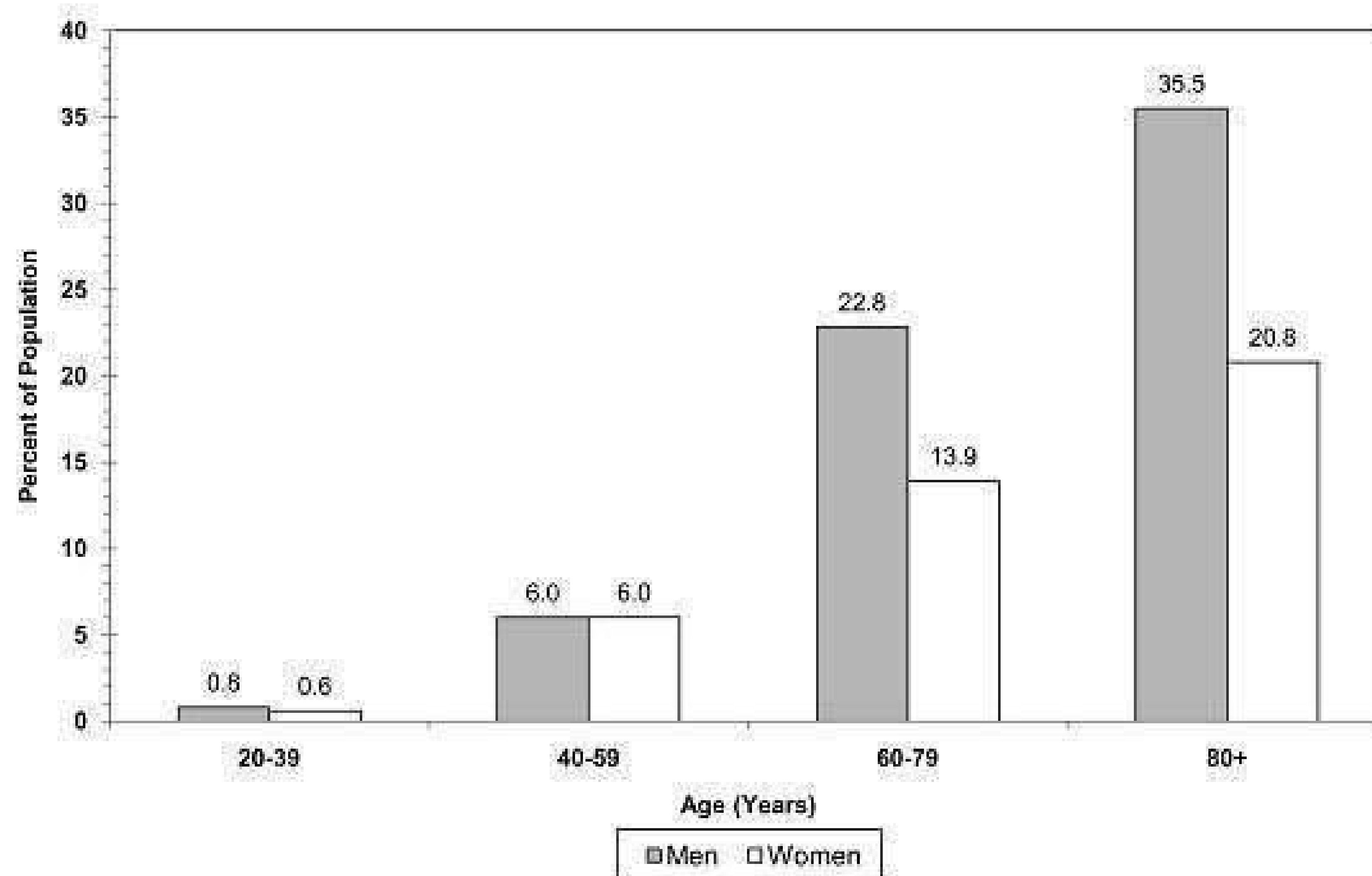


Figure 13: Prévalence des cardiopathies ischémiques par âge et par sexe. Enquêtes NHANES (USA; n = 20 000) 2005-2008 ⁵⁰

En France, le nombre annuel moyen d'hospitalisation pour un syndrome coronaire aigu (infarctus et angor instable) serait d'environ 100 000 ⁵¹. Par ailleurs, l'augmentation de l'incidence des cardiopathies ischémiques avec l'âge est également observée en France ⁵².

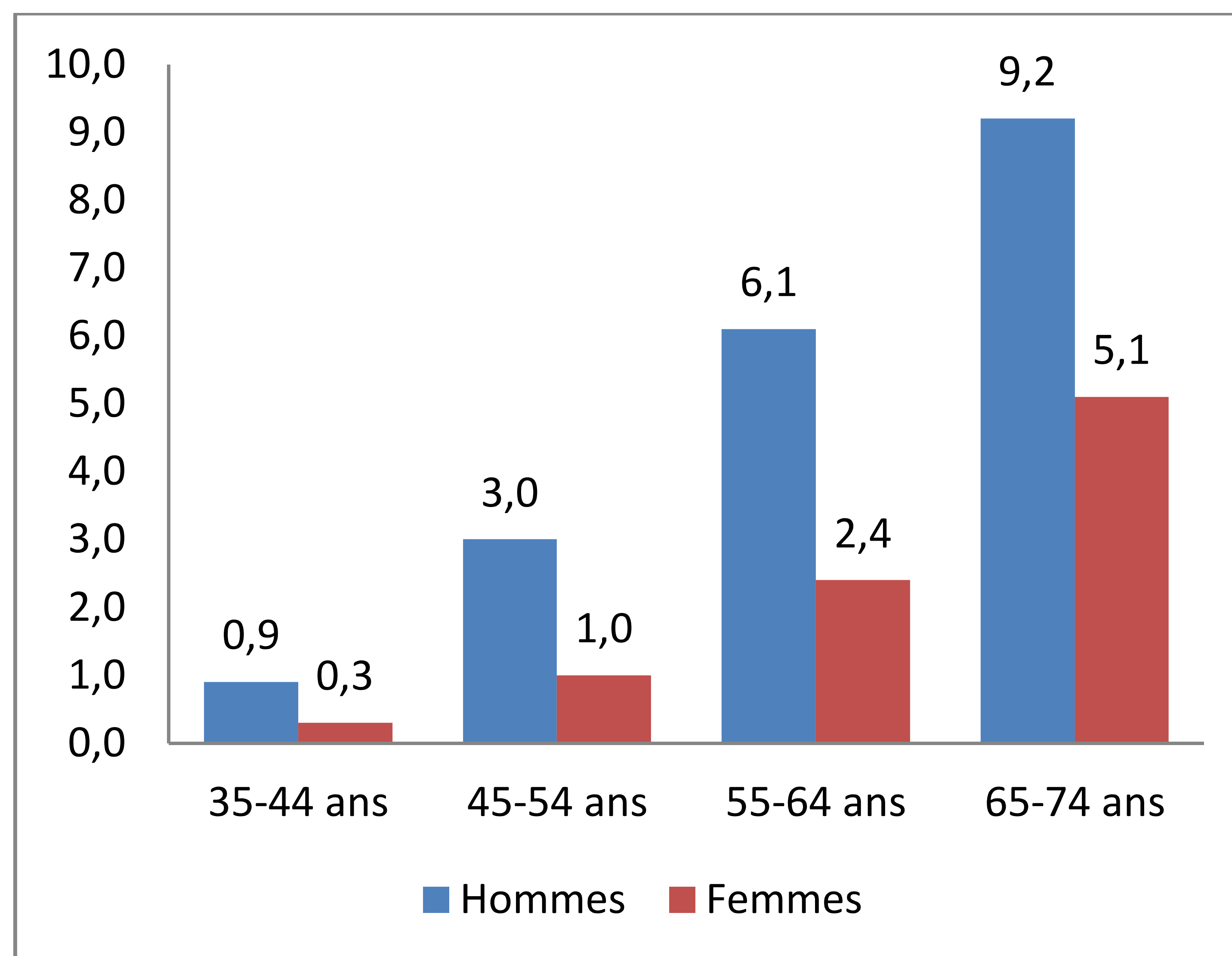


Figure 14: Taux d'incidence d'infarctus du myocarde (Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Surveillance, 1987-2004, USA). Adapté de ⁵⁰

4.2. Athérosclérose et maladie coronaire chez le sujet âgé : synthèse des données épidémiologiques

4.2.1. EIM, plaques et survenue d'évènements coronaires

L'association entre athérosclérose carotidienne et évènements coronaires a fait l'objet de nombreuses études ces 15 dernières années (tableau annexe I). Le phénotype étudié était le plus souvent l'EIM. Dans la plupart des études portant sur le lien entre EIM et évènements coronaires, il existait une grande diversité dans les protocoles de mesures et l'EIM n'était quasiment jamais réellement distingué des plaques d'athérome. Ceci a été souligné dans une récente méta-analyse portant sur l'intérêt respectif des plaques et de l'EIM dans la prédiction du risque coronaire. Sur les 38 articles analysés (11 études en population générale et 27 études de suivi de patients coronariens), 77% n'étaient pas explicites sur l'inclusion des plaques ou non dans la mesure de l'EIM, 63% ont utilisé l'EIM maximale carotidienne, 42% ont mesurés l'EIM au niveau de la CCA uniquement alors que 57% l'ont également mesuré au niveau des autres segments (bulbe, ACI) ⁵³. Les 2 grandes cohortes concernant plus particulièrement le sujet âgé (≥ 65 ans) : La Rotterdam Study (Pays-bas) et

la Cardiovascular Health Study (CHS, USA) ont montré un risque accru d'évènements coronaires chez les sujets ayant une EIM augmentée et chez ceux ayant des plaques carotidiennes^{54;55 56 57;58}. Toutefois, la plupart des mesures d'EIM utilisées dans ces études incluaient des plaques carotidiennes.

Il en était de même dans la majorité des cohortes de sujets plus jeunes⁵⁹⁻⁶⁷ dont les résultats étaient similaires à ceux de la Rotterdam Study et de la CHS. La Tromsø Study est la seule à avoir clairement distingué l'EIM au niveau de l'ACC et les plaques d'athérome. Après ajustement sur les FDR CV, seules les plaques (aire totale) étaient associées à la survenue d'évènements coronaires⁶⁸.

4.2.2. Progression de l'athérosclérose carotidienne et évènements cardiovasculaires incidents

Son association avec les évènements cardiovasculaires, son innocuité et sa facilité de mesure ont fait de l'EIM un biomarqueur potentiellement intéressant comme cible thérapeutique chez les sujets à haut risque cardiovasculaire. Ainsi, l'évolution de l'EIM au cours du temps - typiquement calculée linéairement à partir de ≥ 2 échographies carotidiennes à 2-4 ans d'intervalle – a été employée comme critère de substitution aux évènements cardiovasculaires dans plusieurs essais d'intervention portant sur différentes classes thérapeutiques telles les hypolipémiants, les antihypertenseurs ou les antidiabétiques oraux^{69;70}. Un bon critère de substitution doit réunir plusieurs conditions. Outre son accessibilité et son innocuité, il doit être associé au critère clinique et le bénéfice clinique du traitement doit pouvoir être estimé par l'effet de ce traitement sur le critère de substitution^{71;72}. A l'heure actuelle, ces conditions ne sont pas vérifiées concernant l'EIM. En effet, dans une récente méta-analyse sur données publiées incluant 41 essais d'intervention (18 307 sujets) portant sur différents traitements (statines, antihypertenseurs, antidiabétiques oraux, antioxydants), l'effet des principes actifs sur la diminution des évènements cardiovasculaires n'était pas expliqué par la régression de l'EIM⁷⁰. De même, nous avons participé

à une méta analyse sur données individuelles ne retrouvant pas d'association entre la progression de l'EIM et la survenue d'évènements cardiovasculaires en population générale ⁷³.

4.2.3. Athérosclérose carotidienne et prédiction individuelle du risque coronaire

La possibilité d'estimer le risque cardiovasculaire au niveau individuel connaît un essor important depuis une dizaine d'années. Cette estimation repose classiquement sur la prise en compte des facteurs de risque établis permettant d'identifier les sujets dits à haut risque chez qui une prévention primaire plus intensive est proposée incluant la prise d'un hypolipémiant. Les 2 scores les plus utilisés sont le score de Framingham qui détermine le risque cardiovasculaire global à 10 ans d'un individu à partir de son âge, son sexe, son niveau de cholestérol sérique, sa pression artérielle, la présence d'un diabète et le tabagisme ⁷⁴ et le modèle européen SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) qui indique le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans chez les individus âgés de 40 à 65 ans en prenant en compte l'âge, le sexe, le cholestérol total, le tabagisme et la pression artérielle systolique ⁷⁵.

En pratique, ces modèles sont efficaces pour détecter les sujets à haut risque cardiovasculaire qui représentent moins de 10% de la population alors que 90% des évènements cardiovasculaires surviennent chez des sujets à risque faible/intermédiaire souvent non traités de manière adéquate. Ces dernières années, la valeur ajoutée de nombreux biomarqueurs circulants pour la prédiction du risque coronaire a été évaluée et il semble qu'une approche combinée de plusieurs biomarqueurs témoignant de voies physiopathologiques complémentaires, tels les marqueurs de l'inflammation, de la coagulation ou encore du stress oxydatif, soit prometteuse ⁷⁶.

Les travaux concernant les biomarqueurs d'imagerie sont beaucoup moins nombreux. Les études concernant l'échographie carotidienne montrent des améliorations des capacités de discrimination modérées cependant ^{58;66;67;77-80} (tableau annexe II). Ces études ont principalement

utilisé l'aire sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) comme marqueur de discrimination, mal adaptée aux données censurées. Très peu ont utilisé des méthodes de reclassification récemment développées, plus sensibles et qui ont l'avantage de donner une perspective plus clinique des résultats. Par ailleurs, aucune de ces études ne permet de différencier l'intérêt de l'un des phénotypes carotidiens par rapport à l'autre à la fois en raison du paramètre carotidien évalué (EIM \pm plaques) et probablement aussi à cause du manque de sensibilité des méthodes statistiques utilisées (Aire sous la courbe ROC ou Area Under the roc Curve = AUC). Toutefois, une méta-analyse récemment publiée a suggéré que les plaques carotidiennes étaient plus pertinentes pour la prédiction des événements coronaires que l'EIM (AUC (IC95%) = 0,64 (0,61-0,67) vs. 0,61 (0,59-0,64) ; OR relatif pour le diagnostic d'évènement coronaire = 1,35 ; IC95% = 1,10-1,82 ; p = 0,04)⁵³.

4.2.4. Athérosclérose carotidienne et variants génétiques de la maladie coronaire

Un polymorphisme génétique est défini par l'existence de plusieurs formes ou allèles d'un gène ou d'un locus chromosomique donné, au sein d'une même espèce. Il existe plusieurs types de polymorphismes génétiques. Parmi ceux-ci, les polymorphismes nucléotidiques ou SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) sont des variations ponctuelles d'un seul nucléotide (figure 15). Les SNPs sont la variation génétique la plus fréquente (environ 10 millions, soit 1 toutes les 1 000 paires de bases) et sont répartis sur l'ensemble du génome humain. Du fait de leurs propriétés, ils permettent de dresser des cartes génétiques très denses et représentent l'actuel marqueur génétique de prédilection. Chaque SNP est désigné par les lettres 'rs' (Reference SNP), suivies d'un numéro. Un locus chromosomique contient en général plusieurs SNPs plus ou moins proches les uns des autres. Lorsque le génotype d'un SNP n'est pas statistiquement indépendant du génotype d'un autre SNP (i.e. les 2 SNPs sont liés), on parle alors de déséquilibre de liaison.

Depuis l'avènement des études d'association en génome entier (ou Genome Wide Association studies – GWAs), plusieurs polymorphismes nucléotidiques au locus 9p21 (région 21 du bras court du chromosome 9) ont été associés à la maladie coronaire⁸¹⁻⁸⁴.

Bien que ces polymorphismes nucléotidiques soient statistiquement associés de manière très robuste à la maladie coronaire, les voies physiopathologiques sous-jacentes restent à l'heure actuelle mal connues. Les travaux issus des sciences fondamentales suggèrent un rôle du locus 9p21 dans le processus athéromateux⁸⁵. Vérifier le lien entre ces polymorphismes et l'athérosclérose au niveau populationnel permettrait d'apporter des éléments de réponse sur les voies physiopathologiques mises en jeu « in vivo ». La structure de la paroi artérielle constitue l'un des outils potentiels pour analyser cette relation.

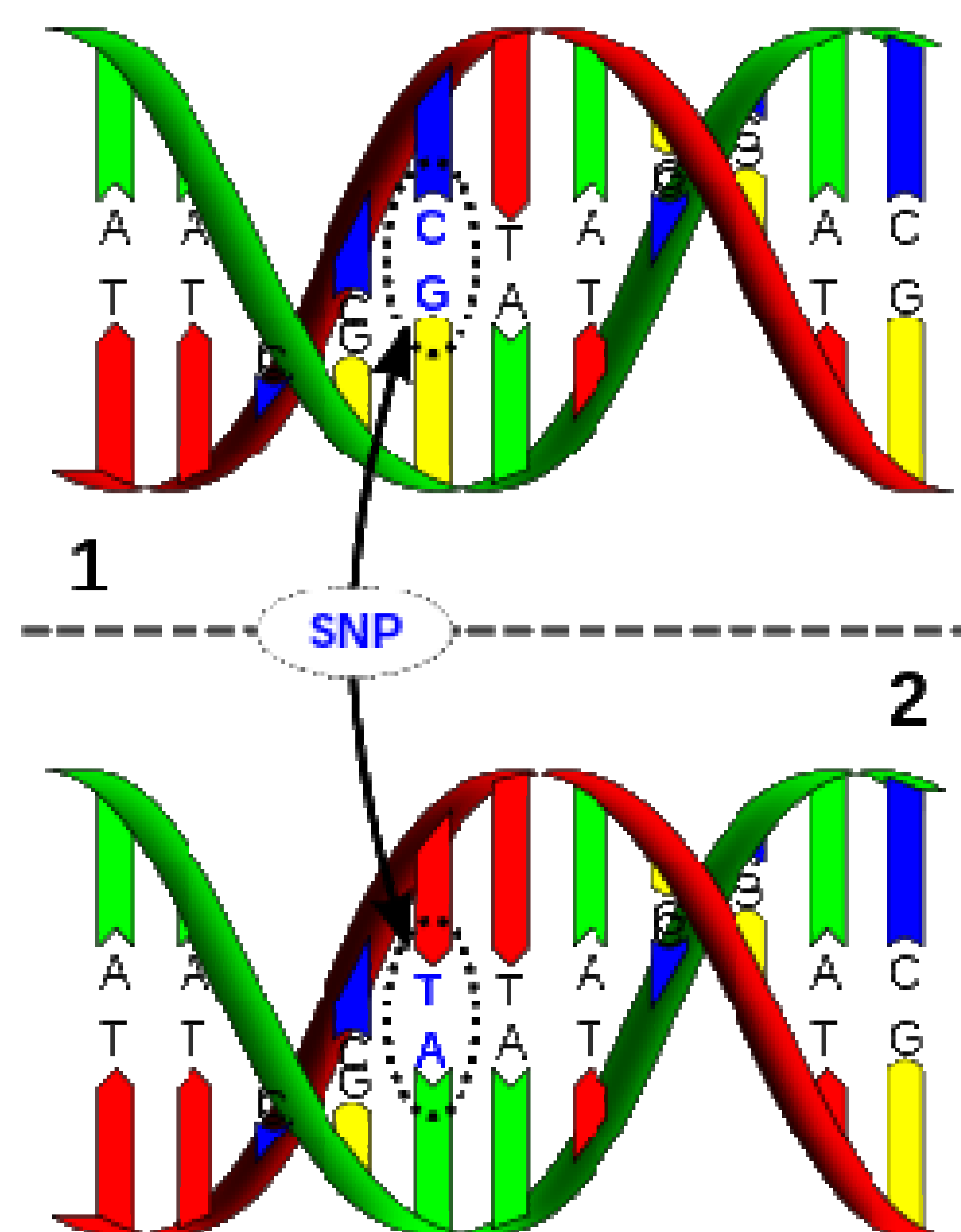


Figure 15: Illustration d'un polymorphisme nucléotidique

(<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/2e/Dna-SNP.svg/256px-Dna-SNP.svg.png>)

La relation entre le locus 9p21 et l'athérosclérose carotidienne a été étudiée surtout avec l'EIM⁸⁶⁻⁹² (tableau annexe III). Ces études, menées chez des sujets d'âge moyen, dans différentes populations (caucasiennes, afro-américaines, asiatiques) tendent à montrer que le locus 9p21 est

préférentiellement associé de manière positive à des lésions carotidiennes de type athéromateux (EIM max mesurée au niveau du bulbe ou de l'ACI, plaques), avec les réserves méthodologiques concernant les mesures carotidiennes maintes fois mentionnées plus haut.

4.2.5. Synthèse

Dans cette brève revue des données épidémiologiques actuelles, nous avons pu constater qu'il n'était pas possible de distinguer clairement l'association respective des plaques (athérosclérose) et de l'EIM (hypertrophie artérielle) avec soit le développement de la maladie coronaire, soit un polymorphisme génétique qui lui est particulièrement associé.

5. Athérosclérose et démence ?

L'autre pathologie majeure liée à l'âge est la démence ou plutôt les démences, puisqu'il en existe de plusieurs types. Les démences sont caractérisées par une altération des fonctions cognitives (mémoire, fonctions exécutives, gnoses, praxies, langage) suffisamment importante pour retentir sur l'autonomie dans la vie quotidienne⁹³. Elles représentent un déterminant majeur de perte d'autonomie et d'entrée en institution.

5.1. La démence : un enjeu majeur de santé publique pour les années à venir

La principale cause de démence est la maladie d'Alzheimer (70%), suivie des démences vasculaires ou post-accident vasculaire cérébral ($\approx 10\%$) et les démences mixtes ($\approx 20\%$) associant une présentation clinique de type « Alzheimer » et des lésions d'origine vasculaire à l'imagerie cérébrale⁸. Contrairement aux événements coronaires aigus, les démences représentent le stade ultime d'une détérioration cognitive progressive et insidieuse qui évolue le plus souvent depuis plusieurs années ce qui rend plus difficile leur diagnostic précoce. Même si le repérage des cas de démence est complexe, les données actuelles permettent d'appréhender l'ampleur du problème. Selon un rapport de l'Alzheimer's Disease International, le nombre de cas de démences dans le

monde est estimé à 36 millions et devrait doubler tous les 20 ans selon les projections ⁹⁴ (figure 16).

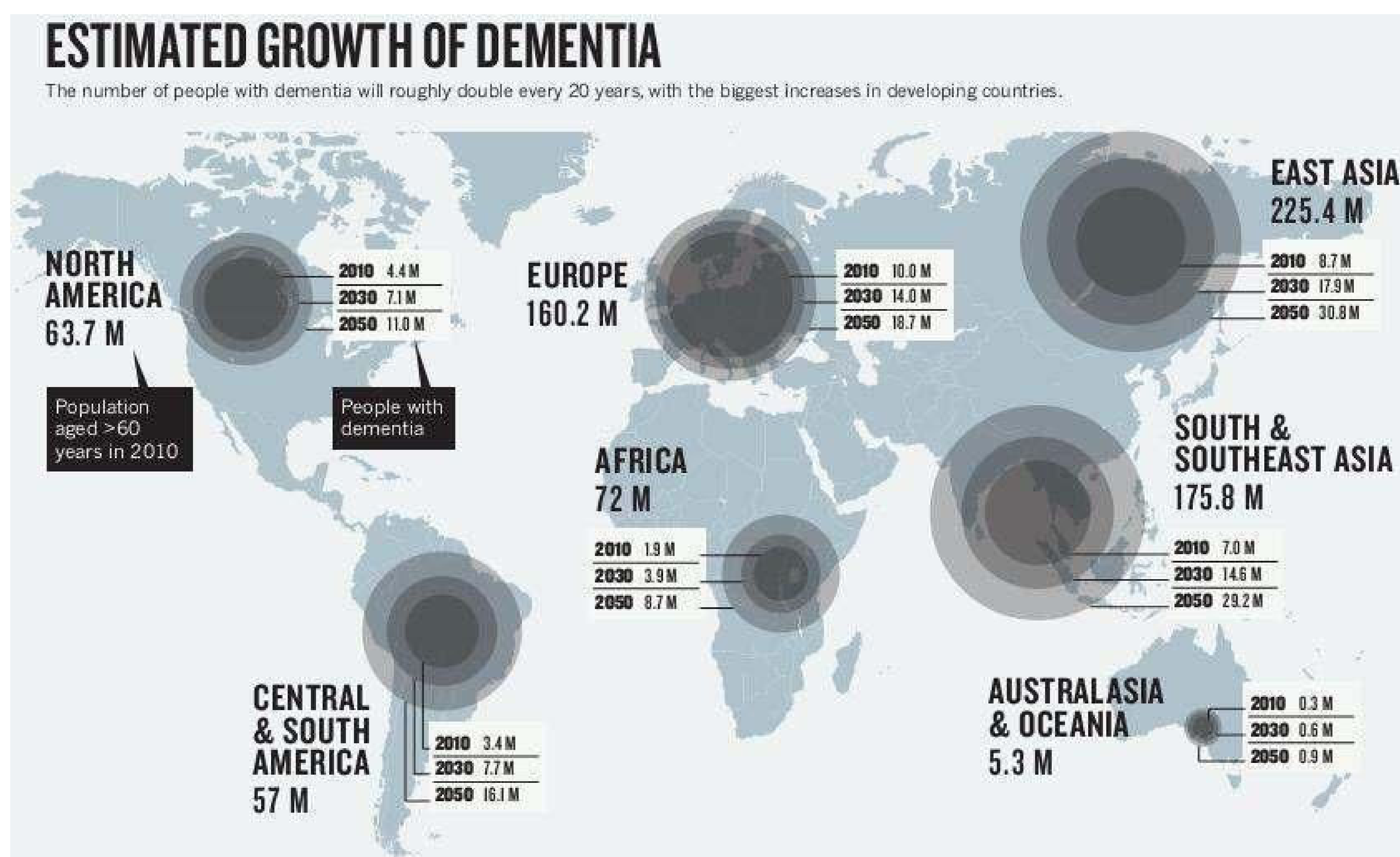


Figure 16 : Nombre de cas de démences dans le monde. Estimation 2010 et projections 2030 et 2050⁹⁴

L'incidence mondiale est quant à elle estimée à environ 5 millions de nouveau cas par an ⁹⁵.

La prévalence et l'incidence des démences augmentent fortement avec l'âge comme illustré dans les figures 17 & 18 ^{96;97}.

En France, on estime à environ 900 000 le nombre de personnes souffrant d'une démence (âge moyen 82 ans) et on compterait environ 225 000 nouveaux cas de démence par an ^{8;98}. Si l'incidence et la durée de la maladie ne changent pas, on estime qu'environ 2 000 000 de français seraient atteints de démence en 2050 ^{8;99}. Sur le plan socio-économique, l'impact des démences est considérable, dépassant de loin celui des maladies cardiovasculaires ou des cancers ^{94;100}.

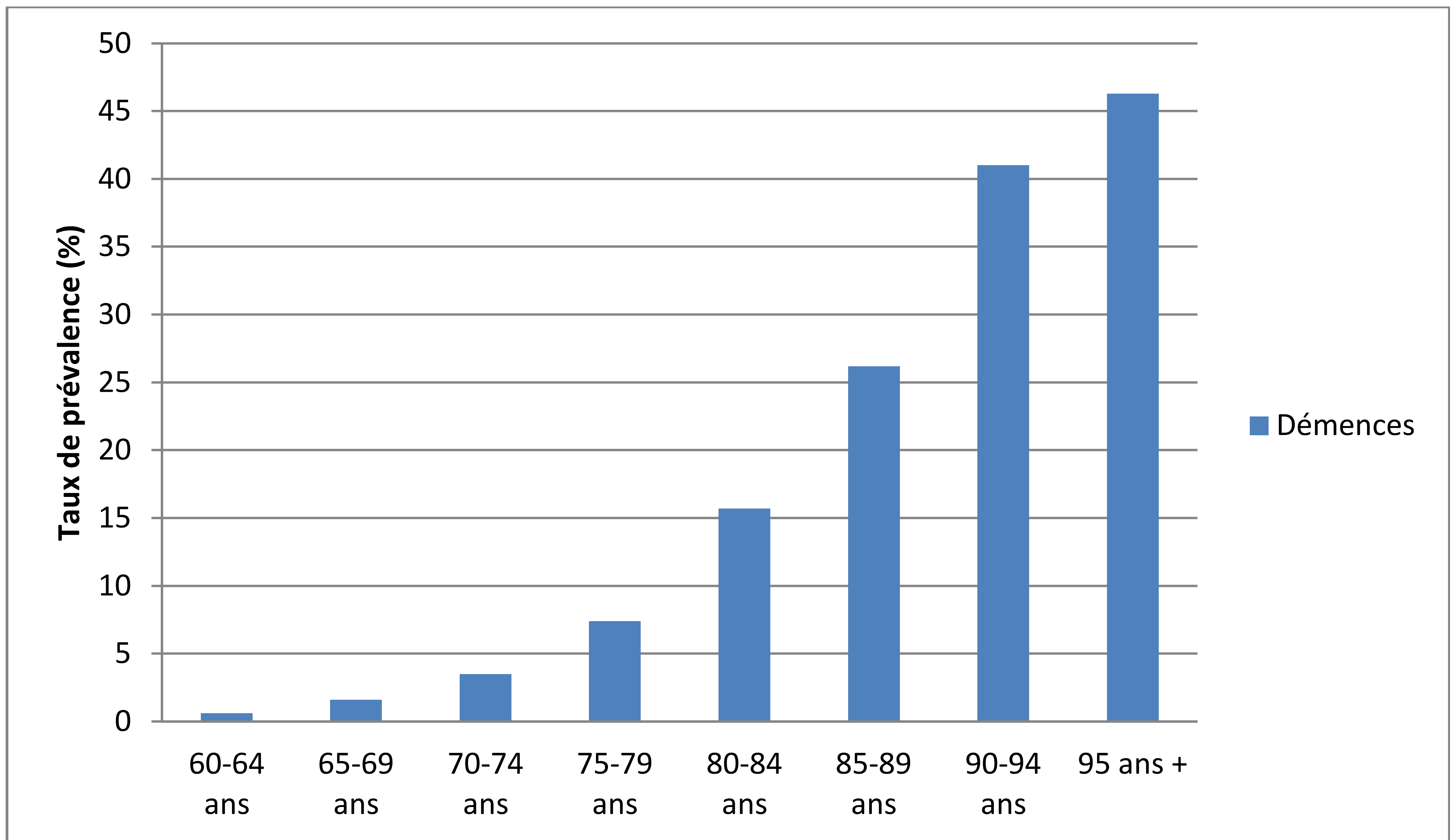


Figure 17: Taux de prévalence des démences en Europe en fonction de l'âge ⁹⁶

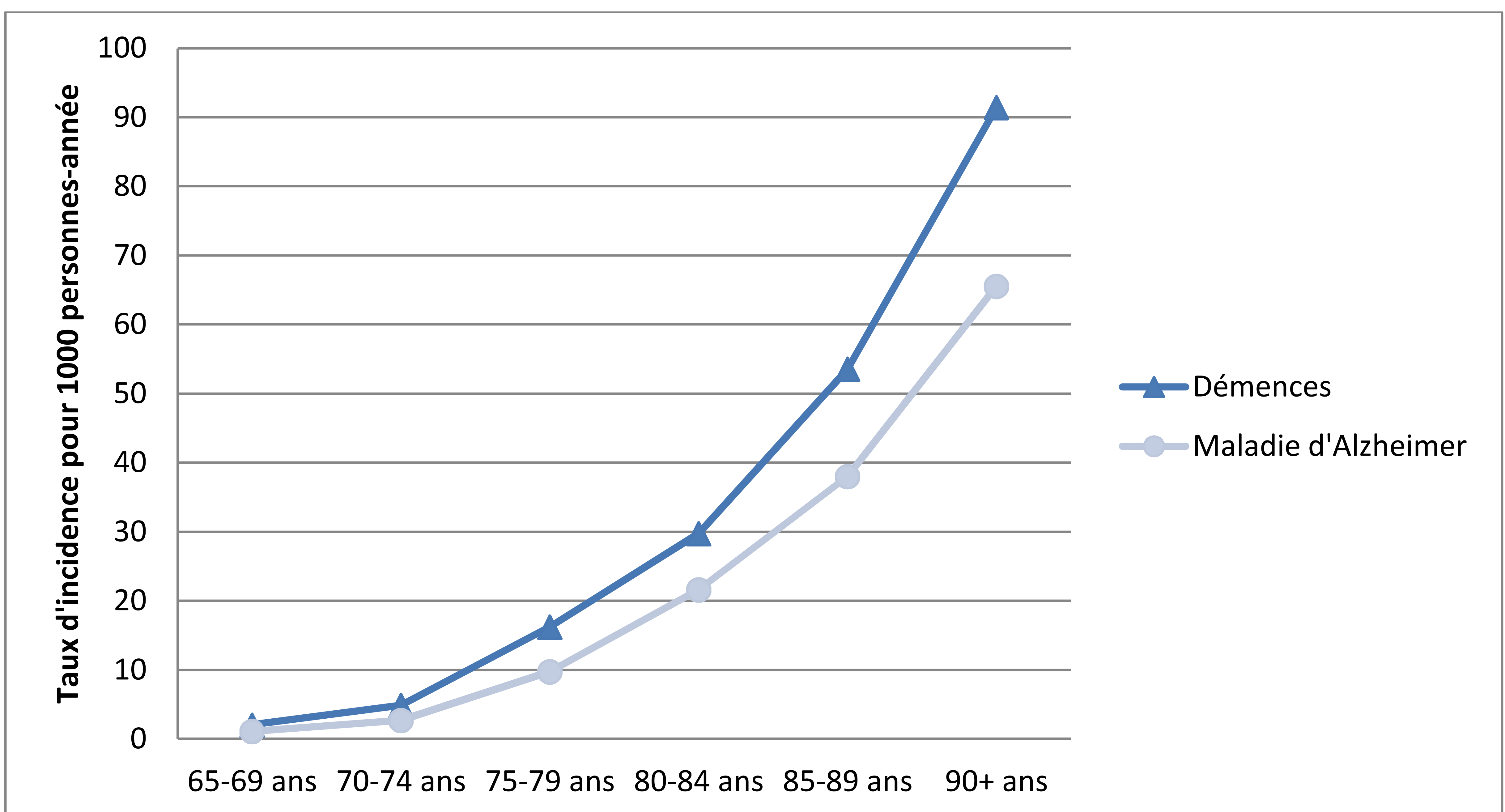


Figure 18: Taux d'incidence des démences en Europe, en fonction de l'âge ⁹⁷

5.2. Deux mécanismes sous-jacents principaux

Schématiquement, il est possible de distinguer 2 grands mécanismes pouvant aboutir au déclin cognitif :

- Un mécanisme neurodégénératif constitué par la voie amyloïde caractérisée par une accumulation anormale de protéines amyloïdes au sein du tissu cérébral et conduisant à la destruction neuronale. Les plaques amyloïdes sont l'une des lésions neuropathologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer ¹⁰¹.
- Une voie vasculaire, mettant en jeu des lésions cérébrales macro et microvasculaires (accident vasculaire cérébral (AVC), lacunes, microsaignements, lésions de la substance blanche), en lien avec l'athérosclérose et aboutissant à terme à des troubles cognitifs ^{102;103}.

D'après les connaissances actuelles, il apparaît que chez le sujet âgé, ces 2 mécanismes coexistent fréquemment et joueraient un rôle synergique dans l'apparition de la démence ¹⁰⁴⁻¹¹².

Cette implication de phénomènes vasculaires dans la pathogenèse des démences est corroborée par des arguments épidémiologiques impliquant les FDR CV dans la survenue des démences vasculaires, mais également de maladie d'Alzheimer.

5.3. Convergence entre facteurs de risque d'athérosclérose et démences

Tout d'abord, rappelons brièvement que les facteurs socio démographiques tels que l'âge ^{113;114} et le sexe féminin ^{8;97;114} sont associés à une augmentation du risque de démence, tandis que le concept de réserve cognitive (intelligence, niveau d'éducation, occupations et activités intellectuelles) ¹¹⁵, la richesse des réseaux sociaux ¹¹⁶, l'activité physique ¹¹⁷ et une consommation modérée d'alcool ¹¹⁸ sont des facteurs associés à une diminution du risque de démence.

Parallèlement à ces facteurs, depuis 3 décennies, de nombreux travaux ont montré un lien entre les facteurs de risque d'athérosclérose et la survenue de démences. Ces associations sont toutefois plus complexes qu'avec les pathologies cardiovasculaires.

Ainsi, la présence d'une HTA à un âge moyen est associée à la survenue d'une démence. En revanche, les études dans lesquelles la pression artérielle est estimée à un âge plus avancé sont plus contradictoires et à cet âge, une augmentation du risque de démence serait liée à une pression artérielle basse plutôt qu'à une hypertension ¹¹⁹. De plus, des données issues d'essais d'intervention suggèrent un rôle bénéfique de certains traitements antihypertenseurs pour prévenir le déclin cognitif ¹²⁰.

Comme pour l'HTA, l'association entre cholestérol et risque de démence varierait en fonction de l'âge ^{121;122}. Néanmoins, contrairement aux traitements anti-HTA, les statines n'ont pas montré la preuve de leur efficacité pour prévenir le déclin cognitif et la démence ¹²³. Parmi les autres FDR CV associés au fonctionnement cognitif, on note le diabète et l'obésité à un âge moyen ^{124;125} ainsi que la consommation de tabac ¹²⁶.

Le lien entre athérosclérose et démences est aussi suggéré au niveau génétique. Le génotype de l'apolipoprotéine E (allèle $\epsilon 4$) est à la fois associé à un risque augmenté de maladie d'Alzheimer, de démence vasculaire, mais également de lésions athéromateuses et de maladie coronaire ¹²⁷⁻¹³⁰. Par ailleurs, il est intéressant de noter que le locus 9p21 de susceptibilité pour la maladie coronaire a également été associé à la présence d'une démence aussi bien de type Alzheimer que vasculaire ¹³¹.

Dans la mesure où l'athérosclérose carotidienne mesurée chez le sujet âgé constitue un reflet de l'exposition aux FDR CV au cours de la vie, analyser ses liens avec les démences nous paraît être une approche intégrative pertinente et encore peu abordée en épidémiologie de la démence pour progresser dans l'étiologie des démences.

5.4. Athérosclérose carotidienne et démences : données épidémiologiques

En dehors des effets de la maladie cérébrovasculaire sur les fonctions cognitives, le lien entre FDR CV, athérosclérose subclinique et déclin cognitif reste à l'heure actuelle mal connu. La majorité des études concernent les performances cognitives mesurées par divers tests ou échelles et peu concernent les démences en tant qu'évènement.

5.4.1. Paramètres carotidiens et déclin cognitif

De nombreuses études ont analysé le lien transversal et longitudinal entre l'athérosclérose carotidienne (EIM ± plaques) et le fonctionnement cognitif. Dans l'ensemble, ces études suggèrent une association positive entre les paramètres carotidiens et des troubles cognitifs touchant divers aspects du fonctionnement cognitif (évaluation globale, mémoire épisodique, fonctionnement exécutif...) ¹³²⁻¹⁴⁰. Ces relations étaient indépendantes des FDR CV et des lésions à l'IRM cérébrale (hypersignaux de la substance blanche, lacunes) ¹³⁴. Compte-tenu de l'hétérogénéité des mesures carotidiennes et des évaluations cognitives, il est difficile d'isoler une association spécifique d'un phénotype carotidien avec une fonction cognitive particulière. Toutefois, il semblerait que les lésions athéromateuses (EIM-ACI/bulbe, plaques) soient associées de manière privilégiée aux troubles cognitifs et plus particulièrement aux troubles exécutifs ¹⁴¹. Enfin, le rôle de l'EIM et des plaques dans le déclin cognitif accéléré a également été suggéré chez des patients souffrant de maladie d'Alzheimer ¹⁴².

5.4.2. Paramètres carotidiens et démences

Les études portant sur les démences sont plus rares (tableau annexe IV). Ces analyses issues de la Rotterdam Study, de la CHS et de la Baltimore Longitudinal Study of Aging suggèrent une association transversale ¹⁴³ (démences prévalentes) et longitudinale ¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ (démences incidentes) entre l'athérosclérose carotidienne et les démences. Toutefois, il est difficile de savoir s'il existe une relation spécifique entre un phénotype carotidien et un sous-type de démence. Plusieurs raisons

peuvent être évoquées pour expliquer la variabilité des relations observées. A l'hétérogénéité des mesures carotidiennes s'ajoutent le problème de la classification des démences en sous-types¹⁴⁷ – i.e. maladie d'Alzheimer vs. démence vasculaire – et la prise en compte inconstante du statut cognitif à l'inclusion (présence ou absence de troubles cognitifs légers, de même que sur un plan plus statistique, celle du risque compétitif lié à la mortalité et de l'effet « médiateur » des AVC.

5.4.3. Prédiction individuelle du risque de démence

La prédiction du risque individuel est un champ relativement nouveau dans le domaine des démences. La première raison est que dans l'hypothèse où un modèle de prédiction fiable serait disponible, il n'existe pas à l'heure actuelle de stratégie validée pour la prévention des démences, dont pourraient bénéficier les sujets identifiés à haut risque¹⁰¹. Comme nous le verrons dans la discussion, bien que les antihypertenseurs constituent la classe thérapeutique la plus prometteuse dans ce domaine, les preuves définitives de l'efficacité d'un contrôle strict des FDR CV pour la prévention ou le retardement de la démence restent à établir. La seconde explication est qu'il n'existe à ce jour pas de modèle de prédiction robuste, comme c'est, là encore, le cas pour les maladies cardiovasculaires^{148;149}. Certains auteurs ont associé les scores de risque cardiovasculaire et en particulier le score de risque d'AVC de Framingham au déclin cognitif¹⁴⁹⁻¹⁵², mais ces résultats n'étaient pas confirmés pour la prédiction de démences à 7 ans¹⁵³.

Des modèles similaires, mais spécifiques au risque de démences ont également été développés sur la base des performances aux tests neuropsychologiques, de données sociodémographiques comme l'âge, le sexe ou le niveau d'études et d'indicateurs de l'état de santé global et/ou vasculaire¹⁵⁴⁻¹⁵⁷. Ces modèles ont un pouvoir discriminant relativement correct avec une AUC > 0,80, mais se révèlent trop complexes et coûteux (nécessité d'un bilan neuropsychologique complet, IRM cérébrale...) pour être utilisés dans la pratique quotidienne,

surtout lorsqu'on les compare à des méthodes plus simples et économiques basées sur des variables mesurables en consultation (Mini-Mental State Examination (MMSE), âge, plainte cognitive...) ¹⁵⁸.

D'autres auteurs ont proposé des scores de risque de démence intégrant à la fois les FDR de démence, mais également les FDR CV mesurés à un âge moyen, sans toutefois faire mieux que les autres modèles évoqués ci-dessus ^{149;159;160}.

De tous ces scores de risque de démence, il apparaît qu'aucun n'est à la fois simple, fiable et peu coûteux (en temps et/ou en argent), et donc utilisable en pratique courante, comme l'a souligné une revue récente de la littérature sur le sujet ¹⁴⁸.

Objectifs de la thèse

Les objectifs principaux de ce travail étaient d'étudier l'association des paramètres carotidiens avec les événements coronaires et les démences incidentes et de quantifier leur valeur ajoutée pour la prédiction individuelle de ces 2 pathologies, chez des sujets âgés non-institutionnalisés participants aux études des 3 Cités (3C) et EVA (Etude sur le vieillissement artériel).

Pour répondre à ces objectifs, plusieurs questions ont été abordées :

1. Chez les sujets de l'étude 3C, nous avons analysé les associations respectives entre les 2 paramètres carotidiens mesurés à l'inclusion (EIM-ACC mesurée à un endroit dépourvu de toute plaque et plaques carotidienne) et la survenue d'événements coronaires après 6 ans de suivi. Puis, nous avons étudié l'intérêt des plaques carotidiennes dans l'amélioration de la prédiction du risque coronaire à 6 ans.
2. Dans une perspective un peu plus « mécanistique », nous avons étudié la relation transversale entre le génotype du SNP rs1333049 en 9p21, l'un des polymorphismes génétiques ayant montré l'association la plus robuste avec la maladie coronaire, et les 2 phénotypes carotidiens en combinant les données des sujets de 3C et d'EVA.
3. Nous avons étudié le lien entre les paramètres carotidiens à l'inclusion et la survenue de démences à 7 ans parmi les sujets de l'étude 3C, ainsi que l'apport de ces paramètres dans la prédiction du risque de démence.

Enfin, nous présentons également dans cette thèse, les résultats d'un travail collaboratif international auquel nous avons participé et portant sur l'association entre la progression de l'EIM et la morbi-mortalité cardiovasculaire en population générale. Les données de l'étude EVA ont été incluses dans cette analyse.

Méthodes

1. Etude des 3 Cités

1.1. Population

La cohorte des 3 Cités est une cohorte prospective française, multicentrique, incluant des sujets âgés de 65 et plus, vivant à domicile ¹⁶¹. Les principaux objectifs de cette étude sont d'étudier les déterminants des cardiopathies ischémiques, des accidents vasculaires cérébraux et des démences. 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 à l'inclusion (1999-2001), vivre à leur domicile et ne pas avoir l'intention de déménager dans les 4 ans. Tous les sujets éligibles ont été contactés par courrier afin de les inviter à participer à l'étude, ainsi que leur conjoint. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique du CHU du Kremlin-Bicêtre. Chaque participant devait signer un formulaire de consentement et pouvait refuser de participer à certains examens.

Entre mars 1999 et mars 2001, 9 693 personnes ont été sélectionnées, parmi lesquelles, 399 n'ont pas été incluses dans l'étude, soit en raison d'un retrait de consentement lors de l'entretien médical (n = 392), soit en raison d'un âge < 65 ans (n = 7). Au total, 9 294 sujets ont été inclus dans la cohorte, soit un taux de participation de 37%. La répartition du nombre de sujets recrutés par centre était conforme au protocole de 3C, avec environ 50% des participants recrutés à Dijon (n = 4 931) et environ 25% dans chacun des 2 autres centres (n = 2 104 à Bordeaux et n = 2 259 à Montpellier). Les participants ont ensuite été suivis tous les 2 ans à partir de leur date d'inclusion dans l'étude pour la mise à jour de certains facteurs de risque et pour la recherche des événements clinique d'intérêt. A ce jour, un suivi à 10 et 12 ans est en cours. Lors de la réalisation de ce travail,

nous disposions des données validées pour les événements coronaires incidents à 6 ans et les démences à 7 ans.

1.2. Recueil des données

1.2.1. Questionnaire général

Les données générales ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé au cours d'un entretien en face-à-face avec un enquêteur spécialisé (infirmière, psychologue). Les informations recueillies comprenaient les caractéristiques socio-démographiques, le niveau d'éducation, les différentes professions exercées au cours de la vie, les revenus, les habitudes de vie (tabac, alcool, questionnaire alimentaire...), les antécédents médicaux personnels et familiaux, notamment cardiovasculaires et cognitifs.

La liste des médicaments consommés au moment ou dans le mois précédent l'entretien a été établie soit à partir des ordonnances des sujets, soit via les données de la CNAM. Chaque traitement a été codé selon la classification WHO-ATC (World Health Organization - Anatomical Therapeutic Chemical ; http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

Le bilan d'inclusion comprenait également une évaluation des fonctions cognitives, détaillée plus loin, un questionnaire d'évaluation des symptômes dépressifs (questionnaire CESD) ainsi qu'une évaluation de l'autonomie fonctionnelle par différentes échelles.

1.2.2. Examen physique et bilan biologique

L'examen physique standardisé comprenait une mesure du poids, de la taille, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque de repos. La pression artérielle a été mesurée (OMRON M4 ; OMRON Corp., Kyoto, Japon) à 2 reprises, en position assise ou couchée, après 10 minutes de repos. Un sujet était considéré comme hypertendu si sa pression artérielle était $\geq 140/90$ mmHg et/ou s'il prenait un traitement antihypertenseur. L'indice de masse corporelle (kg/m^2) a été calculé à partir du poids (kg) et de la taille (m).

Les antécédents cardiovasculaires recueillis lors de l'entretien comprenaient les antécédents coronariens (angor, IDM, gestes de revascularisation coronaire), les AVC, l'insuffisance cardiaque et la chirurgie pour artérite des membres inférieurs, anévrisme de l'aorte abdominale ou carotidienne.

Un prélèvement sanguin à jeun a été réalisé chez 94% des participants pour la mesure des paramètres biologiques à l'inclusion et la constitution d'une bibliothèque (sérum, plasma et ADN) conservée à -80°C . Les dosages de glycémie, cholestérol total, HDL cholestérol, triglycérides et créatininémie ont été centralisés au laboratoire de biochimie du CHU de Dijon. Le LDL-cholestérol a été calculé selon la formule de Friedewald, uniquement si les triglycérides sériques étaient inférieurs à 4,5 g/l (5,08 mmol/l). Un sujet était considéré comme diabétique s'il présentait une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/l et/ou s'il prenait un traitement antidiabétique. Il n'y a pas eu de prélèvements biologiques systématiques dans les 3 centres au cours du suivi.

Une banque d'ADN est conservée au Génomopôle de Lille où le génotypage de l'ApoE a été réalisé (<http://www.genopole-lille.fr/spip/>).

1.2.3. Génotypage de la cohorte

L'ensemble des participants de l'étude 3C a également été génotypé dans le cadre d'une étude d'association en génome entier portant sur le risque de démence¹⁶² ce qui nous permet de disposer du génotype des polymorphismes nucléotidiques du locus 9p21. Ce génotypage a été réalisé de manière centralisée au centre national de génotypage à Evry. Après un contrôle de la qualité de l'ADN, les échantillons ont été génotypés à partir la biopuce Illumina Human610-Quad® (environ 620 000 SNPs couvrant plus de 90% du génome) avec des sondes Taqman (Applied Biosystems) ou Sequenom. Les échantillons génotypés pour $< 98\%$ des SNPs, les SNPs ayant une fréquence de l'allèle mineur $< 1\%$ ou ceux ne respectant pas l'équilibre de Hardy-Weinberg ($p < 10^{-6}$) ont été exclus de l'analyse. Au total, 537 029 SNPs autosomiques ont été génotypés.

1.2.4. Examens d'imagerie et échographie carotidienne

A l'inclusion, une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale a été proposée à 3 442 participants âgés de moins de 80 ans (mais ne fait pas l'objet de ce travail). Par ailleurs, une échographie-doppler carotidienne a été effectuée chez 6 635 sujets de ≤ 86 ans dont le protocole est décrit ci-dessous. En raison de contraintes budgétaires, cet examen n'a pu être réalisé durant les 4 derniers mois du recrutement. Au total, 73,7% (n=6 635) des sujets éligibles ont eu des mesures carotidiennes. Ce sous-échantillon de la population des moins de 86 ans avait un profil de risque cardiovasculaire plus favorable que ceux n'ayant pas eu d'échographie carotidienne (tableau 1) ¹⁶³.

Tableau 1: Caractéristiques des sujets ayant eu vs. n’ayant pas eu d’échographie carotidienne à l’inclusion. Etude des 3 Cités.

Caractéristique	Echographie carotidienne (n=6 635)	Pas d'échographie carotidienne (n=2 659)	p*
Age, moy. (ET), années	73,5 (4,9)	76,5 (6,7)	< 0,001
Hommes, n (%)	1 018 (38,3)	2 632 (39,7)	0,65
IMC, moy. (ET), kg/m ²	25,6 (4,0)	25,7 (4,2)	0,09
Cholestérol total, moy. (ET), mmol/l	5,77 (0,97)	5,94 (1,04)	< 0,001
HDLc, moy. (ET), mmol/l	1,61 (0,41)	1,61 (0,40)	0,60
Triglycérides, moy. (ET), mmol/l	1,26 (0,62)	1,27 (0,63)	0,62
Tabac, n (%)	385 (5,8)	131 (4,9)	0,75
Consommation d'alcool (verres/j), n (%)			
Pas d'alcool	1 274 (19,2)	635 (23,9)	
< 3	3 112 (46,9)	1 239 (46,6)	< 0,001
≥ 3	1 946 (29,3)	729 (27,4)	
Diabète, n (%)	626 (9,6)	286 (12,8)	< 0,001
Pression artérielle ≥ 140/90 mmHg, n (%)	3 977 (59,9)	1 780 (67,6)	< 0,001
Statines, n (%)	1 057 (17,5)	381 (15,5)	0,69
Bêta-bloquants, n (%)	903 (14,9)	412 (16,7)	0,04
Aspirine, n (%)	1 114 (18,4)	545 (22,1)	0,35
IEC/ARA2, n (%)	1 117 (18,5)	487 (19,8)	0,69
Inhibiteurs calciques, n (%)	594 (9,8)	266 (10,8)	0,99
Antécédents cardiovasculaires, n (%)	576 (8,7)	327 (12,3)	0,06

Régression logistique ajustée sur l'âge, le sexe et le centre. ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

Le matériel utilisé était le même dans chaque centre et comprenait un échotomographe haute résolution (Ultramark 9 HDI- High Definition Imaging) muni d'une sonde à 7,5 MHz et d'une station IôTEC incluant un module ECG¹⁶⁴. Chaque centre comptait 2 examinateurs. Un examen bilatéral était réalisé chez un sujet en décubitus dorsal, cou en extension. Les sites carotidiens examinés étaient la carotide primitive, la bifurcation carotidienne (partie comprise entre la partie distale de la carotide primitive présentant une divergence des parois et 2 lignes tracées à partir de

l'éperon carotidien, perpendiculairement aux axes des carotides interne et externe). L'origine de la carotide interne est définie par les 2 premiers centimètres de la carotide interne (figure 19).

La lecture des images était centralisée (Hôpital Broussais, Paris) à l'aide d'une station IôTEC par un opérateur entraîné, à l'aveugle des caractéristiques d'inclusion des sujets. Toutes les mesures étaient bilatérales.

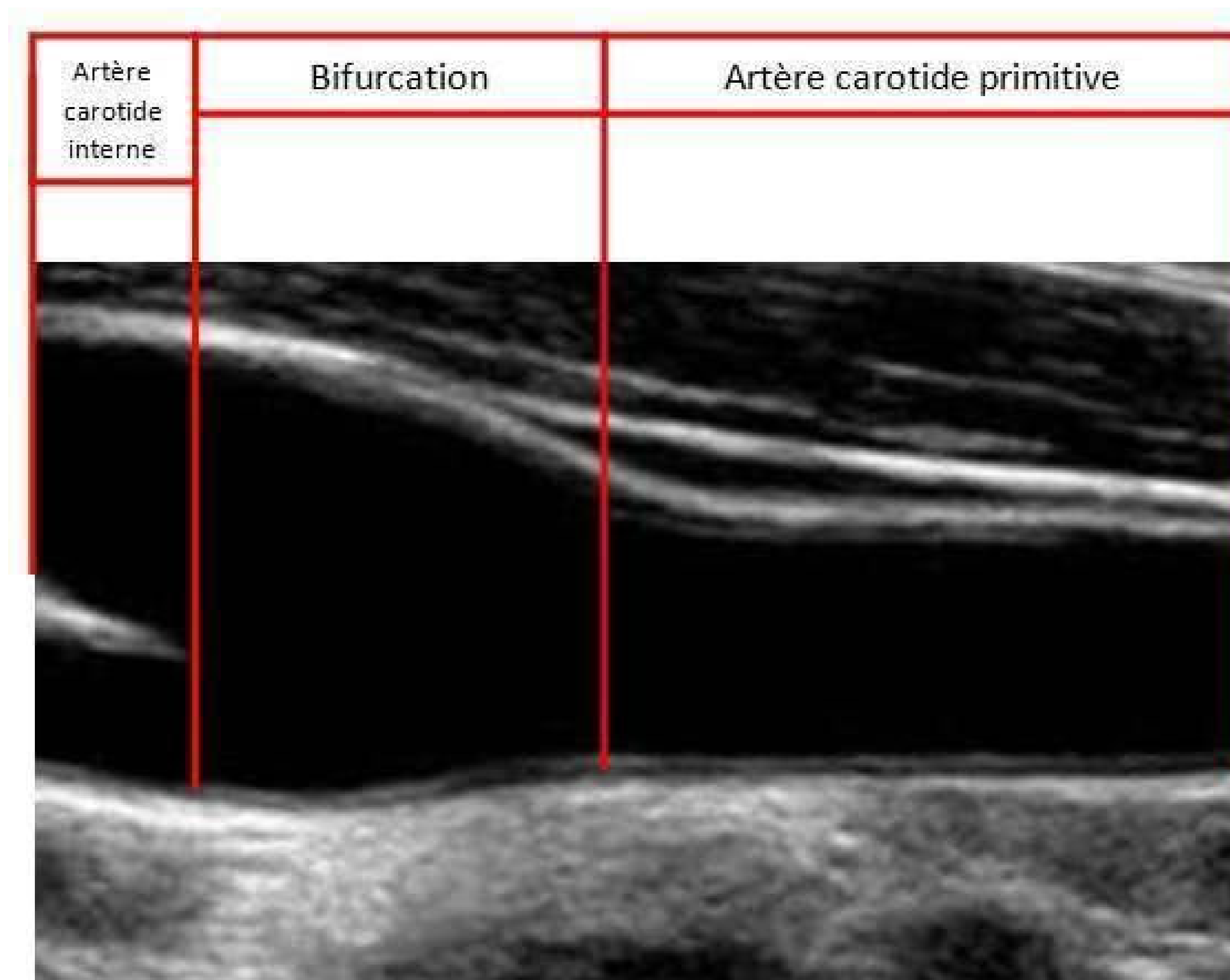


Figure 19: Protocole d'échographie carotidienne - Etude des 3 Cités

1.2.4.1. Recherche de plaques d'athérome

Les murs proximaux et distaux de l'ensemble des sites carotidiens ont été explorés à la recherche de plaques d'athérome. Une plaque d'athérome était définie par la présence d'une échostructure faisant saillie dans la lumière avec une épaisseur $\geq 50\%$ l'épaisseur pariétale adjacente.

1.2.4.2. Evaluation de l'épaisseur intima-média de l'artère carotide commune

La mesure de l'EIM a été réalisée à partir de l'enregistrement d'une image fixe en coupe longitudinale (aspect de double ligne échogénique) au niveau de la carotide primitive (à $> 1,5$ cm de

la bifurcation) en fin de diastole. Un effort tout particulier a été fait pour mesurer l'EIM en dehors des plaques : l'EIM moyenne était mesurée automatiquement (moyenne de 75 mesures) sur une portion de 10 mm du mur distal, à un endroit dépourvu de toute plaque athéromateuse.

1.2.4.3. Evaluation de la qualité des mesures échographiques

Une étude de reproductibilité a été menée chez 114 sujets qui ont bénéficié de 2 échographies, par 2 échographistes différents lors d'une même visite. La différence moyenne et le coefficient de corrélation des mesures entre ces 2 examens étaient de 0,06 mm et 0,71 respectivement. Concernant les plaques carotidiennes, le coefficient de concordance était de $\kappa = 0,78$. Ces chiffres sont similaires à ceux rapportés dans d'autres études de cohorte^{44;57;165}.

1.3. Suivi de la cohorte

1.3.1. Suivi général

Les participants de l'étude ont été réévalués dans chaque centre, tous les 2 ans pendant 10 ans. Comme indiqué précédemment, dans le cadre de cette thèse, nous avons travaillé sur les marqueurs de risque collectés à l'inclusion et sur les événements coronaires incidents à 6 ans et les démences incidentes à 7 ans. Lors de ces évaluations intermédiaires, les sujets étaient interrogés sur une éventuelle hospitalisation pour coronaropathie ou AVC pendant les 2 ans précédents. Les sujets ne pouvant se déplacer au centre d'étude recevaient un auto-questionnaire court standardisé, afin de recueillir les informations sur les événements de santé, dont les événements coronaires et les AVC, survenus au cours des 2 années précédentes. Concernant les démences incidentes, le suivi a été réalisé à 4 ans et à 7 ans.

Au suivi à 2 ans, on comptait 261 décès. Parmi les 8 783 sujets vivants, 90% ont été réexaminés et 7% ont répondu à l'auto-questionnaire. Après 4 ans de suivi, 634 sujets étaient décédés et le taux global de participation était de 92%. A 6 ans, on comptait 978 décès et le statut

concernant la maladie coronaire incidente était connu pour 97% des sujets vivants. Enfin, à 7 ans, 1 463 sujets étaient décédés et le statut « démence incidente » était connu pour 94% des sujets.

1.3.2. Définition et suivi des événements coronaires et des AVC

Chaque événement coronaire rapporté par un participant était ensuite vérifié auprès de l'hôpital ou du médecin traitant, puis validé par un comité d'experts indépendant. Un événement coronaire était défini par une hospitalisation pour angor ou pour IDM, une procédure invasive de revascularisation coronaire (angioplastie ou pontage) ou un décès coronaire (codes CIM-10 [<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>] : I210-I219, I251-I259, I461 et R960). Un IDM était défini par l'une des 3 conditions suivantes : (1) un nouveau diagnostic d'onde Q ou tout autre signe de nécrose récente à l'électrocardiogramme ; (2) douleur thoracique typique ou atypique accompagnée d'une nouvelle ischémie (ou de l'aggravation d'une ischémie déjà connue) et d'un niveau d'enzymes cardiaques supérieur à 2 fois la limite supérieure ; (3) la preuve post mortem d'un IDM ou d'une thrombose récente. L'angine de poitrine était définie par la présence d'une douleur thoracique et la présence de l'un ou plusieurs des critères suivants : (1) une sténose coronarienne de plus de 50% à l'angiographie ; (2) une scintigraphie positive ; (3) une épreuve d'effort positive ; (4) des modifications du signal électrique à l'électrocardiogramme (ECG) sans preuve d'IDM ni connaissance d'une autre pathologie induisant un tel changement à l'ECG. Un événement coronaire était considéré comme fatal s'il entraînait le décès du sujet dans les 28 jours suivant l'évènement. L'analyse des événements coronaires a porté sur le 1er événement survenu au cours du suivi.

La démarche de validation des AVC était comparable à celle utilisée pour les événements coronaires. Un cas d'AVC était défini par la survenue brutale d'un déficit neurologique > 24h confirmé par une lésion compatible à l'imagerie cérébrale (localisation, caractère aigu). Le type d'AVC ischémique ou hémorragique était défini selon l'aspect à l'imagerie.

1.3.3. Définition et suivi des démences

Le diagnostic de démence était basé sur une procédure en trois étapes: les cas de démence possible étaient dépistés selon le score au MMSE¹⁶⁶ et au Set Test d'Isaacs (STI)¹⁶⁷, stratifié sur l'âge et le niveau d'étude. Le MMSE est un questionnaire composé de 30 items évaluant l'orientation temporo-spatiale, la capacité d'apprentissage, la mémoire de rappel, l'attention, le calcul mental, et les capacités pratiques et du langage: le score total varie de 0 à 30 ; plus le score global est faible plus l'atteinte cognitive est importante. C'est l'un des scores les plus utilisés en pratique clinique. Le Set Test d'Isaacs raccourci à 15 secondes évalue la mémoire sémantique, les fonctions exécutives et les capacités langagières (évoation lexicale et la vitesse de production verbale ou fluences). Le sujet doit produire une liste de mots (maximum 10) appartenant à une catégorie sémantique spécifique en 15 secondes. Quatre catégories sémantiques successives ont été utilisées (villes, fruits, animaux, et couleurs). Le score correspond à la somme des mots produits et varie de 0 à 40.

Les cas possibles de démence étaient définis par : 1) Une baisse du score total du MMSE ≥ 1 point depuis l'inclusion ou MMSE manquant, quelque soit le niveau d'étude du participant, ou 2) Pour les sujets de bas niveau d'études (niveau fin d'études primaires ou plus bas), un score global au MMSE < 25 ou MMSE manquant ET un score total au STI à 15 secondes $< 33/40$, ou STI manquant, ou 3) Pour les participants au niveau d'études plus élevé que le certificat d'études primaires, un score global au MMSE < 28 ou un score MMSE manquant, ET un score total au STI à 15 secondes $< 33/40$ ou STI manquant. Ces critères ont été précédemment validés dans une étude de cohorte de sujets âgés avec une sensibilité et une spécificité de l'algorithme de dépistage respectivement à 0,88 et 0,72¹⁶⁸.

Les participants dépistés positifs pour la démence étaient ensuite évalués de façon plus exhaustive par une batterie de tests neuropsychologiques et examinés par un médecin neurologue ou

gériatre de l'étude 3C. Les cas de démence étaient ensuite validés ou infirmés par un comité de 5 experts neurologues indépendants à partir des résultats aux tests neuropsychologiques, des antécédents vasculaires des sujets, des éléments d'anamnèse recueillis auprès d'un aidant éventuel, du retentissement des troubles cognitifs sur l'autonomie du sujet dans les activités de la vie quotidienne, des données de leur examen neurologique, et des données d'examens d'imagerie cérébrale réalisés dans le cadre (IRM) ou en dehors de l'étude (IRM et/ou scanner).

Les critères diagnostiques de démence étaient ceux du DSM-IV (the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition) et de l'échelle CDR (Clinical Dementia Rating Scale)^{93;169}. Les cas de démences ont ensuite été classés selon leur étiologie dont les 3 plus fréquentes étaient : Maladie d'Alzheimer selon les critères NINCDS-ADRDA (« the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer's Disease and Related Disorders Association criteria)¹⁷⁰, démence vasculaire, et démence mixte selon les scores de Hachinski et les critères de NINDS-AIREN (« National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences »)^{171;172}.

Les cas de démence vasculaire incluait les sujets chez qui un antécédent de pathologie cérébrovasculaire éventuellement confirmé par l'imagerie cérébrale, était considéré comme la seule ou la principale cause d'altération cognitive sur la base d'une relation temporelle. L'origine mixte de la démence était supposée par la présence de lésions vasculaires (lacunes, leucoaraïose) à l'imagerie cérébrale (si disponible) et/ou par l'existence d'antécédents d'accidents vasculaires cérébraux y compris transitoires, associés à une évolution clinique typiquement progressive et insidieuse d'une maladie d'Alzheimer.

Pour les démences incidentes, la date de survenue était calculée à la moitié de l'intervalle de temps entre chaque évaluation intermédiaire.

2. Etude sur le vieillissement artériel (EVA)

2.1. Population

L'étude EVA est une cohorte longitudinale incluant 1 389 sujets âgés de 59-71 ans vivant en population générale dans la région de Nantes. Le recrutement s'est fait entre juin 1991 et juillet 1993, par tirage au sort à partir des listes électorales et dans une moindre mesure par des campagnes d'information. Les sujets ont été réexaminés tous les 2 ans jusqu'en 2001. Les évaluations des participants comprenaient un questionnaire général, un bilan biologique et des tests cognitifs similaires à ceux réalisés dans l'étude des 3 Cités.

2.2. Echographie carotidienne

2.2.1. Protocole

Tous les sujets d'EVA ont bénéficié d'une échographie bilatérale des artères carotides (Aloka SSD-650 ; sonde à 7,5 MHz) à l'inclusion avec une mesure de l'EIM et la recherche de plaques selon un protocole similaire à celui de l'étude des 3 Cités^{173;174}. Les plaques carotidiennes ont été recherchées au niveau des 3 sites et étaient définies par une échostructure localisée, débordant dans la lumière artérielle et mesurant ≥ 1 mm. L'EIM a été mesurée uniquement au niveau de l'artère carotide primitive et sa moyenne calculée à partir de ≥ 4 mesures. Les échographies réalisés lors des 6 premiers mois étaient considérées comme non valables et ont été exclues des analyses (n = 254). Ce sous-échantillon de la population était plus jeune (64,6 vs. 65,1 ans, p = 0,009) et avait un IMC moins important (24,8 vs. 25,1, p = 0,002) que les sujets ayant une échographie validée.

2.2.2. Evaluation de la qualité des mesures échographiques

Une étude de relecture des images a été menée sur un sous-échantillon de la population tiré au sort. La différence moyenne et le coefficient de corrélation des mesures entre ces 2 relectures étaient de 0,06 mm et 0,82 respectivement. Concernant les plaques carotidiennes, des images de la

région comprenant la bifurcation et l'artère carotide interne ont été tirées au sort pour relecture par un second expert, à l'aveugle des résultats de la 1^{ère} mesure. Le coefficient de concordance était de $\kappa = 0,86$ pour les vues longitudinales et 0,91 pour les vues transversales. Ces chiffres sont similaires à ceux rapportés dans d'autres grandes cohortes^{44;57;165}.

2.2.3. Suivi échographique

L'une des particularités de l'étude EVA par rapport à l'étude 3C est la réévaluation des artères carotides par une seconde échographie lors du suivi. Les échographies du suivi ont été réalisées par les mêmes opérateurs, suivant le même protocole. La progression des plaques était définie par l'apparition ≥ 1 plaque dans une région précédemment normale et/ou l'apparition de nouvelles plaques dans des régions comprenant déjà des plaques. La progression de l'EIM était définie par la différence entre l'EIM à 4 ans et l'EIM à l'inclusion. Parmi les 1 135 participants de l'étude EVA ayant une échographie valide à l'inclusion, 92% (n=1 040) ont eu au moins une seconde échographie au cours du suivi. Les 95 sujets n'ayant aucun suivi échographique avaient un IMC plus important (26,6 vs. 25,1 ; p = 0,02), étaient plus souvent diabétiques (10,5% vs. 5,5% ; p = 0,05) et hypertendus (PA $\geq 140/90$ mmHg ; 48,4% vs. 33,0% ; p = 0,002).

2.2.4. Génotypage du rs1333049

Dans l'étude EVA, le rs1333049 a été génotypé par la technologie TaqMan® 5' nuclease, permettant de déterminer le génotype par fluorescence. Deux amorces et 2 sondes fluorogéniques (5'FAM-3'TAMRA or 5'TET-3'TAMRA ; Applied Biosystems) ont ainsi été mise en réaction avec l'ADN des sujets et la fluorescence avant/après réaction a été lue sur un système PCR 7000 Temps-réel (Applied Biosystems). Les amorces et les sondes utilisées pour le rs1333049 étaient : amorce F: 5' GAC TGC TTC TGC ATA CTT TTG TCA A 3', amorce R: 5' CAT TCC TCA TAC TAA CCA TAT GAT CAA CA 3', sonde G: 5' CCT CTG CGA GTG GCT GCT TTT CAA 3' et sonde C: 5' CCT CTG CGA GTG GCT GCT TTT GAA 3'.

3. Analyse statistique

Toutes les analyses statistiques de cette thèse ont été réalisées sur les logiciels SAS 9.3 (Cary, North Carolina, USA) et R 2.15.0 (R foundation for statistical computing, Vienna, Austria).

3.1.Considérations générales

Les analyses statistiques « classiques » comprenant la description des caractéristiques initiales des sujets, leur comparaison selon les différents paramètres d'intérêt (plaques carotidiennes, EIM, génotype rs133049) et leurs associations avec les événements d'intérêt (événements coronaires, démences) seront décrites dans les chapitres correspondants. De manière générale et pour plus de clarté, certaines variables continues n'ayant pas une distribution normale (triglycérides, MMSE) sont présentées par leur moyenne arithmétique dans les tableaux, mais sont « log-transformées » pour leur utilisation dans les analyses statistiques. Pour les modèles de Cox, les hypothèses de proportionnalité et de log-linéarité (pour les variables continues) des risques ont été vérifiées par les méthodes graphiques des résidus de Schoenfeld et de Martingale respectivement.

3.2.Valeur ajoutée des paramètres échographiques carotidiens pour l'estimation du risque individuel coronaire et de démence

Au cours des 5 dernières années, il y a eu une véritable explosion dans la recherche de nouveaux marqueurs de risque susceptibles d'améliorer les prédictions individuelles (cardiovasculaires) après prise en compte des facteurs de risque établis. Parallèlement, de nouveaux indices statistiques de discrimination notamment ont été développés (cf. paragraphes suivants). Pour rappel, la discrimination d'un modèle est sa capacité à discriminer les sujets faisant un événement de ceux qui n'en font pas. Autrement dit, un modèle est discriminant s'il prédit une probabilité d'évènement plus importante à un sujet qui fait effectivement un évènement par rapport à celui qui n'en fait pas. Plusieurs méthodes de discrimination sont utilisées à l'heure actuelle dont l'aire sous

la courbe ROC, le c de Harrell ¹⁷⁵ qui est une adaptation de la courbe ROC aux données censurées et les indices de reclassification ¹⁷⁶, d'apparition plus récente.

3.2.1. Courbe ROC

Classiquement, une courbe ROC est un graphique représentant la sensibilité d'un marqueur pour un diagnostic (axe des ordonnées) en fonction de 1-spécificité (axe des abscisses). Autrement dit, il s'agit du taux de vrais positifs en fonction du taux de faux positifs. On obtient alors la représentation graphique suivante (figure 20). La courbe ROC est couramment utilisée pour évaluer la capacité d'un test diagnostique à discriminer les malades des non-malades. L'indice qualitatif utilisé à cet effet est l'aire sous la courbe ROC (ou area under the ROC curve = AUC) qui représente la probabilité qu'un sujet malade ait un score au test plus élevé qu'un sujet non malade. Un test parfait ayant une sensibilité et une spécificité de 1 donnera une AUC de 1 (courbe A sur la figure 20). Un test non discriminant ne fera pas mieux que le hasard et donnera une AUC de 0,5 (droite C). En pratique courante, l'AUC se situe entre 0,5 et 1 (courbe B).

La courbe ROC est également utilisée en épidémiologie analytique afin d'évaluer les capacités discriminantes d'un modèle. L'AUC représente alors la probabilité que le modèle donne une probabilité prédite plus importante pour un cas que pour un non-cas.

Dans le présent travail, nous avons construit des courbes ROC à partir de probabilités prédites par des modèles de Cox pour les événements coronaires à 6 ans et les démences à 7 ans à l'aide de la librairie ROCR du logiciel R. Afin d'évaluer l'intérêt d'un nouveau marqueur pour améliorer la prédiction du risque d'évènement, il est possible de comparer les AUC issues de 2 modèles emboîtés : un modèle comprenant les facteurs de risque classiques et un second modèle comprenant les FDR classiques + le nouveau marqueur ¹⁷⁷.

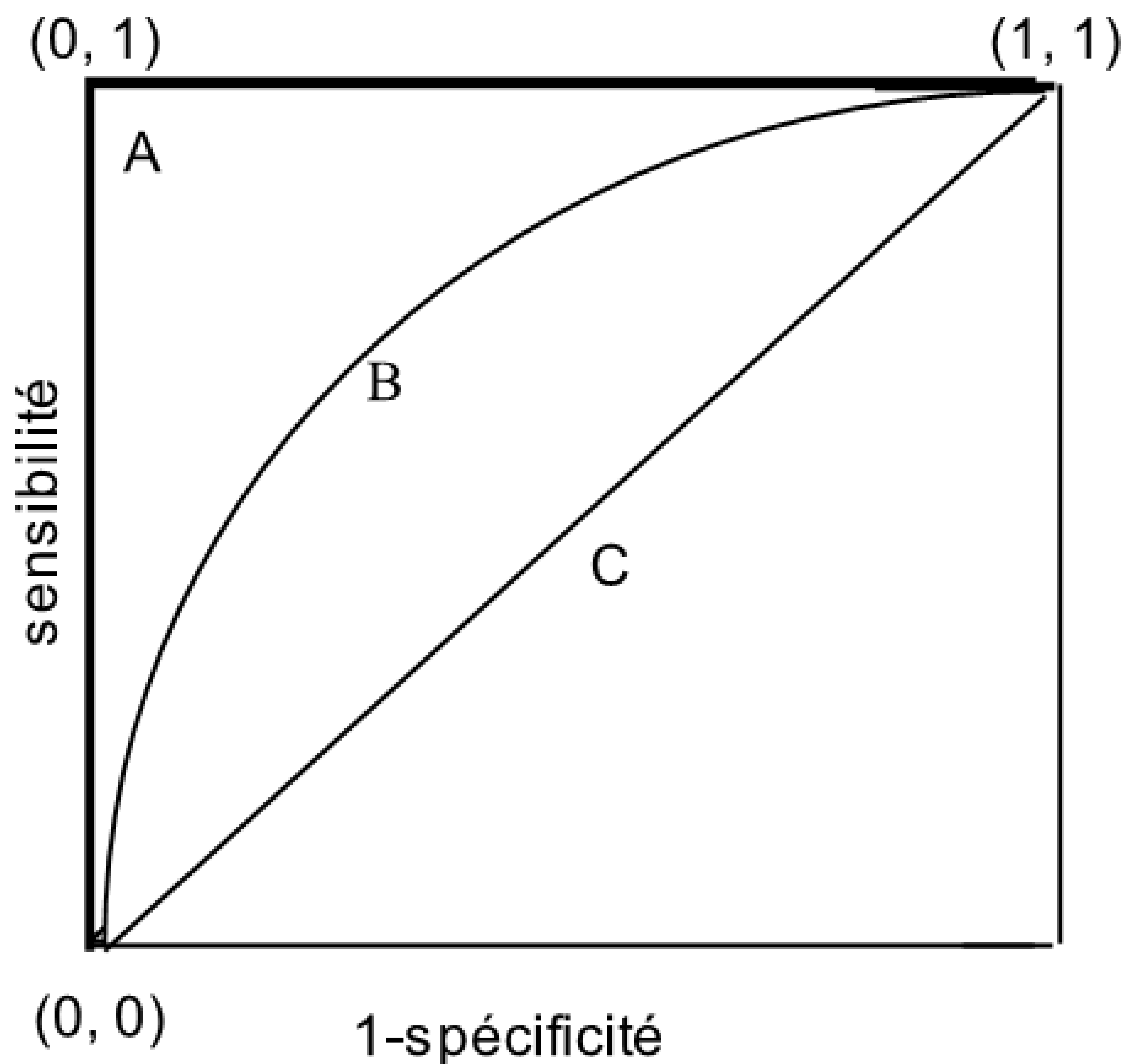


Figure 20 : Courbe ROC

Une des difficultés rencontrées avec la courbe ROC est son manque de sensibilité lié au fait qu'elle ne prend pas en compte la valeur des probabilités prédites par le modèle, mais uniquement les rangs des sujets en termes de probabilités prédites. A titre d'exemple, 2 sujets à faible risque cardiovasculaire (1,0% vs. 1,1%) ont le même impact sur l'AUC que 2 sujets dont l'un est à risque intermédiaire (5%) vs. l'autre à risque élevé (20%). De par cette caractéristique, l'AUC est peu sensible à l'ajout de nouveaux marqueurs dans un modèle, y compris ceux fortement associés à l'évènement. Ainsi, dans la Women's Health Study, une cohorte de 26 000 femmes non diabétiques, suivies pour les évènements cardiovasculaires pendant 10 ans, l'ajout de la pression artérielle systolique (risque relatif = 2,5) à un modèle initial comprenant l'âge, n'augmentait l'AUC que de 0,04 (0,70 à 0,74)¹⁷⁸. Or, comme nous l'avons vu plus haut, la tendance actuelle est à la recherche de nouveaux marqueurs permettant d'affiner la prédiction du risque cardiovasculaire, surtout chez

les sujets à risque intermédiaire/faible qui représentent la majorité des cas d'évènements cardiovasculaires. Il était donc nécessaire de développer de nouveaux indices plus sensibles.

3.2.2. Indice c de Harrell

L'indice c de Harrell est une extension de l'AUC adaptée aux données censurées ¹⁷⁵, typiquement utilisable pour notre présent travail. Il est défini comme la proportion de paires de sujets comparables pour lesquelles les temps prédits (T) et observés (X) sont concordants. En pratique, une paire de sujets i et j est comparable si elle contient au moins un évènement (soit évènement + évènement, soit évènement + non-évènement) et si les 2 sujets ont des durées de suivi au moins égales, i.e. si au sein d'une paire, un sujet a présenté un évènement et que l'autre sujet est censuré avant la survenue de cet évènement, la paire n'est pas comparable. Une paire est concordante si pour $X_i < X_j$, on a $T_i < T_j$.

Outre le fait que comme l'AUC, le c de Harrell est basé sur les rangs des sujets en termes de délais prédits, c'est également un estimateur biaisé de la probabilité de concordance puisque toutes les paires de sujets ne sont pas comparables (censure avant évènement ou censure des 2 sujets à la date de point). Enfin, l'indice c est sensible à la durée de suivi de l'étude ¹⁷⁹. Pour déterminer l'intérêt d'un nouveau biomarqueur dans la prédiction individuelle du risque, on teste la différence à 0 de l'indice c de 2 modèles emboîtés, un modèle sans et un modèle avec le nouveau biomarqueur. Dans cette thèse, nous avons utilisé des méthodes de ré-échantillonnage (bootstrap) pour tester cette différence et obtenir un intervalle de confiance à 95% de la différence.

3.2.3. Méthodes de reclassification

Face aux limites rencontrées avec les précédents indices, certains auteurs ont proposé de nouvelles méthodes basées sur la quantité et la direction de la reclassification des sujets en termes de probabilité d'évènements après l'ajout d'un nouveau marqueur de risque à un modèle de prédiction ¹⁷⁶.

3.2.3.1. Net Reclassification Index (NRI)

Le NRI représente la proportion de sujets (cas et non cas) correctement reclassés en termes de risque après l'ajout du nouveau biomarqueur. Les sujets sont classés en catégories de risque selon leur probabilité d'évènement prédite par un 1^{er} modèle intégrant les facteurs de risque établi. La 2^{ème} étape consiste à reclasser les sujets partir d'un 2nd modèle de prédiction emboité incluant le nouveau biomarqueur. Cette reclassification est effectuée séparément chez les cas et les non cas : un cas est considéré comme correctement reclassé si son risque prédit augmente après l'ajout du nouveau marqueur ; un non-cas est correctement reclassé si son risque diminue après la prise en compte du nouveau biomarqueur. On obtient ainsi la proportion globale de sujets correctement reclassés. A titre d'exemple, les tableaux 2 et 3 illustrent le calcul du NRI utilisant les catégories de risque de Framingham pour la survenue d'évènements cardiovasculaires.

Tableau 2: Reclassification chez les cas

Modèle sans nouveau marqueur	Modèle avec le nouveau marqueur		
	< 6%	6-20%	> 20%
< 6%			
6-20%			
> 20%			

Tableau 3 : Reclassification chez les non-cas

Modèle sans nouveau marqueur	Modèle avec le nouveau marqueur		
	< 6%	6-20%	> 20%
< 6%			
6-20%			
> 20%			

Les sujets correctement reclassés sont représentés en vert et les sujets mal reclassés en rouge. Les sujets non reclassés sont en blanc. En notant N_{sup} , le nombre de sujets reclassés dans une catégorie de risque supérieure et N_{inf} , dans une catégorie inférieure, après l'ajout du nouveau marqueur, on calcule le NRI séparément pour les cas et les non cas :

$$NRI_{cas} = \frac{(N_{sup, cas} - N_{inf, cas})}{N_{total\ de\ cas}}$$

$$NRI_{non\ cas} = \frac{(N_{inf, non\ cas} - N_{sup, non\ cas})}{N_{total\ de\ non\ cas}}$$

$$NRI_{global} = NRI_{cas} + NRI_{non\ cas}$$

Le NRI peut être testé simplement (hypothèse nulle : $NRI = 0$) à l'aide d'un paramètre z suivant une loi normale, avec \hat{p} représentant la proportion de sujets reclassés :

$$z = \frac{\widehat{NRI}}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{sup, cas} + \hat{p}_{inf, cas}}{N_{cas}} + \frac{\hat{p}_{sup, non\ cas} + \hat{p}_{inf, non\ cas}}{N_{non\ cas}}}}$$

La réserve majeure faite au NRI est qu'il dépend fortement des catégories de risque choisies pour son calcul. En pratique, cette approche en catégorie (« NRI catégoriel ») suppose l'existence de catégories de risque préétablies dans la littérature. Typiquement, dans le domaine de la prédiction cardiovasculaire, les catégories de risque de Framingham (population initiale américaine) ou de l'algorithme Score (populations européennes) sont utilisées. Pour pallier l'absence de catégories de risque préétablies pour certains domaines ou pathologies d'étude, des extensions récentes ont été proposées par Pencina et al ^{176;180}. Il s'agit du NRI continu ou de l'« Integrated Discrimination Index ou Improvement (IDI) », indépendant des classes de risque mais d'interprétation moins intuitive.

3.2.3.2. *Integrated Discrimination Index (IDI)*

L'IDI peut être considéré comme une version continue du NRI utilisant les différences de probabilités prédites au lieu de catégories de risque. Une autre définition de l'IDI est la différence des pentes de discrimination entre l'ancien et le nouveau modèle. La pente de discrimination d'un modèle est la différence moyenne entre les probabilités prédites \bar{p} entre le nouveau et l'ancien modèle, chez les cas et les non-cas.

$$\widehat{IDI} = (\bar{p}_{nouv.modèle,cas} - \bar{p}_{nouv.modèle,non\ cas}) - (\bar{p}_{anc.modèle,cas} - \bar{p}_{anc.\ modèle,non\ cas})$$

De la même manière que le NRI, l'IDI peut être testé simplement à 0 à partir de la statistique de test suivante avec, \widehat{ES}_{cas} désignant l'erreur-type des différences appariées de probabilité prédite entre le nouveau et l'ancien modèle ($\widehat{ES}_{non\ cas}$ désignant cette erreur-type chez les non cas)

$$z = \frac{\widehat{IDI}}{\sqrt{(\widehat{ES}_{cas})^2 + (\widehat{ES}_{non\ cas})^2}}$$

Résultats

1. Caractéristiques générales de la cohorte 3C

Les caractéristiques générales de la cohorte des 3 Cités sont présentées dans le tableau 3. L'âge moyen était de 74,3 ans et 40% des participants étaient des hommes. Comme c'est le cas dans toutes les cohortes de volontaires, le niveau socio-économique observé était supérieur à celui de l'ensemble de la population de même âge. Vingt quatre pourcent des sujets avaient fait des études supérieures et plus de la moitié avaient un revenu mensuel supérieur à 1 500€/mois.

Concernant les prévalences des maladies cardiovasculaires dans leur ensemble et de la maladie coronaire en particulier, celles-ci correspondaient aux fréquences attendues dans ces classes d'âge. On note également une prévalence importante des FDR CV, notamment l'HTA. La consommation de traitements à visée cardiovasculaire était également importante avec 50% de sujets sous antihypertenseurs et 30% sous hypolipémiants.

2. Caractéristiques générales de la cohorte EVA

La population d'EVA est décrite dans le tableau 4. Comme dans l'étude 3C, les sujets d'EVA avaient un niveau d'étude et un niveau socio-économique supérieur à celui de la population générale du même âge. Comme attendu dans une population plus jeune, le profil de risque cardiovasculaire des sujets d'EVA était plus favorable que celui des sujets de 3C, sauf en ce qui concerne le tabagisme actif. Le niveau plus élevé du cholestérol total chez les sujets d'EVA, par rapport à ceux de 3C peut être expliqué d'une part par la diminution des concentrations de cholestérol total avec l'avancée en âge¹⁸¹, mais également par la proportion plus importante de sujets traités par hypolipémiants dans la cohorte 3C (tableaux 4 et 5).

Tableau 4 : Caractéristiques générales des participants de 3C

Caractéristiques générales des participants de 3C
(n = 9 294)

Age, moy. (ET), années	74.3 (5.6)
Sexe masculin, % (n)	39.3 (3 650)
Niveau d'études, % (n)	
Primaire	33.4 (3 102)
Secondaire	43.1 (4 001)
Supérieur	23.5 (2 181)
Revenus \geq 1500 €/mois, % (n)	58.6 (5 449)
IMC, moy. (ET), kg/m ²	25.7 (4.1)
Pression artérielle \geq 140/90 mmHg, % (n)	37.9 (3 511)
Antihypertenseurs, % (n)	49.5 (4 596)
Cholestérol total, moy. (ET), mmol/l	5.82 (0.99)
HDLc, moy. (ET), mmol/l	1.61 (0.41)
Triglycérides, moy. (ET), mmol/l	1.26 (0.62)
Hypolipémiants, % (n)	30.1 (2 793)
Tabagisme actif, % (n)	184 (5.6)
Diabète, % (n)	9.8 (912)
Antécédents cardiovasculaires, % (n)	18.2 (1 693)
Antécédents coronariens, % (n)	11.9 (1 105)
Démences prévalentes, % (n)	2.3 (215)

IMC : indice de masse corporelle ; HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol

Tableau 5 : Caractéristiques des participants d'EVA

Caractéristiques générales	
(n = 1 389)	
Age, moy. (ET), années	65.0 (3.0)
Sexe masculin, % (n)	41.3 (574)
Niveau d'études, ≥ Baccalauréat, % (n)	29.0 (403)
Revenus ≥ 10000 F (1500 €)/mois, % (n)	7.5 (98)
IMC, moy. (ET), kg/m ²	25.5 (3.8)
Pression artérielle ≥ 140/90 mmHg, % (n)	34.7 (481)
Antihypertenseurs, % (n)	17.5 (243)
Cholestérol total, moy. (ET), mmol/l	6.39 (1.00)
HDLc, moy. (ET), mmol/l	1.64 (0.43)
Triglycérides, moy. (ET), mmol/l	1.28 (0.76)
Hypolipémiants, % (n)	24.8 (344)
Tabagisme actif, % (n)	120 (8.6)
Diabètes, % (n)	5.8 (80)
Antécédents cardiovasculaires, % (n)	9.8 (136)
Antécédents coronariens, % (n)	6.6 (92)

IMC : indice de masse corporelle ; HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol

3. Paramètres carotidiens et évènements coronaires incidents dans la cohorte des 3 cités

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, l'association respective des plaques et de l'EIM avec la maladie coronaire reste sujette à controverses, en particulier parce que ces 2 phénotypes résultant de processus physiopathologiques différents sont rarement distingués dans les études et particulièrement celles concernant le sujet âgé. Les données de la littérature suggèrent que les plaques pourraient être plus prédictives d'évènements coronaires que l'EIM. Une autre question restant en suspend est l'apport des plaques et de l'EIM dans l'amélioration de la prédiction du risque coronaire individuel par rapport aux facteurs de risque traditionnels. Outre le fait que la majorité des études sur le sujet concernent des sujets d'âge moyen et ont des protocoles d'échographie très hétérogènes, peu d'entre elles utilisent les techniques statistiques récentes de reclassification largement décrites plus haut.

Notre objectif était donc double :

- Etudier de manière prospective l'association entre les 2 phénotypes carotidiens bien distincts - plaques d'athérome et l'EIM mesurée sans plaques - et la survenue d'évènements coronaires à 6 ans.
- Quantifier l'apport des plaques et de l'EIM pour la prédiction du risque coronaire individuel à 6 ans, par rapport aux facteurs de risque traditionnels.

Cette analyse a porté sur les sujets de l'étude 3C ayant eu une échographie carotidienne à l'inclusion et sans antécédent personnel de maladie coronaire. Le suivi des évènements coronaires était de 6 ans au maximum.

3.1.Méthodes

3.1.1. Population

Parmi les 6 635 sujets (âge 65-86 ans) ayant eu une échographie à l'inclusion, n = 740 avaient un antécédent personnel de maladie coronaire (figure 21). Sur les n = 5 895 sujets restants, n = 147 avaient des données manquantes pour l'EIM et n = 4 pour les plaques. Comme illustré dans le tableau 6, ces 147 sujets différaient des autres essentiellement par un IMC plus important (27,0 vs. 25,5 ; p < 0,001), une pression artérielle élevée (PA ≥ 140/90 mmHg ; 70% vs. 60% ; p = 0,003) et un traitement par statines moins fréquent (7% vs. 15% ; p = 0,01).

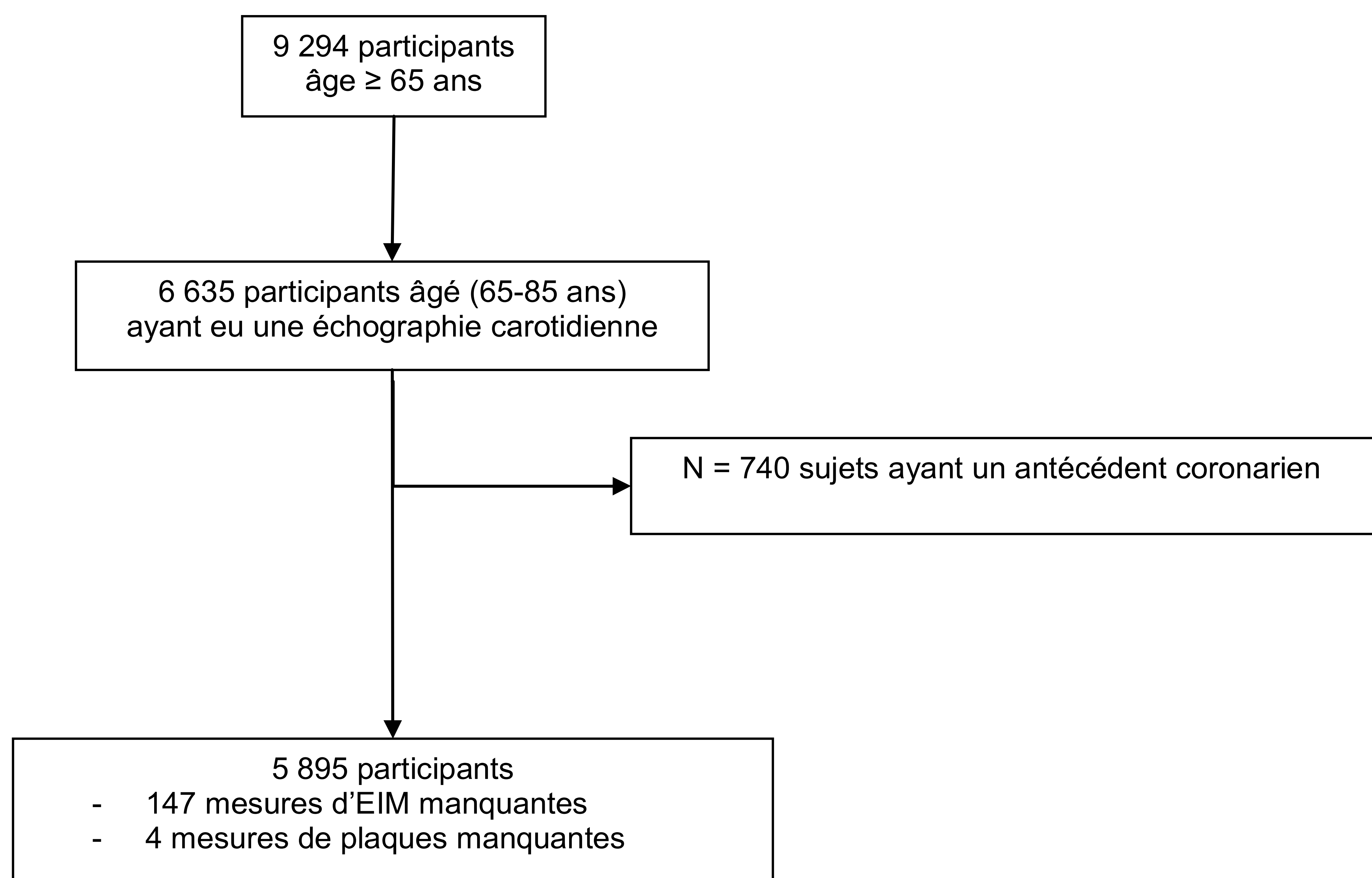


Figure 21 : Flow-chart – Paramètres carotidiens et événements coronaires - Etude 3C ; EIM = Epaisseur intima-média

3.1.2. Analyses statistiques

3.1.2.1. Association des paramètres carotidiens avec les événements coronaires incidents

Pour cette analyse, les variables explicatives principales étaient les plaques carotidiennes (présence ou absence) et l'EIM en quintiles. Les caractéristiques initiales de la population ont été

comparées selon le nombre de sites avec plaques et par quintiles d'EIM au moyen de modèles logistiques polytomiques ajustés sur l'âge, le sexe et le centre d'étude.

Les relations entre les paramètres carotidiens et la survenue du 1^{er} évènement coronaire au cours du suivi ont été estimées dans un 1^{er} temps par des analyses de survie univariée (courbes de Kaplan-Meier, test du log-rank), puis par des modèles de Cox séparés, la référence étant l'absence de plaque ou le 1^{er} quintile d'EIM selon l'analyse considérée.

Tableau 6 : Comparaison des sujets avec données carotidiennes manquantes vs. sujets sans données manquantes à l'inclusion. Etude 3C.

Caractéristique	Pas de donnée manquante (n=5 748)	EIM manquante (n=147)	p*
Age, moy. (ET), années	73,3 (4,9)	73,6 (5,0)	0,01
Hommes, n (%)	2 133 (37,1)	56 (38,1)	< 0,001
IMC, moy. (ET), kg/m ²	25,5 (4,0)	27,0 (5,1)	< 0,001
Cholestérol total, moy. (ET), mmol/l	5,81 (0,96)	5,90 (1,02)	0,26
HDLc, moy. (ET), mmol/l	1,63 (0,41)	1,55 (0,39)	0,04
Triglycérides, moy. (ET), mmol/l	1,24 (0,59)	1,24 (0,66)	0,13
Tabac, n (%)	356 (6,2)	6 (4,1)	0,28
Consommation d'alcool (verres/j), n (%)			
Pas d'alcool	1 105 (19,2)	37 (25,2)	
< 3	2 735 (47,6)	59 (40,1)	0,09
≥ 3	1 645 (28,6)	43 (29,3)	
Diabète, n (%)	487 (8,5)	17 (11,6)	0,23
Pression artérielle ≥ 140/90 mmHg, n (%)	3 448 (60,0)	103 (70,1)	0,003
Statines, n (%)	797 (13,9)	10 (6,8)	0,01
Bêta-bloquants, n (%)	682 (11,9)	15 (10,2)	0,54
Aspirine, n (%)	694 (12,1)	18 (12,2)	0,90
IEC/ARA2, n (%)	937 (16,3)	24 (16,3)	0,86
Inhibiteurs calciques, n (%)	374 (7,2)	15 (11,1)	0,15
Antécédents cardiovasculaires, n (%)	368 (6,4)	10 (6,8)	0,84
Plaques, n (%)	2 549 (44,4)	65 (45,5)	0,51

* Modèle logistique ajusté sur l'âge, le sexe et le centre d'étude. EIM : Epaisseur intima-média ; ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol ; IEC = Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA2 = Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.

Les analyses ont été successivement ajustées sur l'âge, le sexe et le centre (modèle 1), puis sur l'IMC, le tabagisme, la consommation d'alcool, le cholestérol total et HDL, les triglycérides, la présence d'une pression artérielle élevée ($PA \geq 140/90$ mmHg), les traitements cardiovasculaires (bêtabloquants, IEC, ARA2, inhibiteurs calciques, aspirine et statines), le diabète (glycémie ≥ 7 mmol/l ou prise d'un traitement antidiabétique) et les antécédents cardiovasculaires hors maladie coronaire (modèle 2). Nous avons recherché les interactions potentielles entre les plaques, le risque coronaire et certains facteurs de risque prédéfinis (âge, sexe, IMC, diabète, cholestérol total, et EIM).

A l'issue de cette première analyse, seules les plaques carotidiennes étaient associées aux événements coronaires. Les analyses suivantes concernent donc uniquement ce phénotype carotidien.

3.1.2.2. Valeur ajoutée des plaques pour la prédiction du risque coronaire individuel à 6 ans

Afin d'évaluer l'intérêt des plaques carotidiennes pour l'amélioration de la prédiction des événements coronaires en termes de discrimination, nous avons comparé les capacités discriminatives de 2 modèles emboîtés : un premier modèle comprenant les facteurs de risque traditionnels, les traitements cardiovasculaires et les antécédents CV (modèle A) et le modèle B, correspondant au modèle A + les plaques carotidiennes. Comme nous l'avons indiqué dans le paragraphe des méthodes générales, nous avons utilisé 2 indices de discrimination : l'AUC et le C de Harrell¹⁷⁵, et un indice de reclassification : le NRI/IDI de Pencina¹⁷⁶.

Les AUC entre les modèles A et B ont été comparées par le test de DeLong¹⁷⁷ prenant en compte la non-indépendance des données. La différence entre les C de Harrell issus de chaque modèle a été testée à l'aide de méthodes de rééchantillonnage (bibliothèques *boot* et *rnc* du logiciel R). Mille répliques ont été effectuées pour obtenir une distribution de cette différence de C et

calculer un intervalle de confiance à 95%. Concernant le NRI, les catégories de risque de Framingham n'ont pu être utilisées dans la population de 3C qui est à bas risque cardiovasculaire. Nous avons donc utilisé les quartiles du risque prédit à 6 ans issus du modèle A comme catégories (< 2,3%, 2,3-3,6%, 3,6-6,3% and > 6,3%), Pour s'affranchir de la limite liée aux catégories de risque, nous avons également calculé le NRI continu.

3.2.Résultats

3.2.1. Caractéristiques des sujets à l'inclusion

L'âge moyen (ET) de la population pour cette analyse était de 73,3 (4,9) ans et 37,1% étaient des hommes. L'EIM-ACC moyenne (ET) était de 0,712 (0,120) mm et 44,4% des sujets avaient des plaques. Le niveau moyen des FDR CV et de prise de traitements était plus important chez les sujets ayant des plaques et chez ceux ayant une EIM plus élevée. Il existait une relation positive entre l'EIM et la présence de plaques. Les caractéristiques à l'inclusion en fonction des paramètres carotidiens sont décrites dans les tableaux 7 et 8.

Tableau 7 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion selon le nombre de sites carotidiens avec plaques. Etude 3C.

Caractéristique	Pas de plaque (n=3 277)	1 site avec plaque(s) (n=1 140)	≥ 2 sites avec plaque(s) (n=1 474)	p*
Age, moy. (ET), années	72,3 (4,6)	73,8 (4,9)	75,0 (5,0)	< ,001
Sexe masculin, n (%)	1 095 (33,4)	434 (38,1)	658 (44,6)	< ,001
IMC, moy. (ET), kg/m ²	25,3 (4,0)	25,7 (4,0)	25,9 (4,1)	< ,001
Cholestérol total sérique, moy. (ET), mmol/l	5,82 (0,95)	5,79 (0,95)	5,81 (1,00)	0,28
HDLc, moy (ET), mmol/l	1,66 (0,41)	1,60 (0,40)	1,58 (0,39)	< ,001
Tabagisme actif, n (%)	184 (5,6)	71 (6,2)	107 (7,3)	0,006
Consommation d'alcool, n (%), verres/jour				
Pas d'alcool	650 (19,8)	213 (18,7)	277 (18,8)	
< 3	1 602 (48,9)	553 (48,5)	638 (43,3)	0,91
≥ 3	872 (26,6)	332 (29,1)	483 (32,8)	
Diabète, n (%)	210 (6,5)	123 (11,0)	170 (11,8)	< ,001
Pression artérielle ≥ 140/90 mmHg, n (%)	1 803 (55,0)	732 (64,2)	1 013 (68,7)	< ,001
Statines, n (%)	384 (13,3)	176 (17,0)	247 (17,9)	< ,001
Bétabloquants, n (%)	360 (12,5)	130 (12,6)	206 (14,9)	0,07
Aspirine, n (%)	291 (10,1)	141 (13,6)	278 (20,1)	< ,001
IEC/ARA2, n (%)	422 (14,6)	223 (21,5)	316 (22,8)	< ,001
Inhibiteurs calciques, n (%)	181 (6,3)	77 (7,4)	130 (9,4)	0,02
EIM, moy. (ET), mm	0,693 (0,113)	0,721 (0,123)	0,747 (0,125)	< ,001

*

Régression logistique polytomique ajustée sur l'âge, le sexe et le centre d'étude. EIM : Epaisseur intima-média ; ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol ; IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.

Tableau 8 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion en fonction de l'EIM. Etude 3C.

	< 0,610 (n=1 108)	0,610-0,665 (n=1 111)	0,665-0,725 (n=1 157)	0,725-0,805 (n=1 207)	≥ 0,805 (n=1 165)	p*
EIM-ACC en mm						
Age, moy. (ET), années	71,9 (4,4)	72,3 (4,4)	73,2 (4,8)	74,0 (4,9)	75,0 (5,0)	< ,001
Sexe masculin, n (%)	384 (34,7)	371 (33,4)	392 (33,9)	443 (36,7)	543 (46,6)	< ,001
IMC, moy. (ET), kg/m ²	25,0 (4,0)	25,2 (4,0)	25,5 (4,0)	25,5 (3,8)	26,2 (4,0)	< ,001
Cholestérol total sérique, moy. (ET), mmol/l	5,78 (0,95)	5,79 (0,94)	5,80 (0,95)	5,85 (0,95)	5,84 (1,02)	0,009
HDLc, moy (ET), mmol/l	1,66 (0,41)	1,66 (0,43)	1,66 (0,41)	1,60 (0,39)	1,57 (0,38)	< ,001
Tabagisme actif, n (%)	64 (5,8)	75 (6,8)	65 (5,6)	74 (6,1)	78 (6,7)	0,66
Consommation d'alcool, n (%), verres/jour						
Pas d'alcool	218 (19,7)	218 (19,6)	244 (21,1)	213 (17,7)	212 (18,2)	
< 3	544 (49,1)	551 (49,6)	538 (46,5)	584 (48,4)	518 (44,5)	0,98
≥ 3	290 (26,2)	288 (25,9)	324 (28,0)	357 (29,6)	386 (33,1)	
Diabète, n (%)	73 (6,7)	84 (7,6)	107 (9,4)	90 (7,7)	133 (11,7)	0,005
Pression artérielle ≥ 140/90 mmHg, n (%)	581 (52,4)	611 (55,0)	578 (58,6)	768 (63,6)	810 (69,5)	< ,001
Statines, n (%)	154 (15,8)	156 (15,8)	158 (14,9)	174 (15,8)	155 (14,7)	0,95
Bétabloquants, n (%)	104 (10,7)	127 (12,9)	146 (13,8)	156 (14,1)	149 (14,2)	0,05
Aspirine, n (%)	105 (10,8)	105 (10,6)	152 (14,3)	150 (13,6)	182 (17,3)	0,06
IEC/ARA2, n (%)	142 (14,6)	175 (17,7)	176 (16,6)	204 (18,5)	240 (22,8)	0,003
Inhibiteurs calciques, n (%)	79 (8,1)	60 (6,1)	82 (7,7)	78 (7,1)	75 (7,1)	0,070
Plaques carotidiennes, n (%)						
Pas de plaque	736 (66,4)	688 (61,9)	659 (57,0)	619 (51,3)	497 (42,7)	
1 site avec plaque(s)	201 (18,1)	204 (18,4)	221 (19,1)	233 (19,3)	258 (22,2)	< ,001
≥ 2 sites avec plaque(s)	171 (15,4)	219 (19,7)	277 (23,9)	355 (29,4)	410 (35,2)	

* Régression logistique polytomique ajustée sur l'âge, le sexe et le centre d'étude. EIM-ACC : Epaisseur intima-média mesurée au niveau de l'artère carotide commune ; ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol ; IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.

3.2.2. Associations avec les événements coronaires

3.2.2.1. Événements coronaires globaux

Après un suivi médian de 5,4 ans, n = 223 événements coronaires ont été recensés dont 41 étaient fatals. Comme illustré dans les figures 22 et 23, la présence de plaques carotidiennes était associée à un risque augmenté d'évènement coronaire. Il existait un gradient de risque entre le nombre de sites carotidiens contenant des plaques et le risque de coronaropathie. A l'inverse, l'EIM n'était pas associée à la survenue d'évènements coronaires.

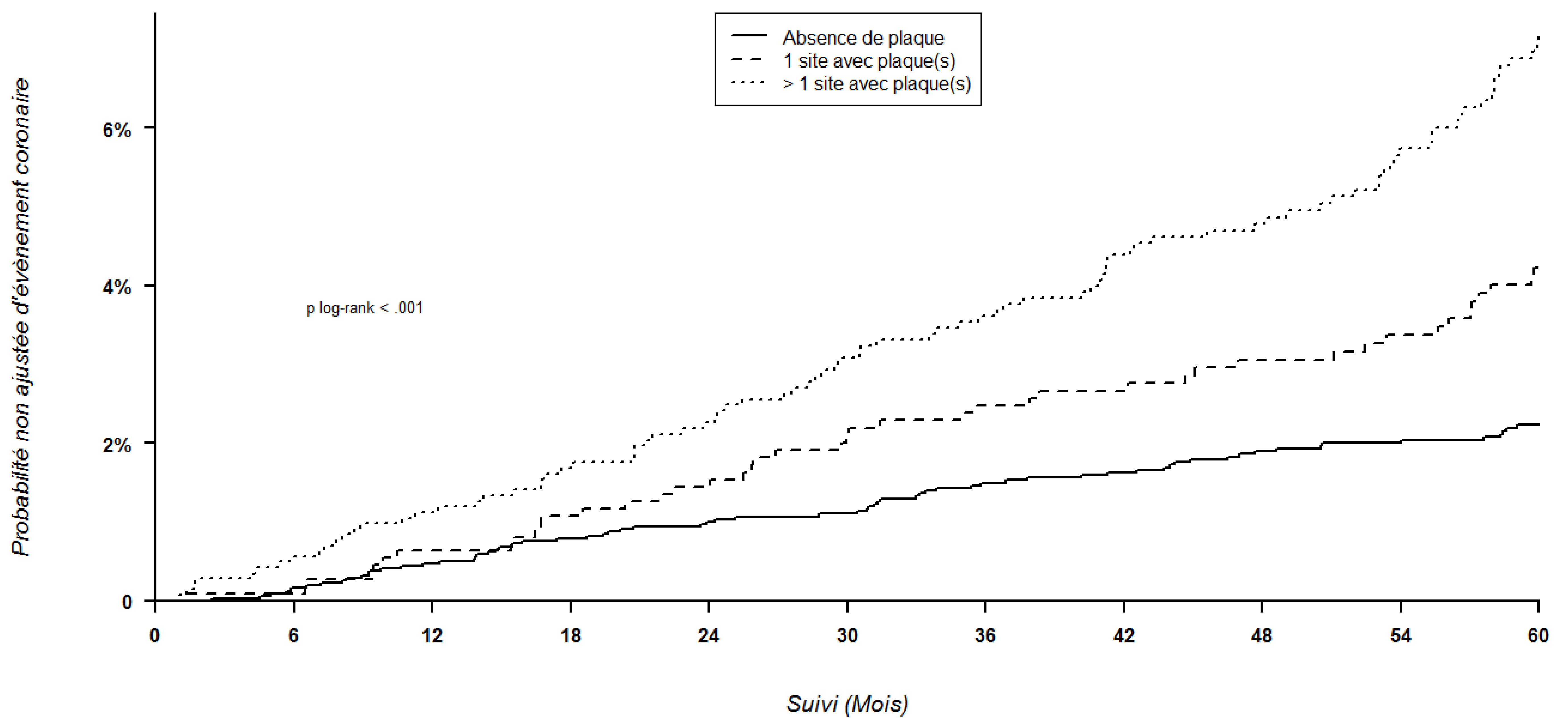


Figure 22 : Probabilité cumulée non ajustée d'évènement coronaire selon la présence ou l'absence de plaques carotidiennes. Etude 3C.

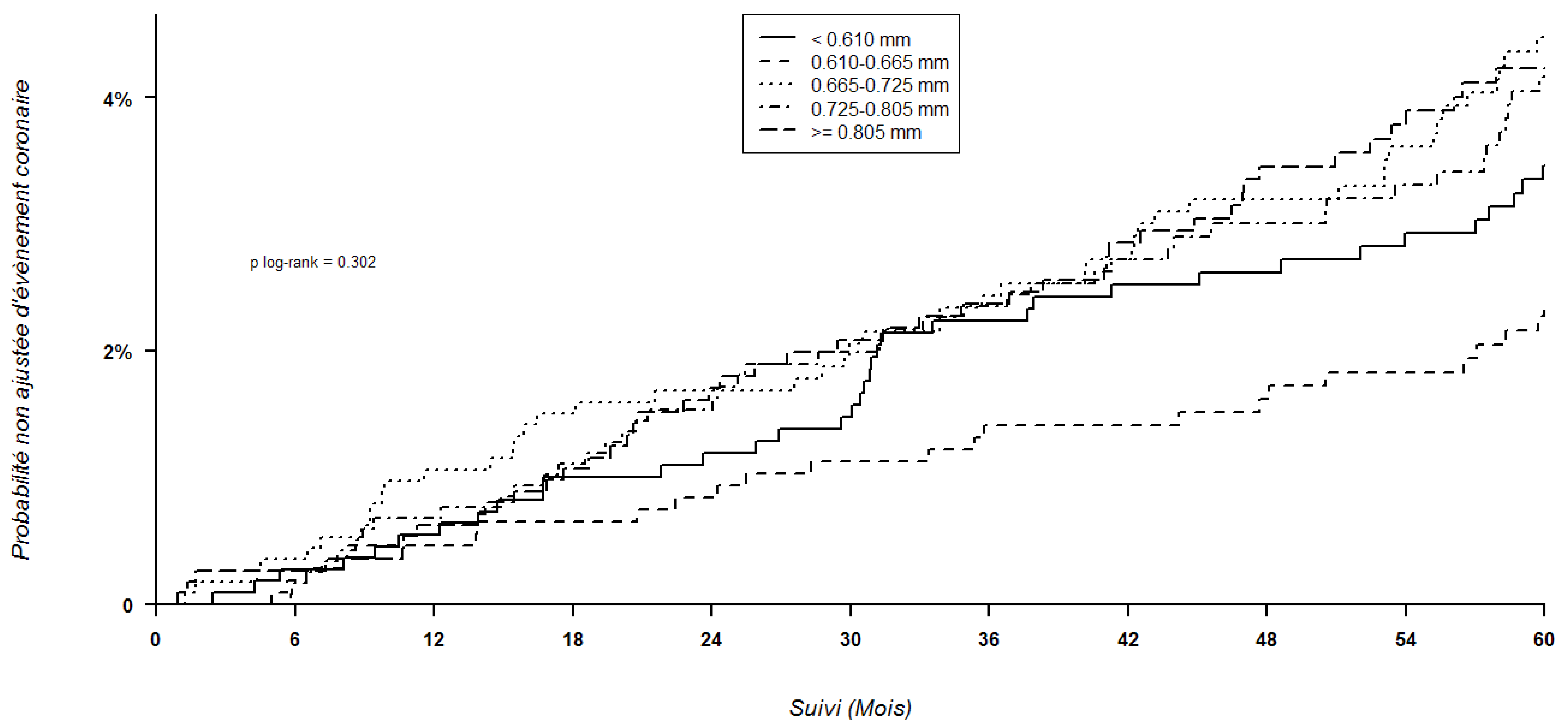


Figure 23 : Probabilité cumulée non ajustée d'évènement coronaire par quintiles d'EIM. Etude 3C.

Le même profil d'associations était retrouvé après ajustement complet (tableau 9, modèle 2). Le fait d'avoir des plaques carotidiennes à l'inclusion était associé à une augmentation du risque coronaire ($HR_{\text{plaques oui vs. non}} = 1,81$; $IC_{95\%} = 1,32-2,47$), avec une augmentation graduelle de ce risque selon le nombre de sites carotidiens athéromateux ($HR_{\text{plaques sur 1 site vs. 0 plaque}} = 1,53$; $IC_{95\%} = 1,04-2,25$; $HR_{\text{plaques sur } \geq 2 \text{ sites vs. 0 plaque}} = 2,16$; $IC_{95\%} = 1,53-3,03$; $p_{\text{tendance}} < 0,001$). L'EIM quant à elle n'était pas associée au risque coronaire que ce soit en quintiles ($HR_{5e \text{ vs. } 1er \text{ quintile}} = 0,78$; $95\% \text{ CI} = 0,49-1,22$; $p_{\text{tendance}} = 0,48$) ou en continu (augmentation d'un écart-type) ($HR_{EIM \text{ } 1ET} = 0,97$; $IC_{95\%} = 0,84-1,12$). L'inclusion des 2 paramètres carotidiens dans un même modèle donnait des résultats identiques.

Le détail des effets des facteurs inclus dans ces modèles et les critères d'Akaike sont présentés en annexes V et VI.

Tableau 9 : Associations multivariées entre les paramètres carotidiens et la survenue d'évènements coronaires à 6 ans. Etude 3C.

	Modèle 1			Modèle 2		
	n	HR	IC 95%	n	HR	IC 95%
Plaques carotidiennes						
Plaques (oui vs. non)	223	2,15	1,62-2,86	198	1,81	1,32-2,47
Absence de plaque	79	1,00	Ref,	68	1,00	Ref,
1 site avec plaques	46	1,60	1,11-2,32	44	1,53	1,04-2,25
≥ 2 sites avec plaques	98	2,61	1,91-3,57	86	2,16	1,53-3,03
p tendance			< ,001			< ,001
EIM carotidienne. mm						
< 0,610	40	1,00	Ref,	38	1,00	Ref,
[0,610-0,665[31	0,79	0,50-1,27	27	0,67	0,41-2,00
[0,665-0,725[48	1,15	0,75-1,76	46	1,01	0,65-1,57
[0,725-0,805[48	1,06	0,69-1,63	40	0,81	0,51-1,27
≥ 0,805	48	1,00	0,64-1,54	41	0,78	0,49-1,22
p tendance			0,63			0,48
Pour 1 ET (0,120 mm)	215	1,03	0,90-1,18	192	0,97	0,84-1,12

HR et IC 95% issus de modèles de Cox. Modèle 1 ajusté sur l'âge, le sexe et le centre. Modèle 2 = Modèle 1 + IMC, tabagisme, consommation d'alcool, cholestérol total et HDL, triglycérides, PA ≥ 140/90 mmHg, diabète, bêta-bloquants, IEC, ARA2, ICA, aspirine, statines et antécédents cardiovasculaires autres que coronaires.

3.2.2.2. Interactions et analyses par sous-groupe

L'analyse de l'association des plaques carotidiennes avec les évènements coronaires au sein de différentes catégories de facteurs de risque (tableau 10) suggère un effet plus important des plaques chez les sujets non hypertendus ($p_{\text{interaction}} = 0,04$), chez ceux ne prenant pas de traitement antihypertenseur ($p_{\text{interaction}} = 0,04$) et chez ceux ayant une EIM < médiane ($p_{\text{interaction}} = 0,02$). Ces résultats sont toutefois à interpréter avec précaution, compte-tenu de l'inflation du risque de 1^{ère} espèce.

Tableau 10 : Associations entre les plaques carotidiennes à l'inclusion et les événements coronaires par sous-groupes. Etude 3C.

Plaques carotidiennes (oui vs. non)	Événement coronaires (n = 223)			
	n	HR	IC 95%	p interaction
Age				
65-74 ans (n = 3 598)	128	1,87	1,30-2,68	0,39
75-79 ans (n = 1 590)	70	2,41	1,43-4,07	
≥ 80 ans (n = 707)	25	4,17	1,23-14,1	
Sexe				
Masculin (n = 2 189)	133	1,85	1,28-2,66	0,15
Féminin (n = 3 706)	90	2,63	1,67-4,15	
IMC				
< 25 (n = 2 880)	95	2,93	1,85-4,63	0,14
25-30 (n = 2 253)	100	1,71	1,13-2,59	
≥ 30 (n = 754)	28	1,77	0,80-3,90	
Diabète				
Non (n = 5 276)	167	1,98	1,43-2,73	0,68
Oui (n = 504)	50	2,44	1,26-4,72	
Cholestérol sérique				
< 6,2 mmol/l (n = 3 933)	138	2,42	1,68-3,51	0,29
≥ 6,2 mmol/l (n = 1 848)	79	1,83	1,14-2,94	
Pression artérielle				
< 140/90 mmHg (n = 2 344)	74	3,13	1,89-5,18	0,04
≥ 140/90 mmHg (n = 3 551)	149	1,77	1,25-2,49	
Traitement anti-hypertenseur				
Non (n = 3 306)	94	2,72	1,75-4,22	0,04
Oui (n = 2 589)	129	1,60	1,10-2,32	
Traitement hypolipémiant				
Non (n = 4 213)	152	2,35	1,66-3,32	0,30
Oui (n = 1 682)	71	1,68	1,00-2,80	
EIM carotidienne, médiane				
< 0,695 mm (n = 2 826)	91	2,88	1,85-4,50	0,02
≥ 0,695 mm (n = 2 922)	124	1,50	1,03-2,19	

HR, IC95% et tests d'interactions issus de modèles de Cox ajustés sur l'âge, le sexe et le centre.
EIM : Epaisseur intima-média ; ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle.

3.2.2.3. Analyses de sensibilité

Dans le modèle ajusté complet, $n = 967$ sujets ayant au moins 1 donnée manquante pour une variable d'ajustement étaient de fait exclus des calculs. Nous avons donc refait les analyses principales après imputation des données manquantes pour ces variables, par des techniques d'imputations multiples adaptées aux modèles de Cox¹⁸². Dix jeux de données imputées ont été créés, puis combinés selon les règles de Rubin¹⁸³. Le tableau 11 montre la fréquence des valeurs manquantes pour chaque variable. Pour imputer les valeurs manquantes, nous avons retenu l'hypothèse de valeurs « manquantes au hasard » et de type non-monotone. Comme illustré dans le tableau 12, cette analyse a donné des résultats similaires à ceux de l'analyse principale décrite plus haut.

Tableau 11 : Nombre de valeurs manquantes par variable. Etude 3C.

n = 5 895 sujets	Nombre de valeurs manquantes
Age	0
Sexe	0
IMC	8
Cholestérol total sérique	114
HDLc	114
Tabagisme actif	2
Consommation d'alcool	271
Diabète	115
Pression artérielle \geq 140/90 mmHg	0
Statines	579
Bétabloquants	579
Aspirine	579
IEC/ARA2	579
Inhibiteurs calciques	579
Antécédents cardiovasculaires	2
Plaques carotidiennes	4
EIM	147
Evènements coronaires	154

* Nombre de valeurs manquantes pour les variables utilisées dans les modèles, parmi l'échantillon de n = 5 895 sujets sans antécédent coronaire et ayant eu une échographie carotidienne à l'inclusion. IMC : indice de masse corporelle ; HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol ; IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.

Tableau 12 : Associations multivariées entre les paramètres carotidiens et la survenue d'évènements coronaires à 6 ans. Données imputées pour les variables d'ajustement. Etude 3C.

	n	HR	IC 95%
Plaques carotidiennes			
Plaques (oui vs. non)	223	1,89	1,41-2,52
Absence de plaque	79	1,00	Ref,
1 site avec plaques	46	1,44	0,99-2,09
≥ 2 sites avec plaques	98	2,27	1,65-3,12
p tendance			< ,001
EIM carotidienne, mm			
< 0,610	40	1,00	Ref,
[0,610-0,665[31	0,73	0,45-1,17
[0,665-0,725[48	1,02	0,67-1,57
[0,725-0,805[48	0,94	0,61-1,44
≥ 0,805	48	0,87	0,56-1,35
p tendance			0,92
Pour 1 ET (0,120 mm)	215	0,99	0,86-1,13

HR et IC 95% issus d'un modèle de Cox ajusté sur l'âge, le sexe, le centre, l'IMC, tabagisme, consommation d'alcool, cholestérol total et HDL, triglycérides, PA ≥ 140/90 mmHg, diabète, bêta-bloquants, IEC, ARA2, ICA (inhibiteurs calciques), aspirine, statines et antécédents cardiovasculaires autres que coronaires. Les covariables manquantes (n=967 sujets) ont été imputées.

3.2.3. Intérêt des plaques carotidiennes dans la prédiction individuelle du risque coronaire

Dans le chapitre précédent, nous avons vu que les plaques carotidiennes, mais pas l'EIM, étaient associée à un risque majoré d'évènement coronaire incident. Nous allons à présent nous intéresser à l'apport des plaques carotidiennes pour la prédiction du risque coronaire individuel à 6 ans.

3.2.3.1. Mesures de discrimination

L'ajout des plaques à un modèle comprenant les facteurs de risque conventionnels (modèle complet de l'analyse d'association) améliorait significativement les capacités discriminatives de celui-ci avec une augmentation significative de l'aire sous la courbe ROC (0,728 à 0,745 ; $p = 0,04$), ainsi que le c de Harrell (0,748 à 0,762 ; $p < 0,001$).

3.2.3.2. Indices de reclassification

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre des méthodes, nous avons également analysé l'apport des plaques pour améliorer la reclassification en termes de risque individuel prédit. Par rapport aux précédentes, cette approche a l'avantage d'être d'interprétation clinique plus intuitive. Comme illustré dans le tableau 13, l'ajout des plaques au modèle complet utilisé dans l'analyse principale permettait de reclasser correctement 11,7% des sujets (IC95% = 3,1-20,0%) lorsque le risque prédit était catégorisé en quartiles. L'amélioration de la reclassification, concernait essentiellement les « non-cas » chez qui le risque prédit diminuait significativement avec l'ajout des plaques carotidiennes au modèle. Le NRI continu global était de 39,2% (IC95%=25,0-53,4%) avec 18,2% des cas ($p=0,01$) et 21,0% des non-cas ($p < 0,001$) correctement reclassés (tableau 11). Enfin, l'Integrated Discrimination Index (IDI) était également significatif (IDI = 0,008 ; IC95% = 0,003-0,012 ; $p < 0,001$).

Tableau 13 : Net Reclassification index. Probabilités prédites à 6 ans par un modèle sans, puis avec les plaques carotidiennes. Etude 3C.

Statut en fin de suivi (6 ans)	Risque prédit à 6 ans (modèle avec plaques)				% (IC 95%) de sujets correctement reclassés
	Risque prédit à 6 ans (modèle sans plaques)	< 2,2%	2,2-3,6%	3,6-6,2%	
Evènement coronaire n = 217	< 2,2%	6	4	0	0
	2,2-3,6%	8	8	13	0
	3,6-6,2%	0	12	22	21
	> 6,3%	0	0	9	95
Pas d'évènement n = 5 411	< 2,3%	1 042	203	8	0
	2,3-3,6%	441	512	279	1
	3,6-6,3%	1	399	553	254
	> 6,3%	0	0	252	907
Net Reclassification Index					11,7 (3,1 - 20,0)

Analyses ajustées sur l'âge, le sexe, le centre, l'IMC, tabagisme, consommation d'alcool, cholestérol total et HDL, triglycérides, PA \geq 140/90 mmHg, diabète, bêta-bloquants, IEC, ARA2, ICA, aspirine, statines et antécédents cardiovasculaires autres que coronaires + les plaques carotidiennes (nouveau modèle).

Tableau 14 : Net Reclassification index continu. Probabilités prédites à 6 ans par un modèle sans, puis avec les plaques carotidiennes. Etude 3C.

Evolution du risque coronaire prédit*	Evènements coronaires	Pas d'évènement coronaire	NRI global
Augmentation	59,1%	39,5%	-
Diminution	40,9%	60,5%	-
% (IC 95%) de sujets correctement reclassés	18,2 (4,3-32,1)	21,0 (18,2-23,8)	39,2 (25,0-53,4)

* Evolution du risque coronaire prédit entre un modèle comprenant les FDR CV traditionnels et un second modèle comprenant les mêmes facteurs + les plaques carotidiennes.

4. Paramètres carotidiens et polymorphismes génétiques de la maladie coronaire – Etudes 3C et EVA

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, l'apparition récente des études d'association en génome entier a conduit à identifier sur le chromosome 9p21, plusieurs polymorphismes nucléotidiques associés de manière robuste à la maladie coronaire. Les voies physiopathologiques impliquées dans ces associations restent encore mal connues. Des travaux de recherche fondamentale suggèrent des mécanismes moléculaires impliqués dans le processus athéromateux. Pour étayer cette hypothèse, nous avons souhaité explorer les associations possibles entre le locus 9p21, par l'un de ces polymorphismes (rs1333049), et des marqueurs d'athérosclérose subclinique. Les quelques études sur le sujet ont majoritairement étudié ces associations avec l'EIM, sans distinction claire avec les plaques d'une part, et chez le sujet d'âge moyen d'autre part.

A partir des données de l'étude 3C et de l'étude EVA dont les protocoles d'échographie étaient très similaires, notre objectif était d'étudier :

- Les associations respectives entre les plaques d'athérome, l'EIM diffuse et le polymorphisme nucléotidique rs1333049, l'un des SNPs du locus 9p21 ayant montré le lien le plus robuste avec la maladie coronaire.
- Parmi les sujets de l'étude EVA ayant eu un suivi échographique à 4 ans, d'étudier le lien entre le rs1333049 et l'évolution temporelle des phénotypes carotidiens.

4.1.Méthodes

4.1.1. Populations

4.1.1.1. Etude 3C

Parmi les 6 635 sujets de l'étude 3C ayant eu une échographie carotidienne à l'inclusion, 3 592 issus des centres de Bordeaux et Dijon ont été génotypés pour le rs1333049. Ces derniers étaient légèrement plus âgés (73,7 vs. 74,5 ans ; $p < 0,001$) et avaient moins de plaques carotidiennes (51,3% vs. 56,8 ; $p = 0,02$) que les 1 209 sujets n'ayant pas été génotypés pour ce SNP (tableau 15). Enfin, les 401 sujets ayant un antécédent coronaire personnel ont été exclus de cette analyse, donnant un échantillon final de 3 191 sujets pour l'étude 3C (figure 24).

4.1.1.2. Etude EVA

Parmi les 1 389 sujets d'EVA, les 254 sujets inclus dans les 6 premiers mois de l'étude avaient des données d'échographie carotidienne non fiables et ont donc été exclus de l'analyse. Sur les 1 135 sujets restants, 962 ont été génotypés pour le rs1333049. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les sujets génotypés par rapports aux « non-génotypés » (tableau 15). Enfin, comme dans la cohorte 3C, 55 participants ayant un antécédent coronarien ont été exclus de l'analyse donnant une taille finale d'échantillon de 907 sujets pour EVA (figure 25).

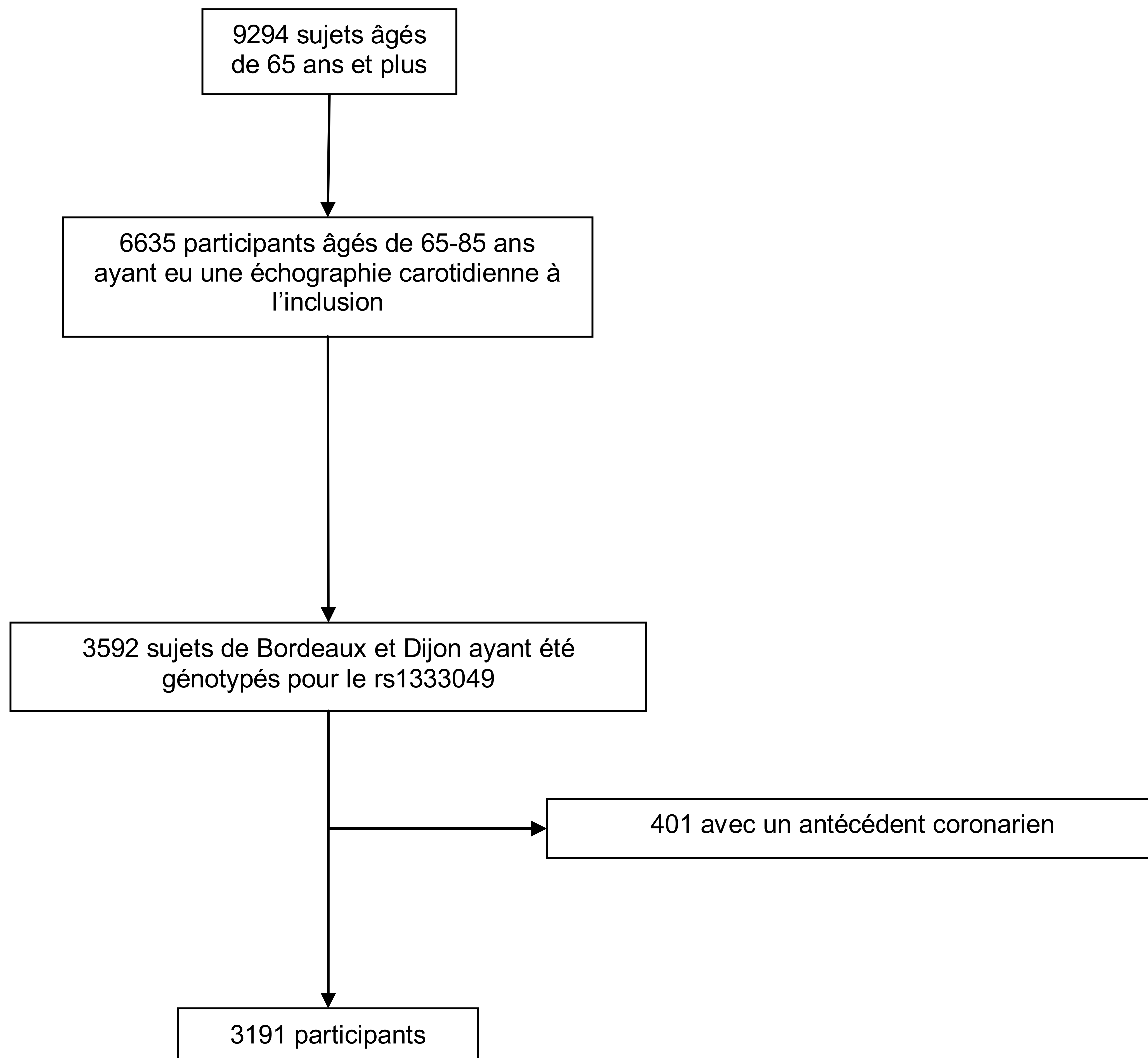


Figure 24 : Flow-chart des sujets ayant une échographie carotidienne et le génotype du rs1333049. Etude 3C.

Une 2nde échographie a été réalisée après 4 ans de suivi, par les mêmes opérateurs qu'à l'inclusion, selon le même protocole. Sur les 907 sujets à l'inclusion, l'évolution des plaques à 4 ans était disponible pour 890 d'entre eux et n = 66 avaient des données manquantes pour l'évolution de l'EIM. Ces 66 sujets étaient plus souvent diabétiques (10,6 vs. 4,6% ; p = 0,03), et avaient plus de plaques carotidiennes à l'inclusion (28,8% vs. 19,3% ; p = 0,04) par rapport aux 841 participants ayant un suivi complet de l'EIM.

Les associations entre le génotype du rs1333049 et les paramètres carotidiens ont été étudiées par des modèles logistiques (présence de plaque à l'inclusion (oui vs. non) ; progression des plaques à 4 ans (oui vs. non)) et des régressions linéaires multiples (EIM à l'inclusion et évolution de l'EIM à 4 ans). Les conditions de validité des modèles linéaires (normalité de la distribution de l'EIM, normalité des résidus, homoscedasticité) ont été vérifiées par des méthodes graphiques. Les analyses ont été successivement ajustées sur l'âge, le sexe et le centre ou la cohorte (modèle 1), puis sur l'IMC, le tabagisme actif, la présence d'un diabète, une pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg, le cholestérol total sérique, le HDL cholestérol, les triglycérides, la prise d'un traitement antihypertenseur, la prise d'un traitement hypolipémiant, l'EIM-ACC (pour l'analyse des plaques) et la présence de plaques (pour l'analyse de l'EIM-ACC) (modèle 2). Les interactions potentielles entre le génotype rs1333049, les paramètres carotidiens et certaines caractéristiques (âge, sexe, IMC, diabète, cholestérol, pression artérielle, traitement anti-HTA, traitement hypolipémiant et EIM) ont été recherchées en incluant les termes d'interaction appropriés dans les modèles statistiques. Pour les analyses, une relation de type additif était supposée (i.e., le risque associé à chaque copie de l'allèle à risque C). Enfin, très peu de sujets ($n = 95$) étaient exclus des modèles en raison de valeurs manquantes pour au moins l'une des variables utilisées. Nous avons tout de même vérifié que nos résultats restaient inchangés après imputation des valeurs manquantes ce qui était bien le cas.

4.2.Résultats

4.2.1. Caractéristiques des sujets à l'inclusion

L'âge moyen (ET) des participants de 3C était de 73,5 (4,8) ans (35,4% d'hommes) et celui des sujets d'EVA était de 65,1 (3,0) ans (40,1% d'hommes). Comme attendu, les sujets de 3C avaient une EIM plus importante (0,709 vs. 0,660 mm) et plus de plaques (49,3% vs. 19,9%) que les sujets d'EVA ($p < 0,001$ pour les 2 comparaisons) compte-tenu de la

différence d'âge entre les 2 cohortes. La distribution des génotypes était dans 3C : GG, n= 667 (20,9%) ; GC, n = 1560 (48,9%) et CC, n = 964 (30,2%) dans 3C, et dans EVA : GG, n = 202 (22,3%) ; GC, n = 454 (50,1%) et CC, n = 251 (27,7%). Dans les 2 cohortes, les génotypes respectaient l'équilibre d'Hardy-Weinberg (3C : $p = 0,44$ et EVA : $p = 0,90$). La fréquence de l'allèle mineur était de 0,45 dans 3C et de 0,47 dans EVA ($p_{\text{différence entre les 2 cohortes}} = 0,57$). Les caractéristiques générales des participants selon leur génotype rs1333049 sont présentées dans le tableau 15. Dans 3C, comme dans EVA, les porteurs de l'allèle C (allèle à risque) présentaient plus fréquemment des plaques carotidiennes. Aucun lien n'était observé entre l'EIM et le génotype rs1333049. Chez les sujets d'EVA, la progression des plaques était plus importante chez les porteurs de l'allèle C, sans relation retrouvée avec l'évolution de l'EIM (tableau 16).

Les résultats des analyses séparées issues de chaque cohorte étant similaires (tableau 17), nous avons regroupé les 2 populations (n = 4 098) en un seul jeu de données dans la suite de ce chapitre. Le tableau 18 présente les caractéristiques des sujets selon le génotype rs1333049 à partir des données regroupées.

4.2.2. Association du rs1333049 avec les plaques carotidiennes et l'EIM à l'inclusion.

Après ajustement sur l'âge, le sexe et la cohorte, chaque copie de l'allèle C était associée à la présence de plaques carotidiennes à l'inclusion ($OR_{\text{plaque(s) vs. 0 plaque}} = 1,24$; IC 95% = 1,13-1,36). Cette relation restait inchangée après ajustement complet sur les FDR CV et l'EIM-ACC ($OR_{\text{plaque(s) vs. 0 plaque}} = 1,23$; IC 95% = 1,12-1,35). Aucune relation n'était observée entre l'EIM-ACC et le génotype du rs1333049 (tableau 19). L'analyse par sous-groupe n'a mis en évidence aucune interaction entre les plaques à l'inclusion, le génotype du rs1333049 et les facteurs présentés dans le tableau 20.

Tableau 15 : Caractéristiques générales des participants selon le statut génotypé/non génotypé pour le rs1333049. Etudes 3C et EVA.

Caractéristique	Etude des 3 Cités		Etude sur le Vieillissement Artériel		p*
	Génotypé		Génotypé		
	Non (n = 1 209)	Oui (n = 3 592)	Non (n = 173)	Oui (n = 962)	
Age, moy. (ET), années	74,5 (4,8)	73,7 (4,9)	64,9 (3,1)	65,1 (3,0)	0,39
Sexe masculin, n (%)	491 (40,6)	1 358 (37,8)	72 (41,6)	395 (41,1)	0,89
IMC, moy. (ET), kg/m ²	25,9 (4,3)	25,9 (4,1)	26,0 (4,4)	25,5 (3,8)	0,10
Cholestérol total sérique, moy. (ET), mmol/l	5,79 (0,99)	5,75 (0,97)	6,49 (1,06)	6,39 (0,99)	0,22
HDLc, moy. (ET), mmol/l	1,62 (0,41)	1,62 (0,41)	1,67 (0,44)	1,63 (0,43)	0,16
Triglycérides, moy. (ET), mmol/l	1,27 (0,66)	1,25 (0,60)	1,32 (0,74)	1,27 (0,78)	0,48
Tabagisme actif, n (%)	72 (6,0)	192 (5,4)	13 (7,5)	86 (8,9)	0,54
Diabète, n (%)	118 (10,6)	328 (9,2)	15 (8,7)	52 (5,4)	0,09
Pression artérielle \geq 140/90 mmHg, n (%)	782 (64,7)	2 253 (62,7)	67 (38,7)	322 (33,5)	0,17
Antécédent coronarien, n (%)	154 (12,7)	400 (11,1)	16 (9,3)	55 (5,7)	0,08
Plaques carotidiennes, n (%)	685 (56,8)	1 841 (51,3)	45 (26,0)	207 (21,5)	0,17
EIM-ACC, moy. (ET), mm	0,718 (0,120)	0,711 (0,118)	0,664 (0,132)	0,660 (0,112)	0,64

* Régression logistique ajustée sur l'âge, le sexe et le centre (étude 3C). ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol ; EIM-ACC : Epaisseur intima-média mesurée au niveau de l'artère carotide commune.

Tableau 16 : Caractéristiques générales des sujets selon le génotype du rs1333049. Etudes 3C et EVA.

Caractéristiques	Etude des 3 Cités (n = 3 191)				Etude sur le vieillissement artériel (n = 907)			
	GG (n = 667)	GC (n = 1 560)	CC (n = 964)	p*	GG (n = 202)	GC (n = 454)	CC (n = 251)	p*
Age, moy. (ET), années	73,6 (4,9)	73,5 (4,9)	73,4 (4,8)	0,57	65,0 (2,8)	65,1 (3,0)	65,2 (3,0)	0,90
Sexe masculin, n (%)	259 (38,8)	548 (35,1)	324 (33,6)	0,08	83 (41,1)	184 (40,5)	96 (38,3)	0,78
IMC, moy. (ET), kg/m ²	25,5 (4,1)	25,8 (4,1)	25,7 (4,0)	0,40	25,2 (3,5)	25,8 (3,9)	25,0 (3,8)	0,02
Cholestérol total sérique, moy. (ET), mmol/l	5,80 (0,93)	5,79 (0,96)	5,76 (0,96)	0,42	6,31 (0,93)	6,38 (1,00)	6,52 (1,00)	0,06
HDLc, moy. (ET), mmol/l	1,66 (0,41)	1,63 (0,40)	1,63 (0,41)	0,03	1,61 (0,39)	1,63 (0,44)	1,66 (0,45)	0,51
Triglycérides, moy. (ET), mmol/l	1,66 (0,41)	1,25 (0,59)	1,22 (0,55)	0,13	1,19 (0,55)	1,31 (0,94)	1,23 (0,61)	0,15
Tabagisme actif, n (%)	41 (6,2)	91 (5,8)	52 (5,4)	0,85	17 (8,4)	42 (9,3)	23 (9,2)	0,91
Diabète, n (%)	55 (8,3)	125 (8,0)	84 (8,7)	0,77	7 (3,5)	27 (6,0)	12 (4,8)	0,40
Pression artérielle \geq 140/90 mmHg, n (%)	435 (65,2)	992 (63,6)	594 (61,6)	0,70	63 (31,2)	167 (36,8)	71 (28,3)	0,06
Plaques carotidiennes, n (%)	310 (46,5)	736 (47,2)	525 (54,5)	0,0001	26 (12,9)	98 (21,6)	57 (22,7)	0,02
EIM-ACC, moy. (ET), mm	0,708 (0,119)	0,707 (0,116)	0,715 (0,121)	0,39	0,656 (0,106)	0,661 (0,110)	0,661 (0,117)	0,86
Progression des plaques à 4 ans, n (%)	-	-	-	-	23 (11,4)	92 (20,9)	48 (19,4)	0,05
Evolution de l'EIM à 4 ans, moy. (ET), mm	-	-	-	-	0,046 (0,107)	0,045 (0,106)	0,039 (0,101)	0,72

* Régression logistique polytomique ajustée sur l'âge, le sexe et le centre (étude 3C). Progression des plaques carotidiennes = apparition de \geq 1 plaque dans un segment antérieurement normal et/ou apparition de nouvelles plaques dans un segment contenant antérieurement des plaques. Evolution de l'EIM = Différence (en mm) entre l'EIM mesurée à 4 ans vs. à l'inclusion. ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol ; EIM-ACC : Epaisseur intima-média mesurée au niveau de l'artère carotide commune.

Tableau 17 : Associations de l'allèle C du rs1333049 avec les plaques carotidiennes et l'EIM à l'inclusion. Cohortes 3C et EVA.

	Cohorte 3C (n = 3 191)			Cohorte EVA (n = 907)				
	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 1	Modèle 2	Modèle 1	Modèle 2		
Plaques carotidiennes, OR (IC 95%), p*	1,22 (1,10-1,35)	<,0001	1,21 (1,09-1,34)	<,0001	1,35 (1,07-1,72)	0,001	1,38 (1,08-1,75)	0,008
EIM-ACC, Beta (erreur type), p†	0,005 (0,003)	0,1	0,004 (0,003)	0,15	0,002 (0,005)	0,64	0,0006 (0,005)	0,4

* Modèle 1 : modèle logistique ajusté sur l'âge, le sexe et le centre (3C) ; Modèle 2 : modèle 1 + ajustement sur l'IMC, le tabagisme, le diabète, la pression artérielle \geq 140/90 mmHg, les traitements antihypertenseurs, les traitements hypolipémiants, le cholestérol total et HDL sériques, les triglycérides et l'EIM-ACC (épaisseur intima-media mesurée au niveau de l'artère carotide commune).

†Modèle 1 : régression linéaire multiple ajustée sur l'âge et le centre (3C) ; Modèle 2 : modèle 1 + ajustement sur l'IMC, le tabagisme, le diabète, la pression artérielle \geq 140/90 mmHg, les traitements antihypertenseurs, les traitements hypolipémiants, le cholestérol total et HDL sériques, les triglycérides et les plaques carotidiennes.

Tableau 18 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion selon le génotype rs1333049. Données regroupées de 3C et EVA (n=4098).

Caractéristique	Cohortes 3C et EVA (n = 4 098)			p*
	GG (n = 869)	GC (n = 2 014)	CC (n = 1 215)	
Age, moy. (ET), années	71,6 (5,8)	71,6 (5,7)	71,7 (5,6)	0,38
Sexe masculin, n (%)	342 (39,4)	732 (36,4)	420 (34,6)	0,09
IMC, moy. (ET), kg/m ²	25,5 (4,0)	25,8 (4,1)	25,6 (4,0)	0,08
Cholestérol total sérique, moy. (ET), mmol/l	5,92 (0,95)	5,92 (1,00)	5,92 (1,01)	0,99
HDLc, moy. (ET), mmol/l	1,65 (0,41)	1,63 (0,41)	1,63 (0,42)	0,19
Triglycérides, moy. (ET), mmol/l	1,20 (0,54)	1,26 (0,68)	1,22 (0,56)	0,07
Tabagisme actif, n (%)	58 (6,7)	133 (6,6)	75 (6,2)	0,95
Diabète, n (%)	62 (7,2)	152 (7,6)	96 (7,9)	0,74
Pression artérielle ≥ 140/90 mmHg, n (%)	498 (57,3)	1 159 (57,6)	665 (54,7)	0,21
Traitement anti-HTA, n (%)	338 (38,9)	868 (43,1)	526 (43,3)	0,09
Traitement hypolipémiant, n (%)	229 (26,4)	602 (29,9)	346 (28,5)	0,18
Plaques carotidiennes à l'inclusion, n (%)	336 (38,7)	834 (41,4)	582 (47,9)	< 0,001
EIM-ACC à l'inclusion, moy. (ET), mm	0,696 (0,118)	0,696 (0,116)	0,703 (0,122)	0,33

*Régression logistique polytomique ajustée sur l'âge, le sexe et la cohorte. ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol ; EIM-ACC : Epaisseur intima-média mesurée au niveau de l'artère carotide commune.

Tableau 19 : Associations de l'allèle C du rs1333049 avec les plaques carotidiennes et l'EIM à l'inclusion. Cohortes 3C et EVA (données regroupées).

Cohortes 3C et EVA (n = 4 098)			
	Modèle 1	Modèle 2	
Plaques carotidiennes, OR (IC 95%), p*	1,24 (1,13-1,36)	1,23 (1,12-1,35)	<,0001 <,0001
EIM-ACC, Beta (erreur type), p†	0,003 (0,002)	0,002 (0,002)	0,18 0,38

* Modèle 1 : modèle logistique ajusté sur l'âge, le sexe et la cohorte ; Modèle 2 : modèle 1 + ajustement sur l'IMC, le tabagisme, le diabète, la pression artérielle \geq 140/90 mmHg, les traitements antihypertenseurs, les traitements hypolipémiants, le cholestérol total et HDL sériques, les triglycérides et l'EIM-ACC (épaisseur intima-media mesurée au niveau de l'artère carotide commune).

†Modèle 1 : régression linéaire multiple ajustée sur l'âge et la cohorte ; Modèle 2 : modèle 1 + ajustement sur l'IMC, le tabagisme, le diabète, la pression artérielle \geq 140/90 mmHg, les traitements antihypertenseurs, les traitements hypolipémiants, le cholestérol total et HDL sériques, les triglycérides et les plaques carotidiennes.

4.2.3. Association du rs1333049 avec l'évolution des plaques carotidiennes et de l'EIM à 4 ans.

Parmi les sujets d'EVA, après ajustement sur l'âge et le sexe, chaque copie de l'allèle C était associée à la progression des plaques à 4 ans ($OR_{\text{progression des plaques oui vs. non}} = 1,30$; IC 95% = 1,02-1,66), mais pas à l'évolution de l'EIM-ACC ($p = 0,46$). L'ajustement supplémentaire sur les FDR CV, les traitements cardiovasculaires et les paramètres carotidiens à l'inclusion diminuait légèrement l'association avec l'évolution des plaques ($OR_{\text{progression des plaques oui vs. non}} = 1,23$; IC 95% = 0,95-1,58 ; $p = 0,11$) et ne modifiait pas le résultat concernant l'EIM (tableau 21). Il n'existait pas d'interaction entre le génotype, l'évolution des plaques à 4 ans et la présence de plaques à l'inclusion ($p = 0,78$).

Tableau 20 : Associations entre les plaques carotidiennes à l'inclusion et le génotype du rs1333049. Etudes 3C et EVA.

Plaques carotidiennes (oui vs. non)	n	OR	IC 95%	p interaction
Age				
59-68 ans	1 025	1,34	1,09-1,66	0,40
68-71 ans	934	1,35	1,11-1,65	
71-76 ans	1 017	1,10	0,92-1,30	
≥ 76 ans	1 120	1,25	1,06-1,48	
Sexe				
Masculin	1 493	1,34	1,15-1,55	0,14
Féminin	2 603	1,18	1,04-1,32	
IMC				
< 25	1 914	1,30	1,13-1,48	0,29
25-30	1 620	1,27	1,09-1,47	
≥ 30	559	1,01	0,78-1,31	
Diabète				
Non	3 775	1,26	1,15-1,39	0,21
Oui	310	1,01	0,73-1,40	
Cholestérol sérique				
< 6,2 mmol/l	2 608	1,27	1,13-1,43	0,52
≥ 6,2 mmol/l	1 477	1,20	1,02-1,40	
Pression artérielle				
< 140/90 mmHg	1 775	1,25	1,08-1,45	0,99
≥ 140/90 mmHg	2 321	1,24	1,10-1,40	
Traitement anti-hypertenseur				
Non	2 366	1,30	1,14-1,47	0,29
Oui	1 730	1,16	1,01-1,34	
Traitement hypolipémiant				
Non	2 919	1,29	1,15-1,44	0,20
Oui	1 177	1,13	0,95-1,35	
EIM carotidienne, médiane				
< 0,680 mm	2 032	1,25	1,09-1,43	0,98
≥ 0,680 mm	2 001	1,24	1,09-1,41	

OR, IC95% et tests d'interactions issus de modèles de logistiques ajustés sur l'âge, le sexe et la cohorte. iMc : indice de masse corporelle ; EIM : épaisseur intima-média.

Tableau 21 : Associations de l'allèle C du rs1333049 avec l'évolution des plaques carotidiennes et de l'EIM à 4 ans. Cohorte EVA.

Evolution des paramètres carotidiens à 4 ans	Cohorte EVA (n = 907)			
	Modèle 1		Modèle 2	
Plaques, OR (IC 95%), p*	1,30 (1,02-1,66)	0,04	1,23 (0,95-1,58)	0,11
EIM-ACC, Beta (erreur type), p†	-0,004 (0,005)	0,46	-0,005 (0,005)	0,28

Evolution des plaques à 4 ans. Modèle 1 : modèle logistique ajusté sur l'âge et le sexe ; Modèle 2 : modèle 1 + ajustement sur l'IMC, le tabagisme, le diabète, la pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg, les traitements antihypertenseurs, les traitements hypolipémiants, le cholestérol total et HDL sériques, les triglycérides et l'EIM-ACC à l'inclusion (épaisseur intima-media mesurée au niveau de l'artère carotide commune).

† Evolution de l'EIM-ACC (épaisseur intima-média mesurée au niveau de l'artère carotide commune) à 4 ans. Modèle 1 : régression linéaire multiple ajustée sur l'âge et le centre (3C) ; Modèle 2 : modèle 1 + ajustement sur l'IMC, le tabagisme, le diabète, la pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg, les traitements antihypertenseurs, les traitements hypolipémiants, le cholestérol total et HDL sériques, les triglycérides et les plaques carotidiennes à l'inclusion.

5. Paramètres carotidiens et démences incidentes – Etude des 3 Cités

Au cours des 10 dernières années, la communauté scientifique s'est de plus en plus intéressée à l'étude du rôle de l'athérosclérose dans le développement des démences. L'athérosclérose carotidienne notamment a été associée transversalement aux démences prévalentes, ainsi qu'au déclin cognitif au cours du temps. Toutefois, seules 3 études ont, à ce jour, analysé le lien prospectif entre l'athérosclérose carotidienne et la survenue de démences incidentes. Il ressort de ces études que l'EIM-ACC était associée à un risque accru de démences alors que le lien avec les plaques carotidiennes était moins clair. Outre les difficultés liées à la définition des phénotypes carotidiens, largement abordées dans ce travail, d'autres questions restent en suspens telles l'association de l'athérosclérose carotidienne avec un sous-type particulier de démence (Alzheimer, vasculaire ou mixte), la prise en compte de l'effet médiateur liée aux AVC prévalents/incidents et le risque compétitif lié à la mortalité. Enfin, il n'existe à l'heure actuelle pas d'outil simple, reproductible et fiable permettant d'estimer la prédiction individuelle du risque de démences, comme il en existe pour les événements cardiovasculaires.

A partir des données de l'étude 3C, nos objectifs étaient d'étudier :

- Les associations respectives entre les plaques d'athérome, l'EIM diffuse et la survenue de démences incidentes à 7 ans (démences toutes causes, maladie d'Alzheimer et démences vasculaires/mixtes), en prenant en compte la confusion liée aux AVC et le risque compétitif avec la mortalité.
- D'estimer la valeur ajoutée des marqueurs carotidiens pour la prédiction individuelle du risque de démence.

Ce travail a été réalisé en étroite collaboration avec Laure Carcaillon, spécialisée en épidémiologie de la démence, du Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique (CESP, UMRS-1018 Villejuif).

5.1.Méthodes

5.1.1. Population

Dans l'étude 3C, 6 635 sujets ont eu une échographie carotidienne à l'inclusion. Par rapport aux sujets n'ayant pas eu d'examen échographique, ces derniers avaient une prévalence des démences moins importante (1,6% vs. 3,6% ; $p < 0,001$), mais un risque similaire de démence incidente à 8 ans (6,9% vs. 8,2%, $p = 0,93$). Le statut concernant l'évènement démence à 7 ans était disponible pour 92% ($n=6\ 025$) des 6 533 sujets non déments à l'inclusion (figure 26).

Par rapport aux sujets au suivi complet pour les démences incidentes, les 508 participants dont le statut était inconnu pour cet évènement étaient plus âgés (74,3 vs. 73,4 ans ; $p < 0,001$), étaient plus souvent des hommes (48,4% vs. 38,7% ; $p < 0,001$), avaient un niveau d'éducation moins élevé (niveau < baccalauréat ; 65,8% vs. 61,2% ; $p = 0,03$) et avaient plus d'antécédents coronariens (15,9% vs. 10,7% ; $p = 0,01$). Enfin, parmi ces sujets, la proportion de décès à 7 ans était environ 4 fois plus importante (39,8% vs. 10,3% ; $p < 0,001$).

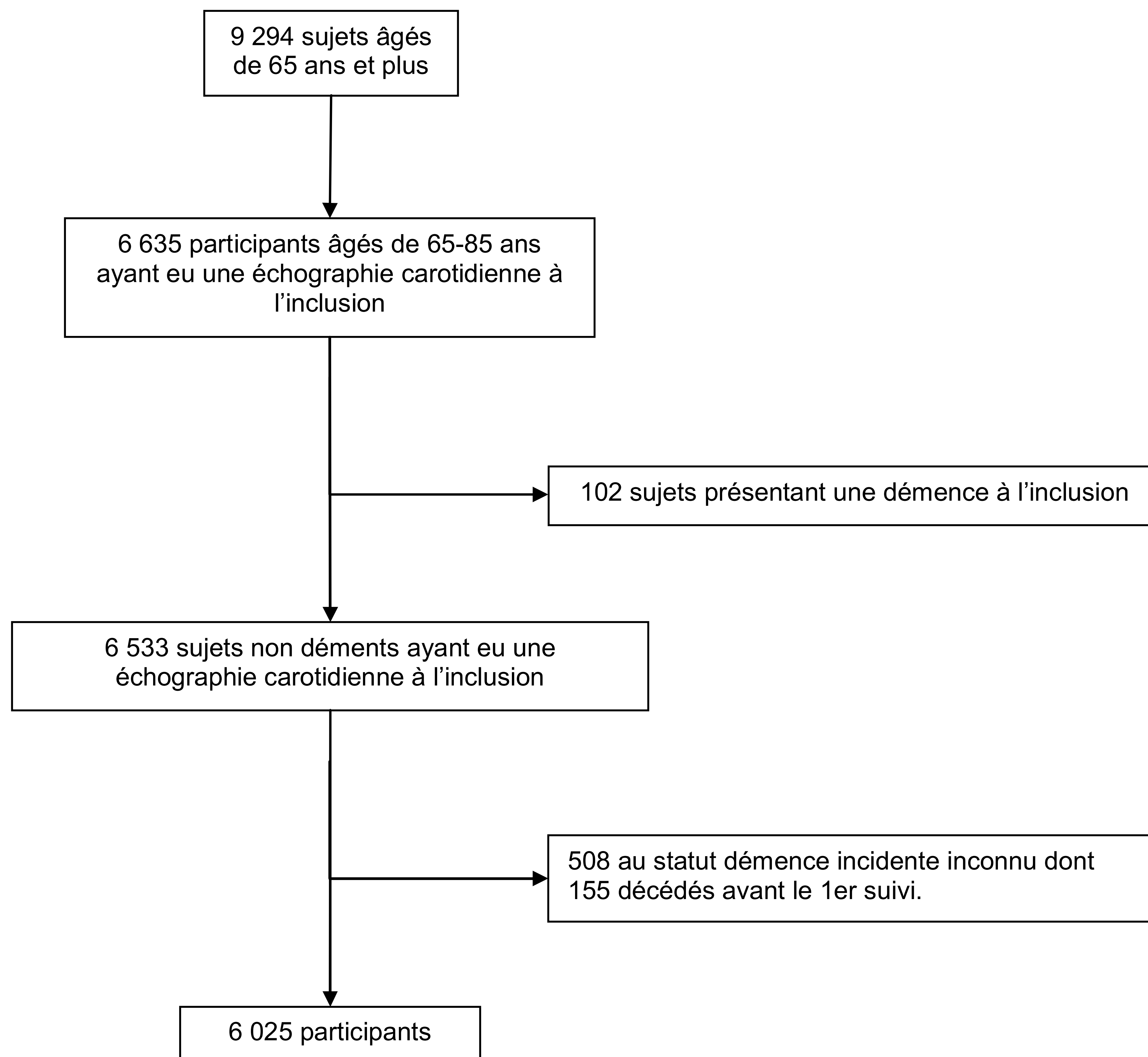


Figure 26 : Description de l'échantillon pour l'analyse de l'association entre paramètres carotidiens et démences. Etude 3C.

5.1.2. Analyses statistiques

Les caractéristiques des sujets à l'inclusion ont été comparées par quartiles d'EIM et selon le nombre de sites carotidiens comportant des plaques à l'aide de modèles logistiques polytomiques ajustés sur l'âge, le sexe et le centre d'étude. La probabilité cumulée de démence par quartile d'EIM et par nombre de site avec plaques a été calculée par la méthode de Kaplan-Meier en utilisant l'âge en échelle de temps. Les Hazard ratios et leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés au moyen de modèles de Cox en utilisant l'âge en échelle de temps¹⁸⁴. Les variables explicatives étaient l'EIM en continu (pour 1 augmentation d'un écart-type), l'EIM en quartiles et le nombre de sites carotidiens avec plaques. Les modèles ont successivement été ajustés sur le sexe et le centre d'étude (modèle 1), puis sur le niveau

d'éducation (< niveau primaire, niveau primaire-secondaire, baccalauréat ou au-delà), le génotype de l'ApoE, l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²), l'HTA (pression artérielle $\geq 160/95$ mmHg et/ou traitement anti-HTA), hypercholestérolémie (cholestérol total ≥ 7.25 mmol/l et/ou traitement hypolipémiant), diabète (antécédent, glycémie à jeun ≥ 7 mmol/l ou traitement antidiabétique), tabagisme (jamais, arrêté, actif) et les antécédents de maladie cardiovasculaire (coronaires et vasculaires cérébraux) (modèle 2). Les interactions potentielles entre les paramètres carotidiens, ces facteurs d'ajustement et les démences ont été testées par l'ajout d'un terme d'interaction de 1^{er} ordre au modèle. Les données manquantes pour les variables d'ajustement ont été imputées par les techniques d'imputation décrites aux paragraphes précédents. Nous avons pris en compte l'effet médiateur potentiel lié aux AVC en censurant les sujets au moment de leur AVC (survenu avant la démence). Pour analyser le risque de mortalité compétitive nous avons étudié le lien entre les paramètres carotidiens et une variable composite associant l'évènement démence et la mortalité sans démence (n = 838), puis en utilisant la méthode de Fine et Gray, prenant en compte le risque de décès dans le calcul du risque de démence¹⁸⁵.

Enfin, la valeur ajoutée des plaques pour la prédiction du risque de démences a été estimée par les méthodes déjà décrites dans le chapitre portant sur la maladie coronaire. En l'absence de catégories de risque de démence prédéfinies, nous avons utilisé un NRI continu.

5.2.Résultats

5.2.1. Descriptif général de la population à l'inclusion

Les caractéristiques à l'inclusion des 6 533 sujets non déments et ayant eu une échographie carotidienne sont décrites au tableau 20. L'âge moyen (ET) de 73,4 (4,9) ans (60,5% de femmes). Parmi ces sujets, 38,4% (n = 2 507) avaient un niveau d'éducation au moins égal au baccalauréat, 20,5% (n = 1 313) étaient porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE, 15,9%

(n = 1 038) présentaient des troubles cognitifs légers, 9,5% (n = 608) étaient diabétiques et 58,4% (n = 3 817) étaient hypertendus. L'EIM-ACC moyenne (ET) était de 0,712 (0,120 mm) et 46,5% (n = 3 038) avaient des plaques carotidiennes. Comme illustré dans le tableau 22, tous les FDR CV et de démence étaient associés à la présence de plaques carotidiennes, ainsi que les antécédents cardiovasculaires. L'EIM-ACC augmentait significativement avec l'augmentation du nombre de plaques. La proportion de sujets décédés à 7 ans était plus importante chez les porteurs de plaques. Concernant l'EIM-ACC (tableau 23), seuls l'âge, le sexe masculin, l'IMC, l'HTA, le diabète et les plaques carotidiennes étaient associées à ce phénotype carotidien. Aucune relation n'était observée avec les décès à 7 ans.

Tableau 22 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion en fonction de la présence de plaques carotidiennes. Etude 3C.

Caractéristique	Nombre de sites carotidiens avec plaques				p*
	Total (n = 6 533)	0 (n = 3 493)	1 site (n = 1 290)	≥ 2 sites (n = 1 748)	
Age, moy. (ET), années	73,4 (4,9)	72,5 (4,6)	73,9 (4,9)	75,1 (5,0)	<0,001
Sexe masculin, n (%)	2 580 (39,5)	1 202 (34,1)	527 (40,9)	850 (48,6)	<0,001
IMC, moy. (ET), kg/m ²	25,6 (4,0)	25,4 (4,0)	25,8 (4,0)	26,0 (4,0)	<0,001
Niveau d'éducation ≥ baccalauréat	2 507 (38,4)	1 429 (40,9)	472 (36,6)	606 (34,8)	<0,001
Allèle ε4 de l'ApoE, n (%)	1 313 (20,5)	670 (19,6)	263 (20,8)	379 (22,3)	0,02
Hypertension artérielle, n (%)	3 817 (58,4)	1 759 (50,4)	806 (62,5)	1 250 (71,5)	<0,001
Hypercholestérolémie, n (%)	2 407 (37,3)	1 135 (32,9)	518 (40,6)	753 (43,8)	<0,001
Diabète, n (%)	608 (9,5)	240 (7,0)	152 (12,0)	216 (12,7)	<0,001
Tabagisme (passé ou actif), n (%)	2 534 (38,8)	1 178 (33,8)	541 (41,9)	815 (46,6)	<0,001
Antécédent coronarien, n (%)	645 (10,7)	232 (7,2)	157 (13,1)	256 (16,2)	<0,001
Antécédent d'AVC, n (%)	253 (3,9)	96 (2,8)	44 (3,4)	113 (6,6)	<0,001
EIM-ACC, moy. (ET), mm	0,712 (0,120)	0,693 (0,113)	0,721 (0,122)	0,745 (0,123)	<0,001
TCL (inclusion), n (%)	1 038 (15,9)	525 (15,0)	195 (15,1)	318 (18,2)	0,02
Décès à 7 ans, n (%)	825 (12,6)	343 (9,8)	144 (11,2)	338 (19,3)	<0,001

* Régression logistique polytomique ajustée sur l'âge, le sexe et le centre. Comparaison des caractéristiques selon le nombre de sites avec plaques. . ET : écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; ApoE: Apolipoprotéine E ; EIM-ACC : Epaisseur intima-média mesurée au niveau de l'artère carotide commune; TCL: troubles cognitifs légers.

Tableau 23 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion en fonction de l'EIM-ACC (quartiles). Etude 3C.

Caractéristique	Epaisseur intima-média, mm, quartiles				p*
	≤ 0,620 (n = 1 528)	0,620 - 0,690 (n = 1 567)	0,690-0,790 (n = 1 798)	> 0,790 (n = 1 472)	
Age, moy. (ET), années	72,1 (4,5)	72,8 (4,7)	73,9 (4,9)	75,0 (5,0)	<0,001
Sexe masculin, n (%)	554 (36,3)	542 (34,6)	721 (40,1)	692 (47,0)	<0,001
IMC, moy. (ET), kg/m ²	25,1 (3,9)	25,4 (4,0)	25,7 (3,9)	26,3 (4,0)	<0,001
Niveau d'éducation ≥ baccalauréat	596 (39,0)	595 (38,0)	694 (38,6)	556 (37,9)	0,07
Allèle ε4 de l'ApoE, n (%)	305 (20,3)	317 (20,5)	370 (21,1)	290 (20,3)	0,63
Hypertension artérielle, n (%)	760 (49,7)	893 (57,0)	1 076 (59,8)	974 (66,2)	<0,001
Hypercholestérolémie, n (%)	568 (37,5)	573 (36,9)	667 (37,7)	546 (37,7)	0,41
Diabète, n (%)	120 (8,0)	140 (9,0)	158 (9,0)	172 (12,0)	0,02
Tabagisme (passé ou actif), n (%)	557 (36,4)	581 (37,1)	691 (38,4)	640 (43,5)	0,11
Antécédent coronarien, n (%)	138 (9,6)	143 (9,8)	176 (10,7)	165 (12,3)	0,27
Antécédent d'AVC, n (%)	48 (3,2)	47 (3,0)	87 (4,9)	63 (4,3)	0,27
Plaques carotidiennes, n (%)	534 (35,0)	678 (43,3)	888 (49,4)	862 (58,6)	<0,001
TCL (inclusion), n (%)	202 (13,2)	258 (16,5)	289 (16,1)	259 (17,6)	0,005
Décès à 7 ans, n (%)	141 (9,2)	168 (10,7)	257 (14,3)	229 (15,6)	0,11

* Régression logistique polytomique ajustée sur l'âge, le sexe et le centre. ET: écart-type ; IMC : indice de masse corporelle ; ApoE: Apolipoprotéine E ; EIM-ACC : Epaisseur intima-média mesurée au niveau de l'artère carotide commune; TCL: troubles cognitifs légers.

5.2.2. Incidence des démences

Après une moyenne (ET) de suivi de 5,4 (2,5) ans, soit 35 518 personnes-années (PA), n = 421 sujets ont développé une démence (taux d'incidence = 1,2 % PA), dont n = 272 maladie d'Alzheimer (0,8 % PA) et n = 83 démences vasculaires ou mixtes (DVasc) (0,2 % PA).

La probabilité cumulée ajustée sur l'âge de démence toutes causes (p = 0,04) et de DVasc (p < 0,01) augmentait avec le nombre de site comportant des plaques (figure 27). Ce lien n'était pas observé pour la maladie d'Alzheimer (p = 0,605). Aucune association n'était observée entre l'EIM et la survenue de démences quelle que soit leur cause.

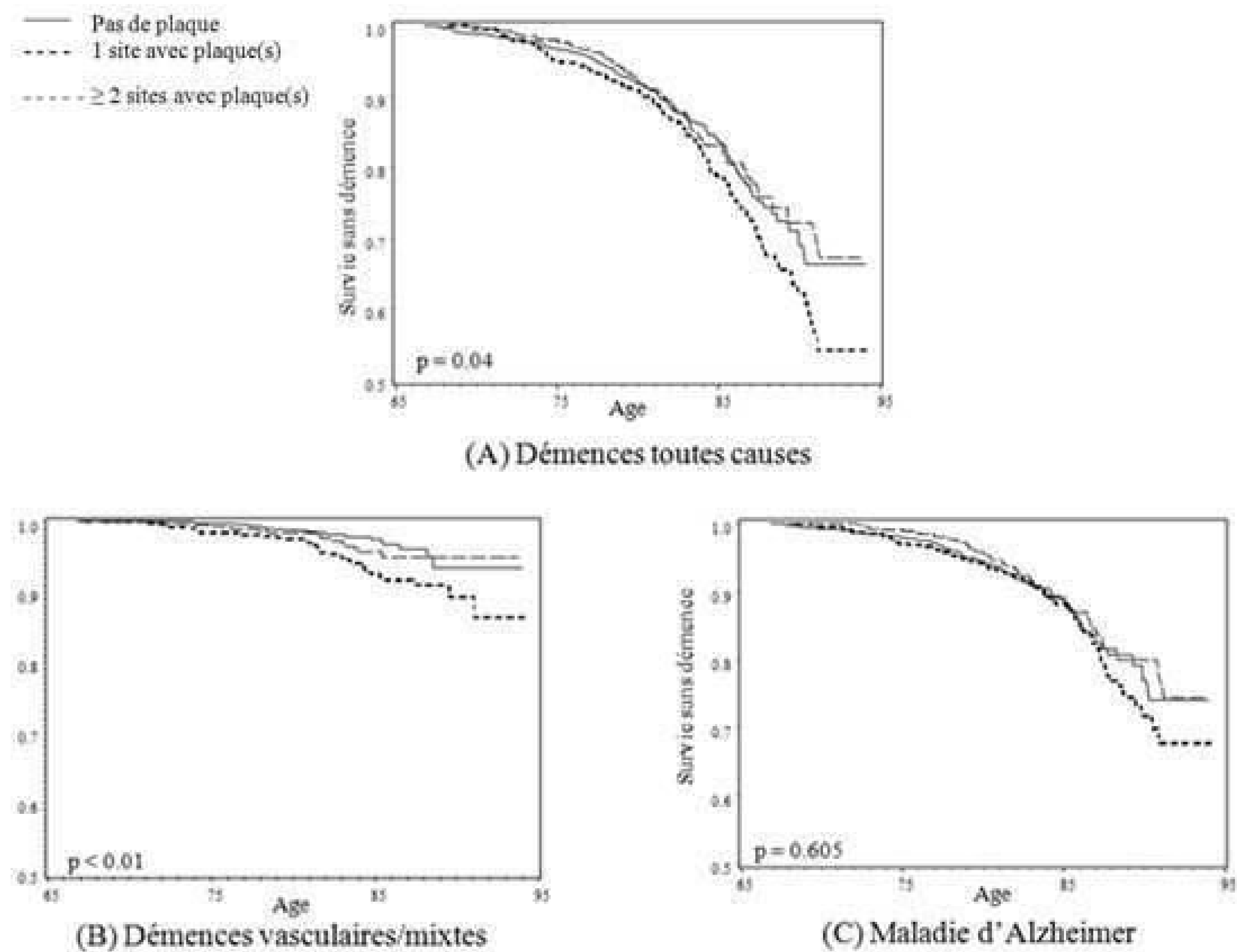


Figure 27 : Probabilité cumulée d'absence de démence toutes causes, vasculaire/mixte et Alzheimer en fonction du nombre de site avec plaques. Etude 3C.

5.2.3. Associations entre les paramètres carotidiens et les démences incidentes

Le tableau 24 présente les associations entre chaque phénotype carotidien et les démences, toutes-causes et leurs sous-types. Dans l'analyse ajustée sur l'âge, les sujets ayant des plaques sur ≥ 2 sites avaient un risque global de démence augmenté ($HR_{\geq 2 \text{ sites avec plaques vs. } 0 \text{ plaque}} = 1,31$; IC 95% = 1,05-1,62) par rapport aux sujets n'ayant pas de plaque. Cette relation était observée uniquement pour les DVasc lors de l'analyse par sous-type ($HR_{\geq 2 \text{ sites avec plaques vs. } 0 \text{ plaque}} = 2,34$; IC 95% = 1,43-3,82). Après ajustement sur les FDR CV et de démence, seul le lien avec les DVasc persistait ($HR_{\geq 2 \text{ sites avec plaques vs. } 0 \text{ plaque}} = 1,93$; IC 95% = 1,13-3,28). Concernant l'EIM, aucun lien significatif n'a été retrouvé, quel que soit le type de démence étudié.

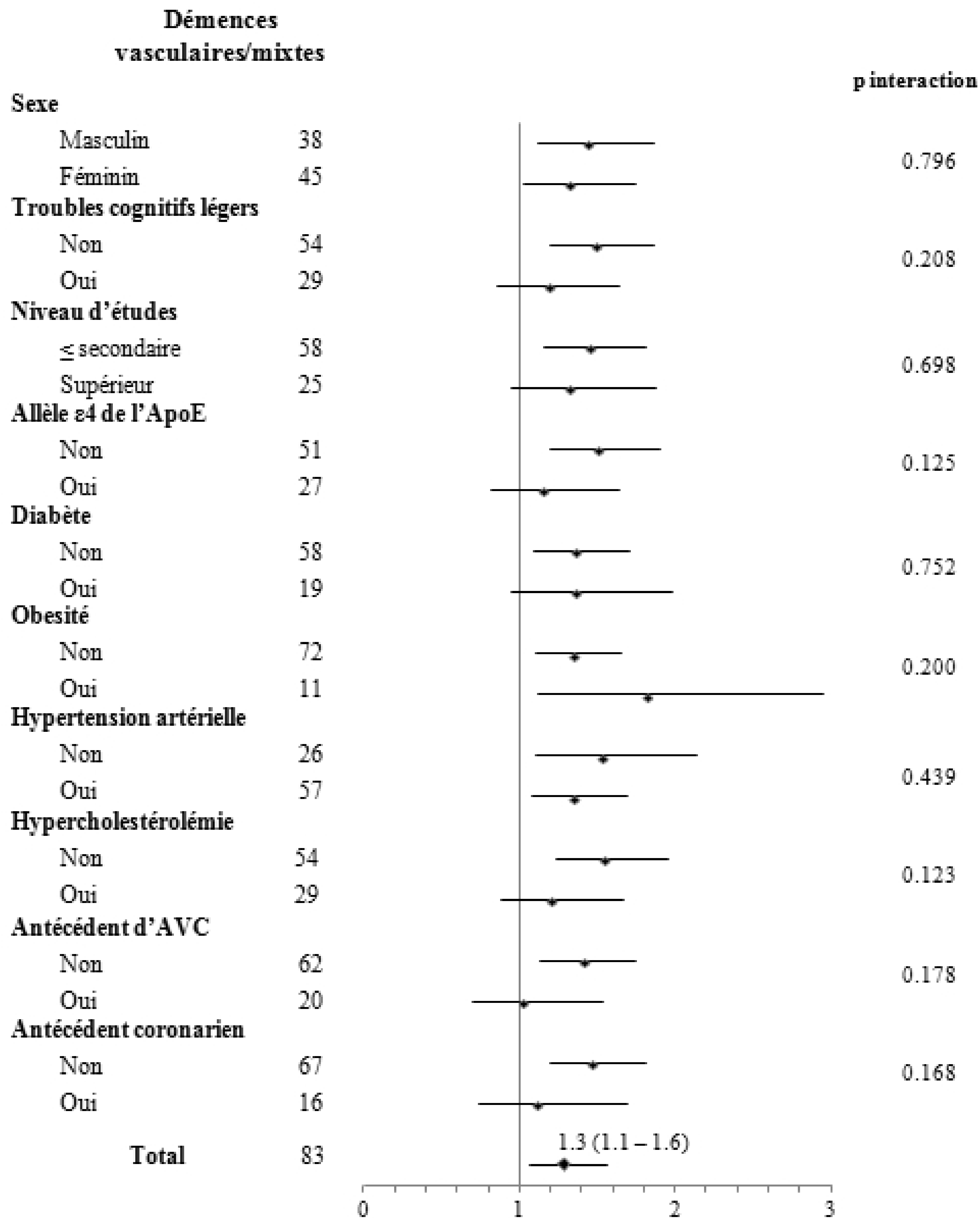
L'association entre les plaques d'athérome et la survenue de démences vasculaires/mixtes ne différait pas selon l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le génotype de l'ApoE (présence ou absence de l'allèle $\epsilon 4$), l'HTA, le diabète, l'hypercholestérolémie et les antécédents cardiovasculaires (figure 28).

Tableau 24 : Associations entre les plaques carotidiennes, l'EIM et la survenue de démences à 7 ans (toutes causes, maladie d'Alzheimer et démences vasculaires/mixtes). Etude 3C.

	Démence toutes causes (n = 421)				Maladie d'Alzheimer (n = 272)				Démence vasculaire/mixte (n = 83)						
	PA (n)	Inc. (%)	HR (IC 95%)	Modèle 1	Modèle 2	PA (n)	Inc. (%)	HR (IC 95%)	Modèle 1	Modèle 2	PA (n)	Inc. (%)	HR (IC 95%)	Modèle 1	Modèle 2
Total	35 518	1,2				34 983	0,8				34 223	0,2			
Nombre de sites avec plaques															
0	19 739	0,9	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)	19 528	0,7	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)	19 148	0,1	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)
1	7 063	1,2	1,02 (0,79-1,32)	0,91 (0,69-1,18)	0,97 (0,70-1,33)	6 971	0,8	0,84 (0,61-1,17)	0,84 (0,61-1,17)	0,84 (0,61-1,17)	6 794	0,2	1,35 (0,73-2,50)	1,29 (0,69-2,43)	1,29 (0,69-2,43)
≥ 2	8 714	1,7	1,31 (1,05-1,62)	1,13 (0,90-1,43)	1,12 (0,85-1,48)	8 484	1,0	0,96 (0,71-1,28)	0,96 (0,71-1,28)	0,96 (0,71-1,28)	8 281	0,3	2,34 (1,43-3,82)	1,93 (1,13-3,28)	1,93 (1,13-3,28)
p tendance			0,02	0,30	0,43			0,75	0,75	0,75			<0,001	<0,001	0,01
EIM-ACC															
Pour 1 écart-type			1,03 (0,94-1,14)	0,99 (0,90-1,10)	0,99 (0,90-1,14)			1,01 (0,90-1,14)	0,99 (0,87-1,11)	0,99 (0,87-1,11)			1,16 (0,93-1,43)	1,07 (0,85-1,33)	1,07 (0,85-1,33)
Quartile 1	8 615	1,0	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)	8 510	0,7	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)	8 305	0,1	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)
Quartile 2	8 677	0,9	0,86 (0,64-1,16)	0,83 (0,61-1,13)	0,79 (0,55-1,15)	8 554	0,6	0,79 (0,55-1,15)	0,75 (0,51-1,09)	0,75 (0,51-1,09)	8 433	0,2	1,33 (0,64-2,76)	1,20 (0,57-2,53)	1,20 (0,57-2,53)
Quartile 3	9 660	1,2	0,92 (0,70-1,22)	0,86 (0,65-1,16)	0,84 (0,60-1,19)	9 508	0,8	0,84 (0,60-1,19)	0,81 (0,56-1,15)	0,81 (0,56-1,15)	9 312	0,3	1,42 (0,71-2,84)	1,24 (0,61-2,50)	1,24 (0,61-2,50)
Quartile 4	7 695	1,6	1,04 (0,79-1,38)	0,94 (0,71-1,40)	0,96 (0,68-1,35)	7 553	1,1	0,96 (0,68-1,35)	0,89 (0,63-1,27)	0,89 (0,63-1,27)	7 332	0,4	1,63 (0,81-3,25)	1,33 (0,66-2,74)	1,33 (0,66-2,74)
p tendance			0,61	0,88	0,99			0,74	0,74	0,74			0,17	0,17	0,44

Modèle 1 : modèle de Cox ajusté sur l'âge (échelle de temps), le sexe, le centre d'étude.

Modèle 2: modèle 1 avec ajustement sur le génotype ApoE (ε4), le niveau d'études, le diabète, l'obésité, l'HTA, l'hypercholestérolémie, le tabagisme et les antécédents cardiovasculaires (coronariens et AVC).HR: Hazard Ratio; PA: Personnes-Années; Inc: Taux d'incidence; EIM-ACC: Epaisseur intima-média mesurée au niveau de l'artère carotide commune.



HR et IC 95% ajustés sur l'âge pour un site supplémentaire comportant des plaques

Figure 28 : Associations entre les plaques carotidiennes (oui vs. non) et la survenue de démences vasculaires/mixtes à 7 ans au sein de diverses catégories de facteurs de risque. Etude 3C.

5.2.4. Analyses de sensibilité

5.2.4.1. Exclusion des MCI et des démences précoces

L'exclusion des sujets présentant des troubles cognitifs légers à l'inclusion (n = 1 038) ne modifiait pas nos résultats (HR ≥ 2 sites avec plaques vs. 0 plaque = 1,49 ; IC 95% = 1,19-1,86), pas plus que celle des sujets ayant développé une démence dans les 2 premières années de suivi (HR ≥ 2 sites avec plaques vs. 0 plaque = 1,38 ; IC 95% = 1,11-1,70).

5.2.4.2. AVC et relation entre plaques carotidiennes et démences

Parmi les n = 83 sujets ayant développé une démence vasculaire/mixte au cours du suivi, n = 20 avaient un antécédent d'AVC à l'inclusion et n = 29 ont eu un AVC avant de développer leur démence (n = 44 sujets avec AVC prévalent et/ou incident avant une démence vasculaire). Toutefois, la censure des suivis au moment de l'AVC incident (HR ≥ 2 sites avec plaques vs. 0 plaque = 2,77 ; IC 95% = 1,37-5,58 ; p tendance = 0,004) ne modifiait pas nos résultats. Par ailleurs, la prise en compte des AVC en variable dépendante du temps diminuait de 13% la relation entre les plaques et des DVasc (HR ≥ 2 sites avec plaques vs. 0 plaque = 1,68 ; IC 95% = 0,99-2,88 ; p tendance = 0,02) (tableau 25).

Tableau 25 : Prise en compte des AVC dans l'association entre les plaques carotidiennes et la survenue de démences vasculaires/mixtes. Etude 3C.

Nombre de sites carotidiens avec plaque(s)	Multivarié initial* (n=83)	Censure des AVC incidents	Ajustement sur les AVC en variable dépendante du temps
0	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)	1,00 (Réf.)
1	1,29 (0,69 - 2,43)	1,49 (0,93 - 4,44)	1,25 (0,67 - 2,36)
2	1,93 (1,13 - 3,28)	2,77 (1,37 - 5,58)	1,68 (0,99 - 2,88)
p tendance	0,01	0,004	0,02

* Modèle de Cox multivarié ajusté sur l'âge (échelle de temps), le sexe, le centre d'étude, le génotype ApoE ($\epsilon 4$), le niveau d'études, le diabète, l'obésité, l'HTA, l'hypercholestérolémie, le tabagisme et les antécédents cardiovasculaires (coronariens et AVC).

5.2.4.3. *Compétition par la mortalité*

Dans la mesure où il n'existait pas d'association entre l'EIM et la mortalité totale (tableau 23), l'analyse du risque de mortalité compétitive n'a porté que sur les plaques. Nos résultats étaient peu modifiés après la prise en compte de la compétition par la mortalité (tableau 26). Notamment, l'absence d'association des plaques avec les démences toutes causes persistait sur l'événement combiné démence ou décès d'une part, et d'autre part dans le modèle de Fine & Gray.

Tableau 26 : Associations entre les plaques carotidiennes et les démences. Analyse de la mortalité compétitive. Etude 3C.

	HR initial Démence toutes causes (n = 421)	Mortalité ou démence toutes causes (n = 838)	Sous-distribution* Démence toutes causes (n = 421)	Sous-distribution* Démences vasculaire/mixte (n = 83)
Nombre de sites avec plaques				
0	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)	1,00 (réf.)
1	0,91 (0,69-1,18)	0,88 (0,73-1,07)	0,93 (0,71-1,22)	1,29 (0,67-2,45)
≥ 2	1,13 (0,90-1,43)	1,14 (0,97-1,34)	1,10 (0,86-1,39)	1,80 (1,04-3,12)
p tendance	0,30	0,13	0,44	0,04

Analyses ajustées sur l'âge (échelle de temps), le sexe, le centre, l'ApoE4, le niveau d'éducation, l'obésité, le diabète, l'HTA, l'hypercholestérolémie, le tabagisme et les antécédents coronariens/AVC. * Modèles de Fine & Gray.

5.2.5. **Valeur ajoutée des plaques carotidiennes pour la prédiction du risque de démence vasculaire**

L'ajout des plaques carotidiennes au modèle comprenant l'âge, le sexe, les FDR CV et de démence améliorait marginalement ($p = 0,08$) l'AUC passant de 0,716 (0,650-0,782) à 0,739 (0,677-0,802) (figure 29). L'analyse de reclassification montrait une amélioration significative du NRI continu (NRI = 43,3% ; IC 95% = 20,2%-66,2% ; $p < 0,001$) qui était

toutefois cantonnée aux non-événements ($NRI_{\text{non-événements}} = 46,0\%$; IC 95% = 43,3%-48,6% ; $p < 0,001$) (tableau 27).

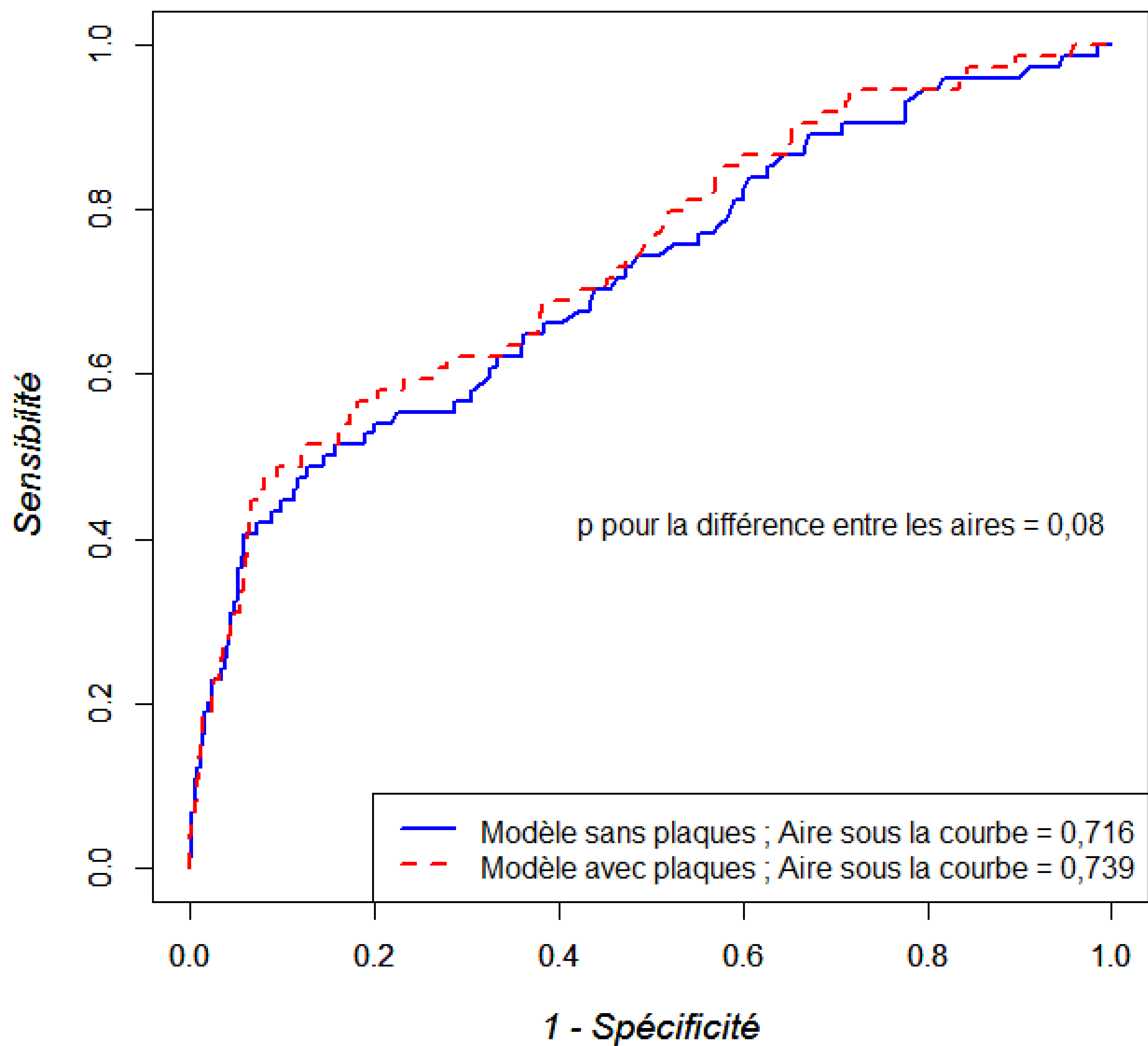


Figure 29 : Valeur ajoutée des plaques carotidiennes pour la prédiction du risque de démence vasculaire/mixte, par rapport aux FDR CV et de démence (Courbes ROC et AUC). Etude 3C.

Tableau 27 : Net Reclassification index continu. Probabilités prédites de démence vasculaire à 7 ans par un modèle sans, puis avec les plaques carotidiennes. Etude 3C.

Evolution du risque prédit de DVasc*	Dvasc	Pas de Dvasc	NRI global
Augmentation	48,6%	27,0%	-
Diminution	51,4%	73,0%	-
% (IC 95%) de sujets correctement reclassés	-2,7 (-25,5-20,1)	46,0 (43,3-48,6)	43,3 (20,3-66,2)

* Evolution du risque prédit de démence vasculaire/mixte (DVasc) entre un modèle comprenant les FDR CV et de démence et un second modèle comprenant les mêmes facteurs + les plaques carotidiennes.

Discussion

1. Rappel des principaux résultats

A partir des données de 2 études de population menées chez des sujets âgés, non institutionnalisés, respectivement l'étude des 3 Cités et l'étude EVA (Epidémiologie du Vieillessement Artériel), nos objectifs étaient 1) de revisiter le rôle de l'athérosclérose carotidienne dans son association avec les événements coronaires et avec les démences, en dissociant précisément les plaques carotidiennes de l'épaississement diffus de l'intima-média et 2) dans un objectif plus mécanistique, d'analyser le lien différentiel entre l'athérosclérose (i.e. les plaques carotidiennes), l'hypertrophie artérielle (i.e. l'épaississement diffus de l'intima-média) et l'un des polymorphismes nucléotidiques les plus associés à la maladie coronaire et situé sur le chromosome 9 (locus 9p21).

L'un des principaux résultats de cette thèse est la mise en évidence d'une association différentielle des plaques carotidiennes et de l'EIM avec la maladie coronaire. En effet, des 2 phénotypes carotidiens, seules les plaques étaient associées à un risque d'évènement coronaire majoré à 6 ans et ce, indépendamment des FDR CV traditionnels, ainsi que des traitements cardiovasculaires. De plus, nous avons montré que l'addition des plaques carotidiennes dans un modèle de prédiction améliorait significativement la discrimination de celui-ci.

Parallèlement, nous avons montré que cette relation différentielle existait également pour le polymorphisme nucléotidique rs1333049 - associé de manière robuste à la maladie coronaire dans les études GWA - dans la mesure où seule la présence de plaques et la progression des plaques au cours du temps étaient associées à ce polymorphisme nucléotidique.

Enfin, cette relation différentielle était également retrouvée pour le risque spécifique de démence vasculaire/mixte : la présence de plaques carotidiennes était un marqueur de risque indépendant et améliorait de manière significative la discrimination et la reclassification du risque de DVasc.

Au total, l'ensemble de nos analyses sont convergentes et indiquent une association robuste des plaques carotidiennes et non de l'EIM mesurée au niveau de l'ACC avec les évènements coronaires et avec les démences vasculaires/mixtes. Au delà de la question des associations, nos analyses suggèrent également un intérêt potentiel des plaques carotidiennes dans une perspective de prédiction individuelle des évènements coronaires ou de la démence vasculaire/mixte.

2. Paramètres carotidiens et évènements coronaires incidents

2.1. Relation entre les plaques, l'EIM carotidienne et la survenue d'évènements coronaires

L'association entre l'athérosclérose carotidienne et les évènements coronaires a fait l'objet de nombreuses études ces 15 dernières années. Le phénotype carotidien étudié était le plus souvent l'EIM. Deux grandes cohortes concernent plus particulièrement le sujet âgé (≥ 65 ans) : La Rotterdam Study (Pays-bas) et la Cardiovascular Health Study (CHS, USA). Chez 2 072 sujets de la Rotterdam Study, âgés de 71 ans en moyenne, l'EIM moyenne de l'ACC n'était pas associée aux évènements coronaires ($OR_{4^{\text{ème}} \text{ vs. } 1^{\text{er}} \text{ quartile}} = 1,44$; $IC\ 95\% = 0,65-3,16$)⁵⁴. A l'inverse, l'EIM maximale au niveau de l'ACC (incluant des plaques) était associée à un risque accru d'évènement coronaire ($HR_{1 \text{ ET}} = 1,40$; $IC\ 95\% = 1,22-1,62$)⁵⁵, ainsi que la présence de plaques ($HR_{\text{plaques sévères vs. absence de plaque}} = 1,74$; $IC\ 95\% = 1,19-2,56$)⁵⁶. Parmi 4 476 participants de la CHS, âgés de 65 et plus et suivis pendant 6 ans, le risque

d'évènement coronaire était multiplié par 1,36 (IC 95% = 1,23-1,52) pour une augmentation d'un écart-type de l'EIM maximale combinée de l'ACC et de ACI (incluant des plaques). Toutefois, le risque associé à l'EIM-ACC était moindre que celui associé à l'EIM-ACI⁵⁷. Outre, l'EIM, la présence de plaques d'athérome était également associée à un risque accru d'évènement coronaire (HR_{Plaque haut risque vs. Absence de plaque} = 1,46 ; IC 95% = 1,08-1,98)⁵⁸.

Bien que n'ayant pas fait la distinction claire entre la mesure des plaques et celle de l'EIM, ces études suggèrent fortement un lien préférentiel avec les plaques, puisque les plaques proprement dites ou l'EIM max ou des derniers quantiles (contenant des plaques) étaient associés aux pathologies coronaires. Après ré-analyse précise de ces 2 études et notamment des sites de mesures, il apparaît donc que ces résultats antérieurs sont concordants avec ceux de cette thèse issus d'une mesure systématique et clairement distincte des plaques et de l'EIM.

Les autres études épidémiologiques concernaient des sujets d'âge moyen et sont résumées dans l'annexe I⁵⁹⁻⁶⁸. Dans l'ensemble, les mesures d'EIM incluant vraisemblablement des plaques (EIM maximale mesurée à tous les sites) étaient associées de manière significative aux évènements coronaires, tout comme la présence de plaques⁵⁹⁻⁶⁷. Concernant l'EIM moyenne mesurée au niveau de l'ACC, les données sont plus contradictoires, certaines études rapportant une association^{62;66} et d'autres non^{61;63}. La Tromsø Study est la seule à avoir clairement distingué l'EIM au niveau de l'ACC et les plaques d'athérome. Après ajustement sur les FDR CV, seules les plaques (aire totale) étaient associées à la survenue d'évènements coronaires⁶⁸, un résultat identique à celui que nous avons mis en évidence dans 3C. Une récente méta-analyse (données publiées) reprenant l'ensemble de ces études a montré que les plaques carotidiennes étaient supérieures à l'EIM pour la prédiction des évènements coronaires⁵³.

Bien que l'EIM soit associée à la présence et à l'occurrence de plaques d'athérome (et en ce sens considérée comme un stade précoce du processus athéromateux)^{34;35}, il existe des arguments épidémiologiques (présentés ci-dessus) et physiopathologiques (brièvement exposés ci-dessous) forts pour considérer l'EIM et les plaques comme 2 phénotypes distincts³⁶. Comme nous l'avons évoqué dans l'introduction, les plaques sont le reflet du processus athéromateux, focal et impliquant des phénomènes d'inflammation, d'oxydation et de dysfonction endothéliale alors que l'épaississement diffus de la paroi artérielle (e.g. sans développement de plaques) représenterait plutôt un phénomène adaptatif diffus en réponse à l'âge et à l'HTA. D'ailleurs, ces 2 phénotypes ne partagent pas exactement les mêmes associations avec les FDR CV environnementaux^{37;38;40;186}. Il en va de même avec les déterminants génétiques¹⁸⁷, comme notre seconde analyse sur le 9p21 et qui sera discutée ensuite, l'a confirmé.

Le fait de distinguer clairement les plaques de l'EIM n'est pas qu'une question « d'école de pensée », mais a également des implications cliniques potentielles et importantes. Ainsi, l'évolution de l'EIM au cours du temps - typiquement calculée linéairement à partir de ≥ 2 échographies carotidiennes à 2-4 ans d'intervalle – a été employée comme critère de substitution aux événements cardiovasculaires dans plusieurs essais d'intervention portant sur différentes classes thérapeutiques telles les hypolipémiants, les antihypertenseurs ou les antidiabétiques oraux^{69;70}. Pourtant, dans une récente méta-analyse sur données publiées incluant 41 essais d'intervention (18 307 sujets) portant sur différents traitements (statines, antihypertenseurs, antidiabétiques oraux, antioxydants), l'effet des principes actifs sur la diminution des événements cardiovasculaires n'était pas expliqué par la régression de l'EIM⁷⁰. L'absence de lien entre évolution temporelle de l'EIM et survenue d'événements cardiovasculaires a été confirmée dans la méta-analyse sur données individuelles à laquelle nous avons participé et que nous présentons en annexe de cette thèse. Dans ce travail incluant

36 984 sujets issus de 16 cohortes du monde entier suivis en moyenne pendant 7 ans (1 519 IDM, 1 339 AVC et 2 028 évènements combinant les IDM, les AVC et la mortalité cardiovasculaire), la progression annuelle de l'EIM-ACC n'était associée à aucun des évènements étudiés. A titre d'exemple, le HR associé à une variation unitaire de l'EIM-ACC pour les évènements combinés était de 0,98 (IC 95% = 0,95-1,01) après ajustement sur l'âge, le sexe et les FDR CV⁷³. La question autour de l'utilisation de critères de substitution aux évènements cliniques fait actuellement débat. Dans ce contexte, les résultats de notre premier travail et de ceux cités juste auparavant plaideraient en faveur de l'utilisation, le cas échéant, des plaques (et de leur régression) plutôt que l'EIM comme critère de substitution aux évènements cliniques. Toutefois, il est primordial de démontrer que l'effet bénéfique de ces traitements sur la morbi-mortalité CV passe effectivement par la régression des plaques d'athérome.

Enfin, nous avons observé que l'effet des plaques carotidiennes sur le risque coronaire était plus important chez les sujets non hypertendus, ceux ne prenant pas de traitement antihypertenseur et ceux ayant une EIM < 0,695 mm (médiane). Les raisons de ces interactions ne sont pas évidentes. Il serait logique de penser que chez les sujets ayant à la fois des plaques et une EIM augmentée, l'hypertrophie de la paroi artérielle pourrait être plus en rapport avec l'athérome qu'avec l'hypertrophie artérielle diffuse de l'artériosclérose expliquant ainsi que l'effet des plaques soit moins évident dans ce sous-échantillon¹⁸⁸. Toutefois, il convient d'interpréter ces interactions avec prudence au vu de leur degré de signification relativement élevé, compte-tenu du nombre de tests statistiques réalisés.

Nos résultats plaident donc en faveur d'une distinction claire entre les plaques et l'EIM, que ce soit dans les études épidémiologiques ou dans les essais thérapeutiques, ainsi que le préconisent les dernières recommandations en vigueur³⁶.

2.2.Valeur ajoutée des plaques dans la prédiction du risque coronaire

L'intérêt de l'échographie carotidienne dans la prédiction du risque coronaire par rapport aux facteurs de risque traditionnels a été relativement peu étudié.

Encore une fois, la plupart des travaux sur le sujet a porté essentiellement sur l'EIM et a montré une amélioration significative, mais très modérée, des capacités de discrimination des modèles. Peu d'études ont explicitement évalué l'intérêt des plaques. La Rotterdam Study et la CHS ont abordé cette question chez la personne âgée. Dans la Rotterdam Study, l'EIM carotidienne mesurée en plusieurs sites améliorait modestement la prédiction du risque cardiovasculaire (IDM et AVC) à 4 ans, évaluée par l'aire sous la courbe ROC (0,72 à 0,75 ; $p = 0,01$)⁷⁸. Dans la CHS, incluant 5 020 sujets âgés de 65 ans et plus, les plaques carotidiennes amélioraient très légèrement l'AUC⁵⁸.

Les autres données disponibles concernent des populations d'âge moyen. Chez 13 145 sujets d'âge moyen de l'étude ARIC, l'utilisation combinée des plaques et de l'EIM améliorait significativement l'AUC, mais également le NRI (9,9% ; IC95% = 3,8-13,5%)⁸⁰. Dans la Carotid Atherosclerosis Progression Study, l'EIM mesurée à l'inclusion n'améliorait pas la prédiction du risque coronaire, quel que soit le site mesuré et l'indice de discrimination/reclassification utilisé⁷⁹. Un travail récent incluant 3 703 sujets d'âge moyen, mais suivis seulement pendant 3 ans rapportait que les mesures d'EIM composites, incluant des plaques étaient supérieures à l'EIM-ACC en terme de discrimination⁶⁶. Enfin, une méta-analyse (sur données publiées) incluant les études précédentes a suggéré que les plaques carotidiennes étaient plus pertinentes pour la prédiction des événements coronaires que l'EIM (AUC (IC95%) = 0,64 (0,61-0,67) vs. 0,61 (0,59-0,64) ; OR relatif pour le diagnostic d'évènement coronaire = 1,35 ; IC95% = 1,10-1,82 ; $p = 0,04$)⁵³.

Comme pour l'analyse d'association, l'ensemble de ces données est en faveur des lésions athéromateuses (quantifiées par les plaques carotidiennes) plutôt que de l'EIM pour améliorer la prédiction du risque coronaire individuel. Nos analyses ont clarifié cette question, notamment chez le sujet âgé. La concordance de nos résultats à partir de 3 indices de discrimination et de reclassification indique la robustesse de nos résultats qu'il conviendrait toutefois de répliquer dans un échantillon indépendant.

Dans notre analyse, il est important de noter que les plaques amélioraient essentiellement la détection des sujets à bas risque coronaire, ce que l'on peut interpréter comme le fait qu'une absence de plaques carotidiennes identifie de manière additionnelle (par rapport aux facteurs de risque classiques) des sujets à bas risque cardiovasculaire. Le repérage des sujets à très bas risque coronaire pourrait avoir des implications importantes de santé publique dans la population âgée, notamment en évitant de « surtraiter » ces sujets ce qui permettrait de réduire d'une part le risque iatrogène et d'autre part les coûts liés à la consommation médicamenteuse. A titre d'exemple et toutes choses égales par ailleurs (en termes de FDR CV), l'absence de plaque décelable par une échographie carotidienne systématique réalisée chez des personnes de 65 et plus, pourrait conduire à ne pas leur proposer un traitement hypolipémiant, dont l'intérêt en prévention primaire reste débattu chez les patients âgés^{189;190}.

3. Association entre paramètres carotidiens et le locus 9p21

3.1. Association entre l'athérosclérose carotidienne et le locus 9p21

La relation entre le locus 9p21 et l'athérosclérose subclinique, en particulier carotidienne a été étudiée surtout avec l'EIM⁸⁶⁻⁸⁹. Dans une analyse regroupant 2 277 sujets âgés de 24-39 ans de la Young Finns Study et 1 295 sujets âgés de 46-76 ans de la Health 2000 Survey,

aucune association n'était retrouvée entre le génotype du rs1333049 et l'EIM moyenne ou maximale au niveau de l'ACC, quelle que soit la cohorte considérée ⁸⁶. Un autre travail mené au Royaume-Uni chez 1 425 membres de 248 familles caucasiennes a abouti aux mêmes conclusions ⁸⁷. Dans une étude cas-témoins japonaise comprenant 589 cas ayant eu un IDM et 2 475 témoins, le rs1333049 n'était pas associé à l'EIM-ACC moyenne, ni maximale ⁸⁸. Parmi 11 085 sujets caucasiens de l'ARIC Study ⁸⁹, une faible association était retrouvée entre l'athérosclérose carotidienne - définie par une EIM > 1 mm ou la présence de plaques carotidiennes ou un cône d'ombre – et le rs10757274, un polymorphisme nucléotidique en fort déséquilibre de liaison avec le rs1333049 ^{90;91}. A l'inverse, dans cette même étude, le rs10757274 n'était pas lié à l'EIM moyenne (aux 6 sites). Un résultat similaire a été rapporté chez 1065 sujets de la Leipzig Heart Study, chez lesquels le locus 9p21 était associé aux plaques carotidiennes, mais pas à l'EIM moyenne (aux 6 sites) ⁹². Comme cela l'a été souligné précédemment, compte tenu de l'hétérogénéité des sites de mesure, il est difficile d'interpréter la part respective des plaques et de l'EIM dans leur association potentielle avec le locus 9p21.

Jusqu'à présent, seules 2 études ont clairement distingué l'EIM et les plaques en relation avec le rs1333049, un des polymorphismes les plus associés à la maladie coronaire ^{90;91}. Dans une cohorte italienne (Bruneck) composée de 769 sujets d'âge moyen, l'allèle C du rs1333049 était associé à la présence et à la progression des plaques carotidiennes à 5 ans, mais pas à l'EIM-ACC maximale moyenne ⁹⁰. Toutefois, dans cette analyse, les auteurs n'avaient pas exclu les sujets coronariens potentiellement porteurs de plaques, si bien que l'on ne sait pas si la relation reflétait une association avec les antécédents coronariens, les plaques stricto sensu, ou les 2. Plus récemment, dans une étude Chinoise conduite chez 1 083 sujets sans antécédent de maladie cardiovasculaire (coronaire et AVC), l'EIM au niveau de l'artère carotide interne et les plaques étaient associées au SNP rs1333049, contrairement à l'EIM-ACC ⁹¹. Ces

associations étaient observées uniquement chez les hommes. Nos résultats étendent à la population âgée les observations décrites dans les 2 études ci-dessus. Le fait de retrouver cette association différentielle à la fois en analyse transversale dans 2 études indépendantes (EVA et 3C) et en analyse longitudinale (analyse de la progression ; EVA) souligne par ailleurs la robustesse de nos résultats.

3.2.Plausibilité biologique et implications

Ces résultats « moléculaires » constituent un argument supplémentaire pour expliquer que les plaques d'athérome et l'épaississement diffus de l'intima-média ne partagent pas exactement les mêmes déterminants, qu'ils soient cliniques ou génétiques. Sur le plan moléculaire, le locus 9p21 pourrait jouer un rôle de contrôle sur certains gènes du cycle cellulaires (CDKN2A (p16^{INK4a}), CDKN2B (p15^{INK4b}), ARF (p14^{ARF})) impliqués dans le processus de l'athérosclérose, via la dysrégulation d'un gène appelé ANRIL (figure 29)^{85;191-200}. Le locus 9p21 pourrait également être impliqué dans les processus inflammatoires de l'athérosclérose^{201;202}.

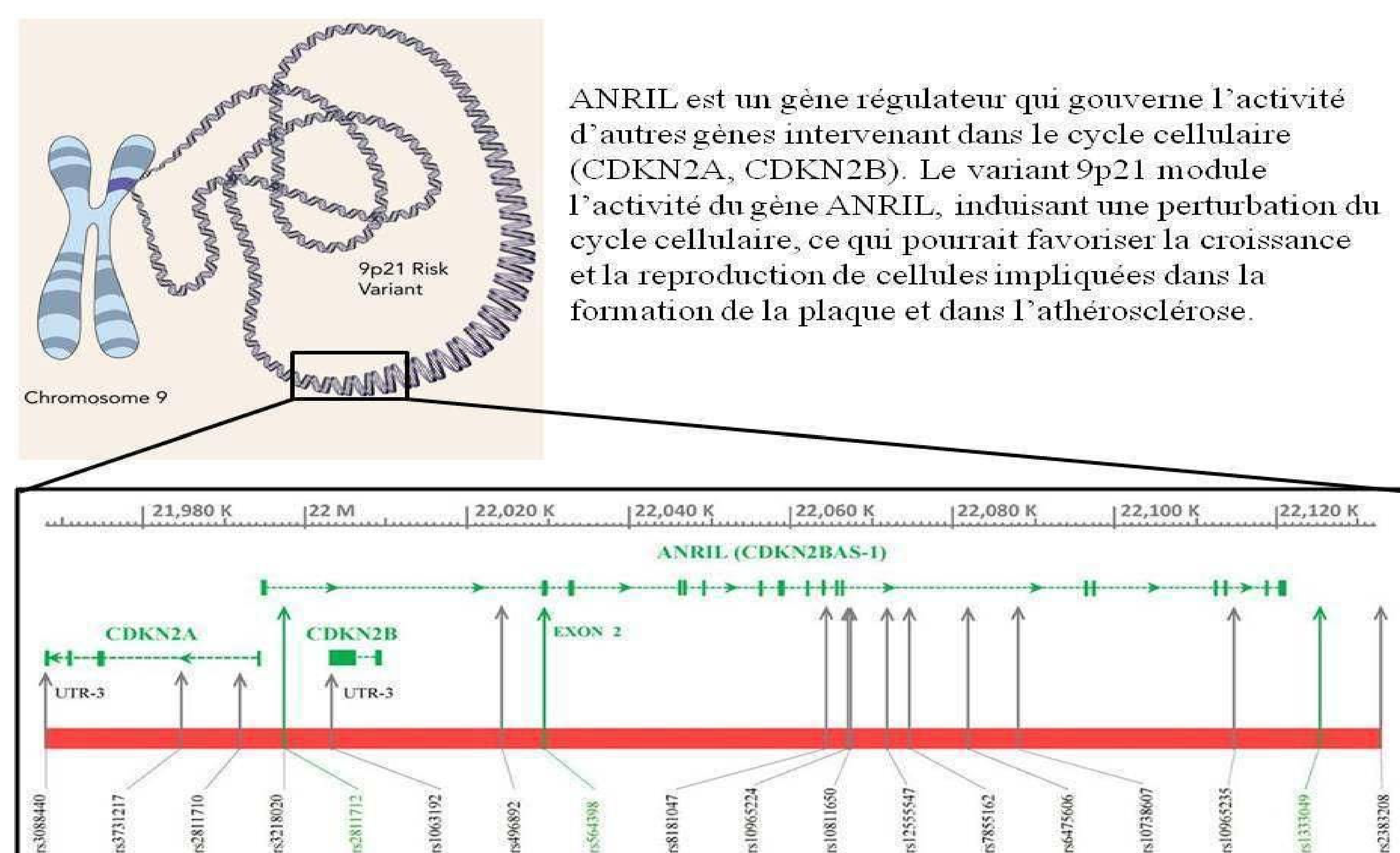


Figure 30: Hypothèse physiopathologique du rôle du locus 9p21 dans les maladies coronaires (adapté de TheBeat v4n4, institut de cardiologie d'Ottawa et ⁸⁵).

En conclusion, nos résultats confortent l'hypothèse d'une voie « athéromateuse » dans l'association robuste entre le locus 9p21 et les maladies coronaires décrites dans plusieurs études en génome entier.

4. Association entre paramètres carotidiens et démences

4.1. Association entre l'athérosclérose carotidienne et les démences

Seules 3 études prospectives ont analysé l'association entre l'athérosclérose carotidienne et le risque de démence. De façon homogène, ces 3 études retrouvent une association de même ordre (HR=1,5) avec les démences toutes causes et la MA en particulier, uniquement pour le dernier quintile ou quartile de distribution de l'EIM. Plus spécifiquement, chez 6 647 sujets (69 ans) de la Rotterdam Study suivis pendant 9 ans, seul le dernier quintile d'EIM-ACC était associé à un risque augmenté de démence toute cause et de maladie d'Alzheimer (HR \approx 1,5) et aucun lien n'était retrouvé pour les démences vasculaires. Par ailleurs, il n'existait pas de relation entre la présence de plaques et la survenue de démences. Les auteurs ont suggéré un rôle de la mortalité compétitive spécifique avec les plaques pour expliquer cette absence d'association avec les plaques carotidiennes. Dans cette étude, la prise en compte des AVC (exclusion des AVC prévalents ou censure des AVC incidents) ne modifiaient pas les résultats ¹⁴⁴, suggérant l'absence d'effet « médiateur » (ou en tous les cas un effet marginal) des AVC pour la relation IMT-démence. La seconde étude concerne la CHS dans laquelle chez 2 539 sujets (\geq 65 ans) cognitivement normaux et sans antécédent d'AVC, seul le dernier quartile de l'EIM-ACC et EIM-ICA était associée au risque de démence à 5 ans. Le niveau d'association était du même ordre de grandeur (HR \approx 1,5) quel que soit le type de démence (MA ou MA/Vasculaire) ¹⁴⁵. Plus récemment, parmi 364 participants de la Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) et après un suivi médian de

7 ans, il existait un risque élevé de démences (tous types) et de MA, uniquement pour le dernier quintile de distribution de l'EIM-ACC. Cette relation persistait après exclusion des AVC prévalents/incidents et des sujets présentant des troubles cognitifs légers à l'inclusion. Il s'agit de la seule étude par ailleurs retrouvant une association avec les plaques carotidiennes : les sujets ayant des plaques carotidiennes bilatérales avaient un risque élevé de démence toute cause¹⁴⁶.

Bien que toutes ces études aient mis en évidence une association entre l'EIM et les démences incidentes, il est intéressant de noter que ces associations étaient observées uniquement pour les plus hauts quantiles d'EIM, reflétant donc très probablement la présence de plaques. Contrairement à ces précédents travaux, nous n'avons pas observé de relation significative avec la maladie d'Alzheimer. La distinction entre MA et DVasc est cependant particulièrement difficile chez le sujet âgé où il n'est pas rare d'observer à la fois des éléments propres à la maladie d'Alzheimer et aux démences vasculaires, tant sur les plans clinique que neuropathologique^{107;108;203}. L'hypothèse actuelle serait donc celle d'un continuum entre maladie d'Alzheimer pure et démence vasculaire pure, la très grande majorité des patients ayant un mélange de ces 2 entités nosologiques^{107;109-112}. De plus, une analyse récente de la CHS indique que jusqu'à 30% des MA « cliniques » étaient en réalité des DVasc après la prise en compte des données d'IRM cérébrale¹⁴⁷. Il est donc possible que dans les précédentes études, un certain nombre de sujets aient été classés « à tort » en MA au lieu de DVasc, pouvant ainsi expliquer les associations rapportées avec la MA spécifiquement.

Au total, nos résultats montrant une association des plaques carotidiennes avec les démences vasculaires/mixtes sont concordants avec les travaux antérieurs si l'on considère que seuls les plus hauts quantiles d'EIM reflétant vraisemblablement la présence de plaques,

étaient associés à un risque augmenté de démence et que par ailleurs, une proportion non négligeable des sujets classés comme MA seraient en réalité atteints de démences vasculaires.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer le lien entre les plaques d'athérome carotidien et les démences vasculaires/mixtes. Premièrement, l'athérosclérose et les démences partagent certains facteurs de risque environnementaux (âge, HTA, diabète...) ou génétiques (ApoE4, 9p21) ^{103;131}. Toutefois, que ce soit dans la présente analyse ou dans les études antérieures, l'association entre l'athérosclérose carotidienne et les démences était indépendante de ces facteurs de risque ^{103;131}. Deuxièmement, ces associations pourraient refléter une association avec la maladie cérébrovasculaire prévalente ou incidente (effet médiateur), elle-même associée à un risque majoré de démence vasculaire/mixte. L'exclusion des cas prévalents d'AVC et la censure des AVC incidents ne modifiait pas les résultats que ce soit dans la Rotterdam Study ou dans la BLSA ^{144;146}. Dans le présent travail, si en effet la censure des AVC incidents à leur date de survenue ne modifiait pas nos résultats, la prise en compte des AVC en variable dépendante du temps entraînait une réduction relative de 13% de l'association avec les plaques carotidiennes. On ne peut donc exclure un effet médiateur partiel des AVC, dans la relation des plaques avec la survenue de DVasc. Troisièmement, une part de l'association observée avec les plaques pourrait être expliquée par la présence de sujets présentant des troubles cognitifs légers à l'inclusion (MCI). Cette hypothèse est toutefois peu vraisemblable compte-tenu de la robustesse de nos résultats après l'exclusion des sujets MCI, ou des démences précoces survenue dans les 2 premières années. Finalement, l'absence d'association dans notre étude avec l'EIM pourrait s'expliquer par une compétition avec la mortalité. Cependant, contrairement aux plaques d'athérome, l'EIM n'était pas associée à un risque accru de décès. D'ailleurs, la prise en compte de la mortalité compétitive dans nos analyses de sensibilité ne modifiait pas nos résultats initiaux, tant pour l'EIM que pour les plaques.

Les raisons potentielles de l'hétérogénéité d'association de l'EIM et des plaques carotidiennes avec les démences vasculaires sont peut être à rechercher dans les mécanismes mis en jeu. Même si les voies physiopathologiques exactes restent à l'heure actuelle inconnues/débatues, les données issues des sciences fondamentales suggèrent un rôle du processus athéromateux proprement dit dans le déclin cognitif. L'athérosclérose est associée aux principales lésions vasculaires cérébrales que sont l'athérome des vaisseaux cérébraux de gros calibre, la lipohyalinose et l'angiopathie amyloïde. Toutes 3 sont corrélées et source de lésions du parenchyme cérébral (ischémiques, hémorragiques, lésions de la substance blanche), elles-mêmes associées au déclin cognitif²⁰⁴. Toutefois, le rôle de ces lésions vasculaires cérébrales pourrait aller au-delà de la destruction « directe » du tissu cérébral. L'altération en elle-même de la paroi artérielle pourrait également contribuer à des perturbations de la barrière hémato-encéphalique et du drainage périvasculaire des protéines, conduisant ainsi à une accumulation anormale de protéines dans le parenchyme cérébral, telle la protéine β -amyloïde, marqueur neuropathologique des démences²⁰⁵. Selon d'autres auteurs, les plaques d'athérome instables seraient la source non seulement d'accidents vasculaires cérébraux cliniques, mais également de nombreux micro-embolies à l'origine de « micro-AVC » silencieux (5 micro-AVC pour 1 AVC clinique), dont l'expression clinique principale serait le déclin cognitif²⁰⁶.

4.2. Prédiction du risque individuel de démence

La prédiction du risque individuel est un champ relativement nouveau dans le domaine des démences. Il n'existe à ce jour pas de modèle robuste, comme c'est le cas pour les maladies cardiovasculaires^{148;149}. Certains auteurs ont associé les scores de risque cardiovasculaire et en particulier le score de risque d'AVC de Framingham au déclin cognitif¹⁴⁹⁻¹⁵². Plus récemment, dans une méta-analyse anglaise incluant 11 887 sujets d'âge moyen

ayant participé à des enquêtes de santé (Health Survey for England), le score de Framingham (cardiovasculaire) n'était pas plus performant que l'âge pour la prédiction de démences à 7 ans¹⁵³. Certains auteurs se sont intéressés au rôle prédictif des troubles cognitifs légers (TCL = altération d'un domaine du fonctionnement cognitif, sans démence avérée) dont plusieurs définitions existent. Quels que soient les critères de troubles cognitifs utilisés, ces études ont montré des résultats extrêmement variables en termes de sensibilité, de spécificité et d'AUC, mais aucune définition de TCL ne réunissait à la fois une sensibilité et une spécificité > 80%^{158;207-209}. Dans le meilleur des cas, l'AUC était de 0,80²⁰⁷, mais la très grande majorité de ces travaux a rapporté une AUC aux alentours de 0,50, soit un pouvoir discriminant nul. Dans une étude menée chez 1 045 sujets non déments (Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+), les différents critères de TCL ne faisaient globalement pas mieux que le score MMSE en terme de prédiction du risque de démence avec, pour un score MMSE \leq 26, une sensibilité de 77,5%, une spécificité de 70% et une AUC de 0,738¹⁵⁸.

Des modèles de prédiction spécifiques au risque de démences ont également été développés. Ces modèles sont trop nombreux pour être tous détaillés ici, mais il est possible de les classer en différentes catégories : les modèles basés sur des batteries de tests cognitifs à l'inclusion ; les modèles de dépistage « multi-étapes » et les modèles multifactoriels principalement construits sur la base des performances aux tests neuropsychologiques, de données socio-démographiques comme l'âge, le sexe ou le niveau d'études et d'indicateurs de l'état de santé global et/ou vasculaire. Ce sont ces modèles que nous détaillerons ici, puisqu'ils correspondent à la démarche de notre analyse.

Le late-life dementia risk index (LLDRI) calculé sur 15 points estime le risque de démence à 6 ans en prenant en compte l'âge (1-2 points), les performances cognitives (2-4 points), l'IMC < 18,5 (2 points), le génotype de l'ApoE (allèle ϵ 4 ; 1 point), les données de

l'IRM cérébrale (lésions de la substance blanche, élargissement ventriculaire ; 1 point pour chaque) et de l'échographie carotidienne (EIM-ACI \geq 2,2 mm ; 1 point), les performances physiques (1 point) et la consommation d'alcool (1 point) ¹⁵⁵. Parmi 3 375 sujets de la CHS (\geq 65 ans), non déments à l'inclusion, le LLDRi donnait une AUC de 0,81 (IC 95% = 0,79-0,83) et classait correctement 88% des sujets. La stratification du risque donnait une probabilité de démence de 4,2% pour un score \leq 3, de 22,8% pour un score compris entre 4 et 7 et de 56,0% pour un score \geq 8. Une version courte du LLDRi a été proposée par les mêmes auteurs, incluant l'âge, les performances cognitives, la consommation d'alcool, les antécédents cardiovasculaires (AVC, artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), pontage coronarien) et l'IMC. Cet index réduit était légèrement moins discriminant, mais ne modifiait pas la stratification du risque ¹⁵⁴.

Parmi 404 sujets autrichiens non déments, âgés de \geq 75 ans et suivis pendant 5 ans, un modèle incluant certains sous-tests de la batterie du « Consortium to establish a Registry for Alzheimer's Disease » (rappel de mots différés, Trail-Making Test A), la plainte cognitive et le génotype de l'ApoE (ϵ 4) prédisait le risque de démence avec une AUC de 0,91 ¹⁵⁶. Enfin, des auteurs canadiens ont tenté de construire un modèle de prédiction simple, comprenant uniquement des variables mesurables en consultation - le 3MS score, l'âge et des troubles mnésiques rapportés par un proche - avait une sensibilité de 79% et une spécificité de 56% (seuil de probabilité à risque \geq 0,5) pour le diagnostic de démence à 5 ans, chez 892 sujets âgés de 65 ans et plus ²¹⁰.

Les modèles précédents étaient principalement focalisés sur les performances cognitives et ont été construits chez le sujet âgé. D'autres modèles prenant en compte les FDR CV à l'âge moyen et prédisant la survenue de démence à plus long terme ont été proposés, avec l'idée qu'agir sur certains facteurs de risque modifiables à un âge moyen serait plus

intéressant pour prévenir ou retarder l'apparition de la démence. Ainsi, le score de risque CAIDE (0 à 15 points), a été développé dans une population finlandaise (n=1 409) d'âge moyen et prédisant le risque de démence à 20 ans, à partir de l'âge, du niveau d'études, de la pression artérielle, du cholestérol sérique et de l'obésité¹⁵⁹. Ce score n'était pas plus performant que les modèles basés sur les performances cognitives avec une AUC de 0,77 et une sensibilité/spécificité de 77%/63% pour un seuil de 9 points. De plus, dans une étude récente menée chez environ 5 000 sujets de la White Hall II Study, le score CAIDE était plus faiblement associé (coefficient β) au déclin cognitif sur 10 ans que les scores de Framingham (cardiovasculaire et AVC)¹⁴⁹, suggérant une supériorité des scores vasculaires pour évaluer le risque de déclin cognitif et cibler la prise en charge des FDR. Néanmoins, cette étude ne comportait pas de comparaison de la discrimination entre ces scores de risque, puisque l'évènement démence n'était pas recueilli lors du suivi. Enfin, dans une population de 1400 sujets suédois de 70 ans à l'inclusion, une évaluation exhaustive du risque vasculaire (23 FDR) avait une valeur discriminative modérée à 10 ans (AUC = 0,75) qui diminuait après 20 ans de suivi (AUC = 0,66)¹⁶⁰.

De tous ces scores de risque de démence, il apparaît qu'aucun n'est à la fois simple, fiable et peu coûteux (en temps et/ou en argent), et donc utilisable en pratique courante, comme l'a souligné une revue récente de la littérature sur le sujet¹⁴⁸.

Bien que nous n'ayons pas développé une équation de risque de prédiction de la démence dans ce travail, notre modèle avait des capacités discriminantes similaires à ceux rapportés dans la littérature en termes d'AUC. De plus, nos résultats suggèrent que la prise en compte des plaques permettait de mieux reclasser les non cas que les cas, suggérant que notre modèle était plus spécifique que sensible. Une des implications pourrait être de rassurer les patients et leur famille sur leur niveau de risque de développer une démence à moyen terme, et d'éviter

de leur proposer une prévention intensive (dont les modalités restent à définir). Nos résultats doivent être considérés comme des analyses exploratoires qui devront être validées dans des cohortes indépendantes.

4.3.Implications potentielles

La prévalence relativement élevée des plaques carotidiennes (36,5% des sujets avec des plaques à ≥ 2 sites) combinée à un risque relatif de DVasc multiplié de 1,93 dans notre étude, donnait un risque de Dvasc attribuable aux plaques de 25%, toutes choses égales par ailleurs. Cette observation soulève la question de l'intérêt d'agir sur les facteurs de risque de l'athérosclérose pour prévenir ou retarder ce type de démence. Diverses classes thérapeutiques cardiovasculaires (anti-HTA, statines, anti-diabétiques) ont été pressenties comme des moyens potentiels pour prévenir ou retarder l'apparition de la démence, mais aucune n'a à ce jour démontré son efficacité de manière certaine par un essai randomisé conçu spécifiquement pour étudier cette question²¹¹⁻²¹³.

Les antihypertenseurs sont probablement la classe thérapeutique la plus intéressante dans ce domaine¹²⁰. A ce jour et malgré l'absence d'essai d'intervention spécifique, 6 essais randomisés²¹⁴⁻²²⁰ ont analysé, dans des sous-populations et/ou sur des critères de jugement secondaires, l'effet préventif/retardateur des traitements anti-HTA sur la démence. Parmi les classes d'anti-HTA étudiées, les inhibiteurs calciques et les IEC semblent être les plus intéressantes avec une diminution du risque relatif de démence de l'ordre de 30 à 50%^{214;215;218;219}. Toutefois, cet effet bénéfique mis en évidence chez des sujets relativement « jeunes » (≈ 70 ans), n'était pas retrouvé dans l'étude HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial) menée chez des sujets de 80 et plus, avec une réduction non significative du RR de 14%²²⁰.

Concernant les statines, malgré des données observationnelles suggérant un effet bénéfique sur la cognition ²²¹⁻²²³, aucun essai d'intervention n'a confirmé ce bénéfice, quel que soit le type de statine étudié ^{212;224-227}.

L'intérêt d'un contrôle strict du diabète pour la prévention de la démence reste débattu. Les connaissances actuelles sont issues principalement d'analyses secondaires d'essais thérapeutiques présentant des faiblesses méthodologiques (suivi court < 1 an, absence de double-aveugle) ²²⁸⁻²³¹. Le plus important essai à ce jour (ACCOR-MIND) a été mené en ouvert chez 2 977 patients diabétiques de type II, âgés de ≥ 55 ans avec un suivi médian de 39 mois pour le score au test de substitution des symboles. Aucune différence n'a été observée pour ce score entre le contrôle glycémique intensif vs. standard. Par ailleurs, il est important de noter que cet essai a été arrêté prématurément en raison d'un risque de décès accru dans le bras « traitement intensif » ²³⁰.

En conclusion, l'intérêt d'un contrôle strict des FDR CV pour réduire le risque de démence reste à démontrer. Si la lutte contre ces facteurs a un réel effet, celui-ci est peut-être « dilué » du fait d'une mauvaise appréciation du risque individuel de démence. Améliorer la prédiction de ce risque pourrait permettre de mieux cibler les catégories de patients à traiter (ou à ne pas traiter). Bien entendu, de nombreuses autres raisons peuvent expliquer cette absence de bénéfice apparent - durées de suivi trop courtes, population d'étude trop âgée, rôle et intérêt de la prévention des facteurs de risque chez le sujet jeune (épidémiologie vie entière), bénéfice d'un contrôle simultané de plusieurs facteurs de risque vs. d'un seul facteur de risque, ou plus simplement absence réelle de bénéfice – mais dont la discussion bien qu'intéressante, sort du cadre de ce travail. Signalons un essai randomisé en cours chez 1 200 sujets finlandais âgés de 60-77 ans et étudiant l'effet d'une action coordonnée (médicamenteuse ou non) sur plusieurs facteurs de risque de démence ²³².

5. Principales forces et limites

5.1. Forces

Avec plus de 9 000 participants, l'étude 3C est l'une des cohortes de sujets âgés parmi les plus importantes. De nombreux paramètres ont été recueillis à l'inclusion, permettant le contrôle d'un grand nombre de facteurs de confusion. Le suivi des événements a fait l'objet d'une détection et d'une validation rigoureuse avec un nombre relativement peu important de perdus de vue.

Dans 3C, comme dans EVA, les protocoles d'échographie carotidienne ont été conçus pour différencier au mieux les plaques carotidiennes de l'EIM, permettant d'étudier les relations respectives de ces 2 phénotypes avec les événements coronaires et les démences. De plus, les sujets d'EVA ont bénéficié d'un suivi des mesures carotidiennes sur 4 ans permettant de travailler sur des données de progression de l'EIM et des plaques.

Sur le plan méthodologique, nous avons essayé de tester la robustesse de nos résultats via des analyses de sensibilité (sous-groupes, exclusion des sujets les plus à risque ou des événements précoces...), mais également par l'usage de techniques d'imputations multiples et la prise en compte des risques compétitifs liés à la mortalité. Dans le domaine de la prédiction individuelle, nous avons pu confronter les méthodes usuelles de discrimination (courbe ROC, c de Harrell) à des techniques plus récentes de reclassification (NRI/IDI).

5.2. Limites

Comme dans toute étude de cohorte de volontaires, les participants à de 3C n'étaient pas parfaitement représentatifs de la population générale des sujets âgés. En effet, les sujets de l'étude 3C avaient globalement un profil socio-économique plus favorable et étaient probablement en meilleure santé¹⁶¹. Ce phénomène est probablement renforcé par la sélection

supplémentaire de la population ayant eu une échographie carotidienne dont l'âge maximal était de 86 ans. En conséquence, le nombre d'évènements incidents (cardiovasculaires ou démences) était relativement faible dans 3C pour une durée de suivi comparable. A titre d'exemple, l'incidence annuelle des évènements coronaires dans notre population était d'environ 0,7%, à comparer aux 1,0 à 1,7% observés dans la CHS^{57;233}. Toutefois, un suivi plus long pour les démences aurait probablement permis de disposer de plus d'évènements et d'améliorer la puissance de l'étude, tout en accentuant l'effet de la mortalité compétitive. Cependant, les niveaux d'association observés pour les évènements coronaires et les démences étaient du même ordre de grandeur que dans les autres études. L'absence de significativité statistique ($p = 0,11$) de l'association entre le locus 9p21 et la progression des plaques carotidiennes est probablement liée à un manque de puissance : en effet, notre échantillon nous permettait de détecter un OR d'environ 1,5 pour une puissance de 80%, sachant que nous avons détecté un OR de 1,2.

Malgré le contrôle d'un grand nombre de FDR CV ou de démence, certains facteurs de confusions/médiateurs n'ont pas été pris en compte dans nos analyses, tels les paramètres de l'inflammation. Ainsi, nos associations entre athérome et évènements cliniques pourraient n'être que le reflet de l'action d'un processus inflammatoire sous-jacent. Toutefois, dans une analyse de type « cas-cohorte » menée au sein de la population de 3C, la CRP-us était associée aux évènements coronaires indépendamment des paramètres carotidiens²³⁴. Il est donc très peu vraisemblable que l'absence d'ajustement sur les paramètres inflammatoires dans nos analyses ait eu un effet majeur sur nos résultats.

Enfin, il convient d'être prudent dans la généralisation de nos résultats issus de sujets relativement « sélectionnés », à l'ensemble de la population âgée.

Les principales autres limites de ce travail concernent essentiellement les mesures d'athérosclérose subclinique. Dans 3C, comme dans EVA, nous ne disposons d'aucun autre marqueur d'athérosclérose subclinique tel que le score calcique coronaire. Toutefois, dans une analyse de la CHS, le score calcique coronaire et l'EIM prédisaient les événements coronaires de la même manière²³⁵ et une revue récente de la littérature soulignait que parmi les différentes mesures d'athérosclérose subclinique, l'échographie carotidienne était celle présentant le meilleur compromis en termes de simplicité, de coût, d'innocuité, de reproductibilité et de valeur prédictive⁴⁵. Concernant les démences, toutes les études portent sur les mesures d'échographie carotidienne sauf une très récente ayant mis en évidence un lien entre la pression artérielle mesurée à la cheville et la survenue de démence²³⁶.

Certains auteurs ont rapporté un intérêt de la caractérisation des plaques d'athérome (volume, surface, échogénicité...) pour affiner la prédiction du risque coronaire ou de démence^{68;206}. Malheureusement, nous ne disposons pas de ces informations dans nos données. Enfin, la répétition des mesures carotidiennes dans 3C aurait permis d'analyser le lien entre la progression des paramètres carotidiens et les différents événements d'intérêt. Toutefois, le travail collaboratif PROG-IMT auquel nous avons participé et qui est présenté en annexe, n'est pas en faveur d'une telle association, du moins concernant l'EIM et les événements cardiovasculaires⁷³.

Dans ce travail, nous n'avons pas abordé les aspects fonctionnels de l'artériosclérose, e.g la rigidité artérielle et la dysfonction endothéliale.

Deux méta-analyses sur données publiées ont récemment synthétisé les associations entre rigidité artérielle, dysfonction endothéliale et événements cardiovasculaires. Dans la première portant sur la rigidité artérielle mesurée par la vitesse de propagation de l'onde de pouls (VOP) et incluant 17 études prospectives (dont 7 en population générale ; 15 877 sujets suivis

en moyenne sur 7,7 ans), le risque d'évènement cardiovasculaire était multiplié par 2,26 (IC95% = 1,89-2,70) chez les sujets ayant une VOP dans le 3^{ème} tertile vs. le 1^{er} tertile ²³.

Dans la seconde, regroupant n = 5 547 sujets (14 études, dont 4 en population générale), la dysfonction endothéliale - évaluée par la dilatation « flux-dépendante » de l'artère humérale - était associée à un risque majoré d'évènement coronaire. Ainsi, pour une augmentation d'un écart-type de l'amplitude de dilatation (signifiant une « meilleure » fonction endothéliale), le risque relatif d'évènement cardiovasculaire diminuait (HR = 0,59 ; IC95% = 0,49-0,72) ²³⁷.

Toutefois, les auteurs de cette méta-analyse soulignaient la grande hétérogénéité et les faiblesses méthodologiques du peu d'études existant sur ce sujet. Plus spécifiquement chez le sujet âgé, dans un sous-échantillon de la Rotterdam Study (n = 2 835 ; âge moyen = 71,7 ans ; suivi moyen = 4,1 ans), le risque d'évènement coronaire était multiplié par 2,07 (IC95% = 1,08-3,98) chez les sujets ayant une VOP augmentée (3^{ème} tertile de VOP vs. 1^{er} tertile), après ajustement sur les FDR CV et l'EIM carotidienne ²¹. Chez 2 792 sujets de la CHS (âge moyen = 78,6 ans ; suivi = 5 ans), une augmentation d'un écart-type de la dilatation « flux-dépendante » de l'artère humérale était associée, de manière indépendante des FDR CV, à une diminution du risque coronaire (HR = 0,90 ; IC95% = 0,93-0,98) ²². Le retentissement de la rigidité artérielle et de la dysfonction endothéliale au niveau cérébral a beaucoup moins été étudié. La majorité des études existantes suggère un lien entre la rigidité artérielle et différents aspects du déclin cognitif ^{26;238-242}. Ces relations pourraient être médiées par les lésions vasculaires cérébrales, elles-mêmes associées à la rigidité artérielle ^{27;29}. A ce jour, un seul travail issu de la Rotterdam Study a porté sur l'évènement démence et n'a pas mis en évidence d'association significative entre la rigidité artérielle mesurée par la VOP et la survenue de démence incidente après 4 ans de suivi chez n = 2 767 sujets âgés de 70,7 ans en moyenne (HR = 0,91 ; IC95% = 0,75-1,10) ²⁴³. Une étude transversale récente incluant 1 587 participants de la Framingham Offspring Study (âge moyen = 60,6 ans) ne retrouvait pas

d'association entre la fonction endothéliale (dilatation « flux-dépendante » de l'artère humérale) et les lésions vasculaires cérébrales à l'IRM ou les performances cognitives ²⁹.

Les relations entre l'hypertrophie de la paroi artérielle, la rigidité artérielle et la dysfonction endothéliale ont été peu étudiées chez le sujet âgé. Chez le sujet jeune et d'âge moyen (< 45 ans), il ne semble pas exister de relation claire entre ces 3 paramètres ^{244;245}. Chez le sujet plus âgé, les données sont moins nombreuses et plus contradictoires. Dans la Rotterdam Study (n = 3 841 sujets ; âge moyen = 72 ans), une augmentation d'1 m/s de la VOP aortique était associée à une augmentation moyenne de 0,96 µm de l'EIM carotidienne ($\beta = 0,96$; IC95% = 0,01-1,91) ²⁴⁶ indépendamment des FDR CV. Parmi 356 participants du centre de Pittsburgh de la CHS (âge moyen 78,2 ans), seul le dernier quartile d'EIM (EIM > 1,16 mm) était associé à une VOP aortique significativement plus élevée (850 cm/s vs. 779 cm/s pour les sujets ayant une EIM comprise entre 0,700-0,938 mm) ²⁴⁷. D'autres études de plus petite taille (n < 120) menées chez des sujets plus jeunes (55-60 ans) ont rapporté un lien entre la dysfonction endothéliale et l'EIM ^{248;249}. Dans toutes ces études, comme souligné tout au long de ce travail, il n'était pas possible de distinguer clairement l'hypertrophie artérielle des plaques d'athérome.

Enfin, chez 564 sujets âgés de 58,2 ans en moyenne et effectuant un bilan de santé, la rigidité artérielle (VOP carotido-fémorale) était associée aux plaques carotidiennes et non à l'EIM mesurée à un endroit dépourvu de plaques ^{31;249}. L'hypothèse d'une association privilégiée entre rigidité artérielle et athérome est corroborée par les résultats d'une étude récente menée chez des hommes jeunes et d'âge moyen, chez lesquels les plaques carotidiennes et la rigidité artérielle étaient plus corrélées à la présence de lésions coronaires (coronarographie) que l'EIM et la dysfonction endothéliale ²⁵⁰.

Au moment de la réalisation de ce travail, il n'existait pas dans 3C de mesure de la rigidité artérielle par VOP carotido-fémorale. En revanche, nous avons pu calculer des indices de distensibilité à partir des données d'échographie carotidienne^{251 252} tels que la distensibilité carotidienne, l'indice de Young, le beta-stiffness index ou la compliance cross-sectionnelle^{164 253 252 251;254 164;251-254}. Une publication antérieure de l'étude 3C montrait d'ailleurs qu'une diminution de la distensibilité carotidienne était associée à un risque majoré d'évènement coronaire à 4 ans²⁵². Il est important de noter cependant que ces indices de distensibilité n'étaient disponibles que pour la moitié de notre échantillon. Dans des analyses exploratoires, leur prise en compte dans les analyses multivariées ne modifiait pas nos résultats pour les évènements coronaires. D'autre part, nous n'avons pas retrouvé de lien entre ces indices et le risque de démence à 7 ans corroborant les résultats de la Rotterdam Study cités plus haut²⁴³. Malheureusement, aucune mesure de la fonction endothéliale n'est disponible dans 3C. Enfin, sur le plan génétique, la relation entre la dysfonction endothéliale, la rigidité artérielle et le locus 9p21 reste largement inconnue à l'heure actuelle, même si certains auteurs ont récemment suggéré une possible association avec la rigidité artérielle^{86 255}.

Nous avons choisi une approche candidat pour explorer les polymorphismes associés aux plaques et à l'EIM carotidiens. Bien évidemment, de nombreux autres polymorphismes d'autres gènes pourraient être impliqués et une approche sans a priori serait alors nécessaire.

Enfin, malgré une méthodologie rigoureuse pour la validation des cas incidents de démence et surtout leurs sous-types, les données d'imagerie cérébrale n'étaient pas disponibles chez tous les sujets, soulevant ainsi un potentiel biais de classification entre la maladie d'Alzheimer et les démences vasculaires. Nous ne détaillerons pas ici ce point déjà abordé dans la partie de la discussion concernant les démences.

A propos des analyses de reclassification, nous attirons l'attention du lecteur sur le fait que bien que nous ayons mis en évidence une amélioration statistiquement significative des indices de reclassification, l'interprétation de ceux-ci reste l'objet de débats, encore à l'heure actuel. L'une des controverses réside dans l'utilisation du NRI en continu qui est plus sensible que le NRI catégoriel pour mettre en évidence l'intérêt d'un nouveau marqueur, car ne dépendant pas de catégories de risque prédéfinies et arbitraires^{180;256}. Ce raisonnement est cependant réfuté par certains auteurs, arguant du fait que l'utilisation de catégories de risque serait plus pertinente en pratique clinique²⁵⁷.

Conclusions et perspectives

1. Conclusions

Ce travail a d'abord permis d'évaluer les rôles respectifs des plaques carotidiennes et de l'EIM dans la survenue d'évènements coronaires et de démences chez des sujets âgés, non-institutionnalisés et parallèlement de mieux comprendre certains déterminants génétiques de la maladie coronaire.

Dans une première analyse, nous avons confirmé le lien entre l'athérosclérose carotidienne et la survenue d'évènements coronaires, en soulignant l'association spécifique avec l'athérome représenté par les plaques et non avec le vieillissement artériel ou hypertrophie artérielle, représenté par l'EIM. Nous sommes parmi les premiers à avoir fait cette distinction chez le sujet âgé en population générale, distinction importante dans cette population particulière où coexistent plus fréquemment que chez les sujets plus jeunes les effets du vieillissement artériel et l'athérome. Le fait de différencier les plaques de l'EIM nous a permis de mettre en évidence un intérêt des plaques pour améliorer la stratification du risque coronaire, particulièrement en termes de valeur prédictive négative. A niveau de FDR CV égal, un sujet âgé n'ayant pas développé de plaque d'athérome sera significativement moins à risque de faire un évènement coronaire. Des simulations préliminaires suggèrent le bénéfice possible associé à une pratique systématique de l'échographie carotidienne chez les plus de 65 ans.

Dans notre seconde analyse, nous avons montré que le polymorphisme nucléotidique rs1333049 situé en 9p21, le « locus de la maladie coronaire » était associé uniquement aux plaques d'athérome et à leur progression, mais pas à l'EIM. Ce résultat, corroboré par des données plus fondamentales, suggère que la relation entre le locus 9p21 et la maladie

coronaire « passerait » en partie par des mécanismes impliqués dans le processus athéromateux.

Enfin, notre 3^{ème} et dernière analyse a révélé une association spécifique entre l'athérome carotidien et la survenue de démences vasculaires/mixtes. Contrairement aux autres études, nous n'avons pas retrouvé le lien entre l'EIM et la maladie d'Alzheimer. Toutefois, en analysant plus précisément ces études, il apparaît que la relation rapportée avec l'EIM (derniers quantiles) reflète plus vraisemblablement une association avec le processus athéromateux qu'avec le vieillissement artériel. Enfin, cette analyse suggère également que les plaques carotidiennes pourraient avoir un intérêt pour la prédiction individuelle du risque de démence vasculaire/mixte, notamment pour la détection des sujets à bas risque, sous réserve que ce résultat soit confirmé dans d'autres cohortes similaires.

2. Implications

Les paramètres carotidiens mesurés chez le sujet âgé, reflètent l'effet cumulé des FDR CV au cours de la vie de l'individu. Leur quantification et leur distinction est donc un outil potentiel pour améliorer la prévention cardiovasculaire, ainsi que celle des démences dans la population âgée dont l'accroissement dans les années à venir s'accompagnera d'un nombre plus important de maladies cardiovasculaires et de démences.

L'amélioration de la prédiction du risque individuel dans le domaine de la santé est d'une importance capitale pour mieux cibler les politiques de prévention. Cette amélioration passe par sans doute l'identification de nouveaux marqueurs, mais probablement aussi par d'autres approches épidémiologiques (approche vie entière, scores de risque multi-facteurs...). Enfin, une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans le lien récemment mis en évidence entre certaines régions du génome et la maladie coronaire permettra à terme

d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour lutter contre les maladies cardiovasculaires.

3. Perspectives

Outre ces aspects purement épidémiologiques, nos résultats suggèrent également que les plaques pourraient être un meilleur critère de jugement intermédiaire que l'EIM dans les essais d'intervention. Notre travail sur les paramètres carotidiens nous a amené à participer à au travail collaboratif (PROG-IMT = Individual progression of Intima-Media Thickness as a surrogate marker for cardiovascular risk) sur la progression individuelle de l'EIM comme marqueur de risque vasculaire intermédiaire²⁵⁸. Ce projet regroupant la grande majorité des études du monde entier portant sur les paramètres carotidiens comporte 3 étapes principales :

1. Etudier l'association entre la progression de l'EIM et la survenue d'évènements cardiovasculaires en population générale. Cette 1ère étape a fait l'objet d'une publication récente dans le Lancet⁷³ qui est présentée en annexe et que nous avons brièvement exposée dans la discussion consacrée à notre association entre les paramètres carotidiens et les évènements coronaires.
2. La seconde étape en cours consiste à évaluer le rôle de la progression de l'EIM dans la survenue d'évènements cardiovasculaires dans des cohortes de sujets à risque (sujets présentant une pathologie cardiovasculaire, hypertendus, diabétiques, hémodialysés...).
3. Enfin, la dernière étape consistera à évaluer si les interventions modifiant la progression de l'EIM se traduisent par une réduction significative de la survenue d'évènements cliniques.

Par ailleurs, cette collaboration est l'opportunité de proposer et de participer à de nombreux projets subsidiaires qui nous permettront de poursuivre nos travaux au-delà de cette thèse. Parmi ces projets, citons l'étude de l'intérêt de la progression des plaques pour la prédiction des événements cardiovasculaires ou encore le lien entre les biomarqueurs de l'inflammation et la progression des paramètres structuraux de la paroi artérielle.

Références

- (1) Corpus de gériatrie. 2001. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. 12-6-2013. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/geriatrie/> (visité le 12/06/2013)
- (2) Definition of an older or elderly person. 2013. Organisation Mondiale de la Santé. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/index.html> (visité le 12/06/2013).
- (3) Circulaire DHOS/02 no 2007-117 du 28 mars 2007 relative à la filière de soins gériatriques; NOR : SANH0730182C. 28-3-2007. Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins. <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-04/a0040058.htm> (visité le 12/06/2013).
- (4) Vieillesse et qualité de la vie. 2013. Organisation Mondiale de la Santé. http://www.who.int/ageing/projects/knowledge_translation/fr/index.html (visité le 12/06/2013).
- (5) Blanpain N, Chardon O. Projections de population à l'horizon 2060. *INSEE PREMIERE* 2010.
- (6) Espérance de vie à divers âges. 2012. INSEE. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon02229 (visité le 12/06/2013).
- (7) Ducimetière P, Empana JP. Mortalité et risques cardiovasculaires. *Traité de médecine cardiovasculaire du sujet âgé*. Flammarion ed. Flammarion; 2007;16-19.
- (8) Berr C, Akbaraly TN, Nourashemi F, Andrieu S. [Epidemiology of dementia]. *Presse Med* 2007;36:1431-1441.
- (9) Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
- (10) Fishman AP. Endothelium: a distributed organ of diverse capabilities. *Ann N Y Acad Sci* 1982;401:1-8.
- (11) Cottart CH, Laguillier C, Nivet-Antoine V, Klimczak C, Sebban C, Beaudeau JL. [Biology of arterial ageing and arteriosclerosis]. *C R Biol* 2009;332:433-447.
- (12) Catala M, André JM, Katsanis G, Poirier J. Appareil cardiovasculaire. *Histologie: organes, systèmes et appareils*. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie ed. 2008;40-50.
- (13) Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-1374.

- (14) Joly L, Perret-Guillaume C, Nzietchueng R, Lacolley P, Benetos A. Vieillesse artérielle : déterminants et conséquences cliniques. *mt cardio* 2008;4:220-228.
- (15) O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1-13.
- (16) O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med* 2007;12:329-341.
- (17) Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840-844.
- (18) Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke* 2002;33:862-875.
- (19) Laurent S, Laurent. Prévention primaire et secondaire des AVC : l'atteinte des gros troncs artériels est-elle un critère intermédiaire ? *mt cardio* 2005;1:439-448.
- (20) Munzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med* 2008;40:180-196.
- (21) Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657-663.
- (22) Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007;115:2390-2397.
- (23) Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318-1327.
- (24) Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G. Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension* 2011;57:363-369.
- (25) Benetos A, Gautier S, Labat C et al. Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1503-1511.
- (26) Benetos A, Watfa G, Hanon O et al. Pulse wave velocity is associated with 1-year cognitive decline in the elderly older than 80 years: the PARTAGE study. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:239-243.

- (27) Poels MM, Zaccai K, Verwoert GC et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2012;43:2637-2642.
- (28) Pase MP, Herbert A, Grima NA, Pipingas A, O'Rourke MF. Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2012;42:808-815.
- (29) Tsao CW, Seshadri S, Beiser AS et al. Relations of arterial stiffness and endothelial function to brain aging in the community. *Neurology* 2013.
- (30) Riley WA, Evans GW, Sharrett AR, Burke GL, Barnes RW. Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:157-164.
- (31) Zureik M, Temmar M, Adamopoulos C et al. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *J Hypertens* 2002;20:85-93.
- (32) Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490-497.
- (33) Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-146.
- (34) Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:310-316.
- (35) Zureik M, Ducimetiere P, Touboul PJ et al. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1622-1629.
- (36) Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:290-296.
- (37) Al-Shali K, House AA, Hanley AJ et al. Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis* 2005;178:319-325.
- (38) Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999;30:841-850.
- (39) Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part I: incidence and progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1484-1490.

- (40) Rubba P, Panico S, Bond MG et al. Site-specific atherosclerotic plaques in the carotid arteries of middle-aged women from southern Italy: associations with traditional risk factors and oxidation markers. *Stroke* 2001;32:1953-1959.
- (41) Amato M, Montorsi P, Ravani A et al. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur Heart J* 2007;28:2094-2101.
- (42) Bots ML, Baldassarre D, Simon A et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J* 2007;28:398-406.
- (43) Sillesen H, Muntendam P, Adourian A et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BioImage study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:681-689.
- (44) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-467.
- (45) Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J* 2007;28:2967-2971.
- (46) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-1406.
- (47) Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation* 1971;43:711-724.
- (48) Principales causes de décès dans le monde. 2011. Organisation Mondiale de la Santé. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/> (visité le 12/06/2013).
- (49) Principales causes de décès des personnes âgées en 2009. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=natsos06220 (visité le 12/06/2013).
- (50) Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:188-197.
- (51) Danchin N, Puymirat E, Aissaoui N, Adavane S, Durand E. [Epidemiology of acute coronary syndromes in France and in Europe]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2010;59 Suppl 2:S37-S41.
- (52) Montaye M, Ducimetière P, Ruidavets JB et al. Le gradient Nord-Sud de la morbidité et de la mortalité coronaires en France : données récentes des registres

français des cardiopathies ischémiques, 1997-2002. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2006;2006:62-64.

(53) Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012;220:128-133.

(54) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432-1437.

(55) Iglesias del SA, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2002;23:934-940.

(56) van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004;109:1089-1094.

(57) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.

(58) Cao JJ, Arnold AM, Manolio TA et al. Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007;116:32-38.

(59) Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-1249.

(60) Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-494.

(61) Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med* 2005;257:430-437.

(62) Lorenz MW, von KS, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006;37:87-92.

(63) Chien KL, Su TC, Jeng JS et al. Carotid artery intima-media thickness, carotid plaque and coronary heart disease and stroke in Chinese. *PLoS One* 2008;3:e3435.

(64) Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2008;70:1200-1207.

- (65) Jain A, McClelland RL, Polak JF et al. Cardiovascular imaging for assessing cardiovascular risk in asymptomatic men versus women: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:8-15.
- (66) Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1489-1499.
- (67) Polak JF, Szklo M, Kronmal RA et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000087.
- (68) Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromso Study. *Stroke* 2007;38:2873-2880.
- (69) Duivenvoorden R, de GE, Stroes ES, Kastelein JJ. Surrogate markers in clinical trials--challenges and opportunities. *Atherosclerosis* 2009;206:8-16.
- (70) Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2006-2020.
- (71) Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989;8:431-440.
- (72) Boissel JP, Collet JP, Moleur P, Haugh M. Surrogate endpoints: a basis for a rational approach. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:235-244.
- (73) Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012;379:2053-2062.
- (74) Levy D, Wilson PW, Anderson KM, Castelli WP. Stratifying the patient at risk from coronary disease: new insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1990;119:712-717.
- (75) Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
- (76) Blankenberg S, Zeller T, Saarela O et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation* 2010;121:2388-2397.
- (77) Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 2003;56:880-890.

- (78) del Sol AI, Moons KG, Hollander M et al. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:1532-1538.
- (79) Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010;31:2041-2048.
- (80) Nambi V, Chambless L, Folsom AR et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600-1607.
- (81) Samani NJ, Erdmann J, Hall AS et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357:443-453.
- (82) McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 2007;316:1488-1491.
- (83) Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. *Science* 2007;316:1491-1493.
- (84) Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-678.
- (85) Congrains A, Kamide K, Oguro R et al. Genetic variants at the 9p21 locus contribute to atherosclerosis through modulation of ANRIL and CDKN2A/B. *Atherosclerosis* 2012;220:449-455.
- (86) Samani NJ, Raitakari OT, Sipila K et al. Coronary artery disease-associated locus on chromosome 9p21 and early markers of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1679-1683.
- (87) Cunnington MS, Mayosi BM, Hall DH et al. Novel genetic variants linked to coronary artery disease by genome-wide association are not associated with carotid artery intima-media thickness or intermediate risk phenotypes. *Atherosclerosis* 2009;203:41-44.
- (88) Hiura Y, Fukushima Y, Yuno M et al. Validation of the association of genetic variants on chromosome 9p21 and 1q41 with myocardial infarction in a Japanese population. *Circ J* 2008;72:1213-1217.
- (89) Yamagishi K, Folsom AR, Rosamond WD, Boerwinkle E. A genetic variant on chromosome 9p21 and incident heart failure in the ARIC study. *Eur Heart J* 2009;30:1222-1228.
- (90) Ye S, Willeit J, Kronenberg F, Xu Q, Kiechl S. Association of genetic variation on chromosome 9p21 with susceptibility and progression of atherosclerosis: a population-based, prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:378-384.

- (91) Lin HF, Tsai PC, Lin RT, Khor GT, Sheu SH, Juo SH. Sex differential genetic effect of chromosome 9p21 on subclinical atherosclerosis. *PLoS One* 2010;5:e15124.
- (92) Holdt LM, Beutner F, Scholz M et al. ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:620-627.
- (93) *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*. 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- (94) Abbott A. Dementia: a problem for our age. *Nature* 2011;475:S2-S4.
- (95) Ferri CP, Prince M, Brayne C et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005;366:2112-2117.
- (96) Reynish E, Fratiglioni L, Prince M, Bickel H, Kiejna A, Georges J. Eurocode: Report of WP 7 2006; Prevalence of dementia in Europe. 2013. European Union. ec.europa.eu/health/archive/ph_information/dissemination/diseases/docs/eurocode.pdf (visité le 12/06/2013).
- (97) Launer LJ, Andersen K, Dewey ME et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology* 1999;52:78-84.
- (98) Fiche Focus: Maladie d'Alzheimer, sa prévalence et les soins délivrés aux malades. 23-10-2008. Assurance Maladie. www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_d_Alzheimer_vdef.pdf (visité le 12/06/2013).
- (99) Mura T, Dartigues JF, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. *Eur J Neurol* 2010;17:252-259.
- (100) Luengo-Fernandez R, LGA. Dementia 2010: The prevalence, economic cost and research funding of dementia compared with other major diseases. 2010. University of Oxford. 13-6-2013.
- (101) Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011;377:1019-1031.
- (102) Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. *Lancet* 2004;363:1139-1146.
- (103) Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672-2713.
- (104) Dolan D, Troncoso J, Resnick SM, Crain BJ, Zonderman AB, O'Brien RJ. Age, Alzheimer's disease and dementia in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *Brain* 2010;133:2225-2231.

- (105) Dolan H, Crain B, Troncoso J, Resnick SM, Zonderman AB, Obrien RJ. Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort. *Ann Neurol* 2010;68:231-240.
- (106) Polidori MC, Pientka L. Bridging the pathophysiology of Alzheimer's disease with vascular pathology: the feed-back, the feed-forward, and oxidative stress. *J Alzheimers Dis* 2012;28:1-9.
- (107) Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement* 2007;3:40-53.
- (108) Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci* 2007;257:80-87.
- (109) Jellinger KA, Attems J. Prevalence and pathogenic role of cerebrovascular lesions in Alzheimer disease. *J Neurol Sci* 2005;229-230:37-41.
- (110) Jellinger KA. Understanding the pathology of vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2005;229-230:57-63.
- (111) Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 2009;72:368-374.
- (112) Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2009;66:200-208.
- (113) Elias MF, Elias PK, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wolf PA. Role of age, education, and gender on cognitive performance in the Framingham Heart Study: community-based norms. *Exp Aging Res* 1997;23:201-235.
- (114) Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:809-815.
- (115) Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2006;36:441-454.
- (116) Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343-353.
- (117) Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med* 2009;39:3-11.
- (118) Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:542-555.
- (119) Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:487-499.

- (120) Valenzuela M, Esler M, Ritchie K, Brodaty H. Antihypertensives for combating dementia? A perspective on candidate molecular mechanisms and population-based prevention. *Transl Psychiatry* 2012;2:e107.
- (121) Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol* 2011;68:1239-1244.
- (122) van VP. Cholesterol and late-life cognitive decline. *J Alzheimers Dis* 2012;30 Suppl 2:S147-S162.
- (123) Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: II. Review of human trials and recommendations. *Arch Neurol* 2011;68:1385-1392.
- (124) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64-74.
- (125) Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005;62:1556-1560.
- (126) Anstey KJ, von SC, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007;166:367-378.
- (127) Evans DA, Beckett LA, Field TS et al. Apolipoprotein E epsilon4 and incidence of Alzheimer disease in a community population of older persons. *JAMA* 1997;277:822-824.
- (128) Davidson Y, Gibbons L, Purandare N et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency in vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:15-19.
- (129) Hixson JE. Apolipoprotein E polymorphisms affect atherosclerosis in young males. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1237-1244.
- (130) Wilson PW, Schaefer EJ, Larson MG, Ordovas JM. Apolipoprotein E alleles and risk of coronary disease. A meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1250-1255.
- (131) Emanuele E, Lista S, Ghidoni R et al. Chromosome 9p21.3 genotype is associated with vascular dementia and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011;32:1231-1235.
- (132) Auperin A, Berr C, Bonithon-Kopp C et al. Ultrasonographic assessment of carotid wall characteristics and cognitive functions in a community sample of 59- to 71-year-olds. The EVA Study Group. *Stroke* 1996;27:1290-1295.

- (133) Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Manolio TA, Kuller L. The role of APOE epsilon4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *JAMA* 1999;282:40-46.
- (134) Romero JR, Beiser A, Seshadri S et al. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: the Framingham study. *Stroke* 2009;40:1590-1596.
- (135) Sander K, Bickel H, Forstl H et al. Carotid- intima media thickness is independently associated with cognitive decline. The INVADE study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25:389-394.
- (136) Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA et al. Correlates of cognitive function in middle-aged adults. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Gerontology* 1998;44:95-105.
- (137) Knopman DS, Mosley TH, Catellier DJ, Coker LH. Fourteen-year longitudinal study of vascular risk factors, APOE genotype, and cognition: the ARIC MRI Study. *Alzheimers Dement* 2009;5:207-214.
- (138) Zhong W, Cruickshanks KJ, Schubert CR et al. Carotid atherosclerosis and 10-year changes in cognitive function. *Atherosclerosis* 2012;224:506-510.
- (139) Zhong W, Cruickshanks KJ, Huang GH et al. Carotid atherosclerosis and cognitive function in midlife: the Beaver Dam Offspring Study. *Atherosclerosis* 2011;219:330-333.
- (140) Arntzen KA, Schirmer H, Johnsen SH, Wilsgaard T, Mathiesen EB. Carotid artery plaque progression and cognitive decline: the Tromso Study 1994-2008. *Eur J Neurol* 2012;19:1318-1324.
- (141) Demarin V, Zavoreo I, Kes VB. Carotid artery disease and cognitive impairment. *J Neurol Sci* 2012;322:107-111.
- (142) Silvestrini M, Gobbi B, Pasqualetti P et al. Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1177-1183.
- (143) Hofman A, Ott A, Breteler MM et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997;349:151-154.
- (144) van OM, de Jong FJ, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann Neurol* 2007;61:403-410.
- (145) Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1101-1107.
- (146) Wendell CR, Waldstein SR, Ferrucci L, O'Brien RJ, Strait JB, Zonderman AB. Carotid atherosclerosis and prospective risk of dementia. *Stroke* 2012;43:3319-3324.

- (147) Lopez OL, Kuller LH, Becker JT et al. Classification of vascular dementia in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Neurology* 2005;64:1539-1547.
- (148) Stephan BC, Kurth T, Matthews FE, Brayne C, Dufouil C. Dementia risk prediction in the population: are screening models accurate? *Nat Rev Neurol* 2010;6:318-326.
- (149) Kaffashian S, Dugravot A, Elbaz A et al. Predicting cognitive decline: a dementia risk score vs. the Framingham vascular risk scores. *Neurology* 2013;80:1300-1306.
- (150) Brady CB, Spiro A, III, McGlinchey-Berroth R, Milberg W, Gaziano JM. Stroke risk predicts verbal fluency decline in healthy older men: evidence from the normative aging study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2001;56:340-346.
- (151) Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke* 2004;35:404-409.
- (152) Seshadri S, Wolf PA, Beiser A et al. Stroke risk profile, brain volume, and cognitive function: the Framingham Offspring Study. *Neurology* 2004;63:1591-1599.
- (153) Russ TC, Hamer M, Stamatakis E, Starr JM, Batty GD, Kivimaki M. Does the Framingham cardiovascular disease risk score also have predictive utility for dementia death? An individual participant meta-analysis of 11,887 men and women. *Atherosclerosis* 2013;228:256-258.
- (154) Barnes DE, Covinsky KE, Whitmer RA, Kuller LH, Lopez OL, Yaffe K. Commentary on "Developing a national strategy to prevent dementia: Leon Thal Symposium 2009." Dementia risk indices: A framework for identifying individuals with a high dementia risk. *Alzheimers Dement* 2010;6:138-141.
- (155) Barnes DE, Covinsky KE, Whitmer RA, Kuller LH, Lopez OL, Yaffe K. Predicting risk of dementia in older adults: The late-life dementia risk index. *Neurology* 2009;73:173-179.
- (156) Jungwirth S, Zehetmayer S, Bauer P, Weissgram S, Tragl KH, Fischer P. Prediction of Alzheimer dementia with short neuropsychological instruments. *J Neural Transm* 2009;116:1513-1521.
- (157) Jungwirth S, Zehetmayer S, Bauer P, Weissgram S, Tragl KH, Fischer P. Screening for Alzheimer's dementia at age 78 with short psychometric instruments. *Int Psychogeriatr* 2009;21:548-559.
- (158) Busse A, Bischkopf J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity according to current approaches. *Acta Neurol Scand* 2003;108:71-81.
- (159) Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* 2006;5:735-741.

- (160) Mitnitski A, Skoog I, Song X et al. A vascular risk factor index in relation to mortality and incident dementia. *Eur J Neurol* 2006;13:514-521.
- (161) Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 2003;22:316-325.
- (162) Lambert JC, Heath S, Even G et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009;41:1094-1099.
- (163) Zureik M, Gariépy J, Courbon D et al. Alcohol consumption and carotid artery structure in older French adults: the Three-City Study. *Stroke* 2004;35:2770-2775.
- (164) Graf S, Gariépy J, Massonneau M et al. Experimental and clinical validation of arterial diameter waveform and intimal media thickness obtained from B-mode ultrasound image processing. *Ultrasound Med Biol* 1999;25:1353-1363.
- (165) Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1885-1891.
- (166) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- (167) Isaacs B, Kennie AT. The Set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br J Psychiatry* 1973;123:467-470.
- (168) Dartigues JF, Commenges D, Letenneur D et al. Cognitive predictors of dementia in elderly community residents. *Neuroepidemiology* 1997;16:29-39.
- (169) Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.
- (170) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- (171) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
- (172) Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632-637.
- (173) Bonithon-Kopp C, Ducimetiere P, Touboul PJ et al. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickening. *Circulation* 1994;89:952-954.

- (174) Touboul PJ, Prati P, Scarabin PY, Adrai V, Thibout E, Ducimetiere P. Use of monitoring software to improve the measurement of carotid wall thickness by B-mode imaging. *J Hypertens Suppl* 1992;10:S37-S41.
- (175) Harrell FE, Jr., Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996;15:361-387.
- (176) Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27:157-172.
- (177) DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988;44:837-845.
- (178) Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115:928-935.
- (179) Uno H, Cai T, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med* 2011;30:1105-1117.
- (180) Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, Janssens AC, Greenland P. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol* 2012;176:473-481.
- (181) Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001;358:351-355.
- (182) Janssen KJ, Donders AR, Harrell FE, Jr. et al. Missing covariate data in medical research: to impute is better than to ignore. *J Clin Epidemiol* 2010;63:721-727.
- (183) Rubin D. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York: Wiley & Sons, 1987.
- (184) Korn EL, Graubard BI, Midthune D. Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of the time-scale. *Am J Epidemiol* 1997;145:72-80.
- (185) Fine J, Gray R. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association* 1999;94:496-509.
- (186) Kiechl S, Willeit J. The natural course of atherosclerosis. Part II: vascular remodeling. Bruneck Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1491-1498.
- (187) Hegele RA. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 1996;246:21-38.

- (188) Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:2442-2447.
- (189) Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
- (190) Desai DA, Zakaria S, Ouyang P. Initiation of statin therapy: are there age limits? *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:17-25.
- (191) Wessely R. Atherosclerosis and cell cycle: put the brakes on! Critical role for cyclin-dependent kinase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2269-2271.
- (192) Holdt LM, Sass K, Gabel G, Bergert H, Thiery J, Teupser D. Expression of Chr9p21 genes CDKN2B (p15(INK4b)), CDKN2A (p16(INK4a), p14(ARF)) and MTAP in human atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 2011;214:264-270.
- (193) Girelli D, Martinelli N, Peyvandi F, Olivieri O. Genetic architecture of coronary artery disease in the genome-wide era: implications for the emerging "golden dozen" loci. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:671-682.
- (194) Gizard F, Amant C, Barbier O et al. PPAR alpha inhibits vascular smooth muscle cell proliferation underlying intimal hyperplasia by inducing the tumor suppressor p16INK4a. *J Clin Invest* 2005;115:3228-3238.
- (195) Kalinina N, Agrotis A, Antropova Y et al. Smad expression in human atherosclerotic lesions: evidence for impaired TGF-beta/Smad signaling in smooth muscle cells of fibrofatty lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1391-1396.
- (196) Hannon GJ, Beach D. p15INK4B is a potential effector of TGF-beta-induced cell cycle arrest. *Nature* 1994;371:257-261.
- (197) Liu Y, Sanoff HK, Cho H et al. INK4/ARF transcript expression is associated with chromosome 9p21 variants linked to atherosclerosis. *PLoS One* 2009;4:e5027.
- (198) Jarinova O, Stewart AF, Roberts R et al. Functional analysis of the chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1671-1677.
- (199) Burd CE, Jeck WR, Liu Y, Sanoff HK, Wang Z, Sharpless NE. Expression of linear and novel circular forms of an INK4/ARF-associated non-coding RNA correlates with atherosclerosis risk. *PLoS Genet* 2010;6:e1001233.
- (200) Visel A, Zhu Y, May D et al. Targeted deletion of the 9p21 non-coding coronary artery disease risk interval in mice. *Nature* 2010;464:409-412.
- (201) Harismendy O, Notani D, Song X et al. 9p21 DNA variants associated with coronary artery disease impair interferon-gamma signalling response. *Nature* 2011;470:264-268.

- (202) Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
- (203) Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet* 2001;357:169-175.
- (204) Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol* 2010;119:277-290.
- (205) Thal DR, Grinberg LT, Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Exp Gerontol* 2012;47:816-824.
- (206) Dempsey RJ, Vemuganti R, Varghese T, Hermann BP. A review of carotid atherosclerosis and vascular cognitive decline: a new understanding of the keys to symptomology. *Neurosurgery* 2010;67:484-493.
- (207) Artero S, Petersen R, Touchon J, Ritchie K. Revised criteria for mild cognitive impairment: validation within a longitudinal population study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:465-470.
- (208) Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Subclassifications for mild cognitive impairment: prevalence and predictive validity. *Psychol Med* 2003;33:1029-1038.
- (209) Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001;56:37-42.
- (210) Hogan DB, Ebly EM. Predicting who will develop dementia in a cohort of Canadian seniors. *Can J Neurol Sci* 2000;27:18-24.
- (211) Kuller LH, Lopez OL. Commentary: "Treatment of hypertension and prevention of dementia" by Olivier Hanon and Francoise Forette. *Alzheimers Dement* 2005;1:38-40.
- (212) Thompson GR. Cardiovascular disease prevention and the rise in dementia. *QJM* 2012;105:93-97.
- (213) Coley N, Andrieu S, Gardette V et al. Dementia prevention: methodological explanations for inconsistent results. *Epidemiol Rev* 2008;30:35-66.
- (214) Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-2052.
- (215) Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-1351.

- (216) Prince M, Lewis G, Bird A, Blizzard R, Mann A. A longitudinal study of factors predicting change in cognitive test scores over time, in an older hypertensive population. *Psychol Med* 1996;26:555-568.
- (217) Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255-3264.
- (218) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-1041.
- (219) Arnold JM, Yusuf S, Young J et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2003;107:1284-1290.
- (220) Peters R, Beckett N, Forette F et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:683-689.
- (221) Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 2004;23:94-98.
- (222) Bernick C, Katz R, Smith NL et al. Statins and cognitive function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Neurology* 2005;65:1388-1394.
- (223) Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:13-17.
- (224) McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003160.
- (225) Trompet S, van VP, de Craen AJ et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol* 2010;257:85-90.
- (226) Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010;74:956-964.
- (227) Sano M, Bell KL, Galasko D et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77:556-563.
- (228) Areosa SA, Grimley EV. Effect of the treatment of Type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003804.
- (229) Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, Waterhouse BR, Strachan MW. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:345-351.

- (230) Launer LJ, Miller ME, Williamson JD et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011;10:969-977.
- (231) Luchsinger JA, Palmas W, Teresi JA et al. Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *J Nutr Health Aging* 2011;15:445-449.
- (232) Solomon A, Kivipelto M, Soininen H. Prevention of Alzheimer's disease: moving backward through the lifespan. *J Alzheimers Dis* 2013;33 Suppl 1:S465-S469.
- (233) Zakai NA, Katz R, Jenny NS et al. Inflammation and hemostasis biomarkers and cardiovascular risk in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost* 2007;5:1128-1135.
- (234) Straczek C, Ducimetiere P, Barberger-Gateau P et al. Higher level of systemic C-reactive protein is independently predictive of coronary heart disease in older community-dwelling adults: the three-city study. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:129-135.
- (235) Newman AB, Naydeck BL, Ives DG et al. Coronary artery calcium, carotid artery wall thickness, and cardiovascular disease outcomes in adults 70 to 99 years old. *Am J Cardiol* 2008;101:186-192.
- (236) Hietanen H, Pietila A, Kahonen M, Salomaa V. Ankle blood pressure and dementia: a prospective follow-up study. *Blood Press Monit* 2013;18:16-20.
- (237) Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26:631-640.
- (238) Scuteri A, Tesauro M, Appolloni S, Preziosi F, Brancati AM, Volpe M. Arterial stiffness as an independent predictor of longitudinal changes in cognitive function in the older individual. *J Hypertens* 2007;25:1035-1040.
- (239) Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2008;51:99-104.
- (240) Watson NL, Sutton-Tyrrell K, Rosano C et al. Arterial stiffness and cognitive decline in well-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:1336-1342.
- (241) Yamamoto N, Yamanaka G, Ishikawa M et al. Cardio-ankle vascular index as a predictor of cognitive impairment in community-dwelling elderly people: four-year follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:153-158.
- (242) Zeki Al HA, Newman AB, Simonsick E et al. Pulse wave velocity and cognitive decline in elders: the Health, Aging, and Body Composition study. *Stroke* 2013;44:388-393.
- (243) Poels MM, van OM, Mattace-Raso FU et al. Arterial stiffness, cognitive decline, and risk of dementia: the Rotterdam study. *Stroke* 2007;38:888-892.

- (244) Koivisto T, Virtanen M, Hutri-Kahonen N et al. Arterial pulse wave velocity in relation to carotid intima-media thickness, brachial flow-mediated dilation and carotid artery distensibility: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis* 2012;220:387-393.
- (245) Lunder M, Janic M, Kejzar N, Sabovic M. Associations among different functional and structural arterial wall properties and their relations to traditional cardiovascular risk factors in healthy subjects: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:29.
- (246) van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:454-460.
- (247) Mackey RH, Sutton-Tyrrell K, Vaitkevicius PV et al. Correlates of aortic stiffness in elderly individuals: a subgroup of the Cardiovascular Health Study. *Am J Hypertens* 2002;15:16-23.
- (248) Kobayashi K, Akishita M, Yu W, Hashimoto M, Ohni M, Toba K. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004;173:13-18.
- (249) Irace C, Carallo C, Loprete A, Tripolino C, Scavelli F, Gnasso A. Delayed flow-mediated vasodilation and carotid atherosclerosis. *Eur J Clin Invest* 2013;43:49-55.
- (250) Kozlov S, Balachonova T, Machmudova H et al. Carotid atherosclerosis, endothelial dysfunction, and arterial stiffness in young and middle-aged men with coronary artery disease. *Int J Vasc Med* 2012;2012:950130.
- (251) O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002;15:426-444.
- (252) Leone N, Ducimetiere P, Gariépy J et al. Distension of the carotid artery and risk of coronary events: the three-city study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1392-1397.
- (253) Cunha RS, Benetos A, Laurent S, Safar ME, Asmar RG. Distension capacity of the carotid artery and ambulatory blood pressure monitoring. Effects of age and hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8:343-352.
- (254) Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002;15:445-452.
- (255) Cesana F, Nava S, Menni C et al. Does the 9p region affect arterial stiffness? Results from a cohort of hypertensive individuals. *Blood Press* 2013.

(256) Pencina MJ, D'Agostino RB, Demler OV, Janssens AC, Greenland P. Pencina et al. respond to "The incremental value of new markers" and "Clinically relevant measures? A note of caution". *Am J Epidemiol* 2012;176:492-494.

(257) Cook NR. Clinically relevant measures of fit? A note of caution. *Am J Epidemiol* 2012;176:488-491.

(258) Lorenz MW, Bickel H, Bots ML et al. Individual progression of carotid intima media thickness as a surrogate for vascular risk (PROG-IMT): Rationale and design of a meta-analysis project. *Am Heart J* 2010;159:730-736.

**Annexe I – Synthèse des données épidémiologiques concernant
l'association entre les paramètres carotidiens et la survenue
d'évènements coronaires en population générale**

Annexe I : Synthèse des données épidémiologiques concernant l'association entre les paramètres carotidiens et la survenue d'évènements coronaires en population générale/....

Réf	Etude	Effectif	Age (années)	Suivi (années)	Evénement	Site carotidien	Plaques incluses dans EIM	Principaux résultats
Salonen 1991 ⁵⁹	Kuopio (Finlande)	1288	42-60	0.1-2.5	IDM	EIM ACC moy-max, Plaques	Non si plaque calcifiée Non précisé sinon	Ajustement sur âge, sexe et FDV CV HR EIM = 2.2 (0.7-6.7) HR plaques non sténosantes = 4.2 (1.5-11.5) HR plaques sténosantes = 6.7 (1.3-33.9)
Chambless 1997 ⁶⁰	ARIC (USA)	12841	45-64	4-7	IDM	ACC, bulbe, ACI	Non précisé	HR pour 1 ET, ajusté sur âge, FDR CV Hommes – Moyenne 6 sites : 1.18 (1.06-1.32) Femmes – Moyenne 6 sites : 1.42 (1.24-1.64) Hommes - ACC : 1.46 (1.22-1.74) Femmes – ACC : 1.08 (0.91-1.27)
Bots 1997 ⁵⁴	Rotterdam (Pays-Bas)	2072	71	2.7	IDM	ACC Moyenne	Non précisé	OR ajusté sur âge, sexe et FDR CV OR pour 1 ET : 1.25 (0.98-1.58) OR 4 ^{ème} vs. 1 ^{er} quartile EIM ; 1.44 (0.65-3.16)
O'Leary 1999 ⁵⁷	CHS (USA)	4476	73	6.2	IDM	ACC, ACI Moyenne max	Oui	HR pour 1 ET, ajusté sur âge, sexe, FDR CV HR pour 1 ET - ACC = 1.24 (1.12-1.38) HR pour 1 ET - ACI = 1.34 (1.20-1.50) HR 4 ^{ème} vs. 1 ^{er} quartile ACC : 2.46 (1.51-4.01) HR 4 ^{ème} vs. 1 ^{er} quartile ACI : 3.00 (1.80-5.01)
Cao 2007 ⁵⁸	CHS (USA)	5020	73	12	IDM	ACC, ACI Moyenne max, Plaques	Oui	HR ajusté sur âge, sexe, FDR CV ; CRP > 3 mg/l HR EIM 3 ^{ème} vs. 1 ^{er} tert = 1.80 (1.37-2.38) HR Plaque haut risque vs. Abs = 1.46 (1.08-1.98)
Iglesias del Sol ⁵⁵ 2002	Rotterdam (Pays-Bas)	2073	71	4.6	IDM	ACC, bulbe, ACI Moyenne max	Oui	HR pour 1 ET, ajusté sur âge, sexe, FDR CV HR IDM - ACC = 1.40 (1.22-1.62)

Annexe I : Synthèse des données épidémiologiques concernant l'association entre les paramètres carotidiens et la survenue d'évènements coronaires en population générale (suite)

Réf	Etude	Effectif	Age (années)	Suivi (années)	Evénement	Site carotidien	Plaques incluses dans EIM	Principaux résultats
Van der Meer 2004 ⁵⁶	Rotterdam (Pays-Bas)	3689	69	7-10	IDM	ACC moyenne max, Plaques	Non précisé	HR ajustés sur âge, sexe, FDR CV, EIM et plaques ; Événement = IDM HR plaques sévères vs. absence de plaque = 1.74 (1.19-2.56) HR 4 ^{ème} quart EIM vs. 1 ^{er} quart = 1.70 (1.01-2.85)
Rosvall 2005 ⁶¹	MDCS (Suède)	5163	58	7	IDM ou mortalité coronaire	ACC moyenne Plaques	Non précisé	HR ajusté sur âge, sexe et FDR CV HR EIM 3 ^{ème} vs. 1 ^{er} tert = 1.50 (0.81-2.59) HR plaques oui/non = 1.81 (1.14-2.87)
Lorenz 2006 ⁶²	CAPS (Allemagne)	5056	50	4.2	IDM	ACC, bulbe, ACI Moyenne	Non précisé	HR pour 1 ET, ajusté sur âge, sexe, FDR CV HR IDM - ACC = 1.16 (1.05-1.27)
Johnsen 2007 ⁶⁸	Tromsø (Norvège)	6626	60	6	IDM	ACC, bulbe, ACI Moyenne, Plaques (6 sites)	Non	Ajustement sur âge et FDR CV HR pour 3 ^{ème} tertile de l'aire totale des plaques vs. 1 ^{er} tertile Hommes : 1.56 (1.04-2.56) Femmes : 2.86 (1.07-7.65) Absence d'association entre EIM-ACC et IDM
Chien 2008 ⁶³	CCCC (Chine)	2190	61	10.5	IDM ou revascularisation	ACC, bulbe, ACI Moyenne max Plaques	Non précisé	HR ajusté sur âge, sexe, FDR CV et EIM/plaques HR 1ET - ACC = 1.16 (0.86-1.57) Plaque - ACC - 1 score = 1.11 (0.99-1.24) HR 1 ET - ACI = 1.33 (1.04-1.69) Plaque - ACI - 1 score = 1.08 (0.99-1.19)
Rundek 2008 ⁶⁴	NOMAS (USA)	2189	68	6.9	IDM	Plaques	NA	HR ajusté sur âge, sexe, ethnicité, FDR CV HR plaque > 1.9 mm vs. Non = 1.41 (0.81-2.45)

Annexe I : Synthèse des données épidémiologiques concernant l'association entre les paramètres carotidiens et la survenue d'évènements coronaires en population générale (suite)

Réf	Etude	Effectif	Age (années)	Suivi (années)	Evénement	Site carotidien	Plaques incluses dans EIM	Principaux résultats
Jain 2011 ⁶⁵	MESA (USA)	4965	62	5.8	IDM, mort subite ressuscitée, angor, revascularisation, mortalité coronaire	ACC, ACI Moyenne max	Oui	HR ajusté sur âge, sexe, FDR CV, CAC score, masse VG écho HR 4 ^{ème} quartile vs < 50 ^{ème} pct EIM = 2.0 (1.3-3.1)
Baldassarre 2012 ⁶⁶	IMPROVE (Finlande, France, Italie, Pays-Bas, Suède)	3703	64	3	IDM, mort subite, angor, revascularisation	ACC, bulbe, ACI Moyenne, moyenne max Chaque site séparément Tous sites réunis	Avec et sans	HR 1 ET Ajusté sur âge, sexe, FDR CV, traitements CV ACC – EIM moy : 1.25 (1.05-1.49) ACC – EIM max : 1.17 (0.99-1.39) EIM moy – Tous sites: 1.26 (1.04-1.53) EIM max – Tous sites: 1.21 (1.00-1.47) EIM moy-max – Tous sites : 1.28 (1.05-1.55)
Polak 2013 ⁶⁷	MESA (USA)	6565	61	7.8	IDM, mort subite « ressuscitée », angor avec ou sans revascularisation	Plaques oui/non Plaques avec $\downarrow \geq 25$ du diamètre EIM-ACI max Plaques ou EIM > 1.5mm (ACI ou ACC) EIM-ACI max > 1.5 mm Moyenne de l'EIM ACI max	Oui	Modèle de Cox ajusté sur âge, sexe, FDR CV Plaques O/N : 1.67 (1.33-2.10) Plaques $\geq 25\%$: 1.67 (1.30-2.13) EIM-ACI maximale : 1.27 (1.18-1.38) Plaques ou EIM max > 1.5 mm : 1.77 (1.40-2.25) EIM-ACI max > 1.5 mm : 1.80 (1.42-2.27) EIM-AIC moy max : 1.43 (1.26-1.63)

Annexe II : Synthèse des données épidémiologiques concernant les paramètres carotidiens et la prédiction du risque coronaire en population générale

Annexe 1I : Synthèse des données épidémiologiques concernant les paramètres carotidiens et la prédiction du risque coronaire en population générale.../...

Réf	Etude	Effectif	Age (années)	Risque (années)	Méthode	Site carotidien	Principaux résultats
Chambless 2003 ⁷⁷	ARIC (USA)	14054	45-64	10 ans	AUC	ACC, bulbe, ACI Moyenne 6 sites	AUC pour IDM Hommes – FDRT : 0.788 Hommes – FDRT + EIM : 0.796 Femmes – FDRT : 0.681 Hommes – FDRT + EIM : 0.707 p-value non indiquée
Iglesias del Sol 2001 ⁷⁸	Rotterdam (Pays-Bas)	1496 Témoins 374 Cas (coro + AVC)	71	4.2 ans	AUC	ACC, bulbe, ACI Moyenne max	AUC pour événements combinés (coro + AVC) FDRT = 0.72 (0.69-0.75) FDRT + ACC = 0.75 (0.72-0.78) p pour la différence = 0.01 Résultats similaires pour les différents sites carotidiens
Cao 2007 ⁵⁸	CHS (USA)	5020	73	8 ans	AUC (c statistic)	ACC, ACI Moyenne max, Plaques	AUC pour IDM FDRT = 0.6799 FDRT + CRP = 0.6829 FDRT + CRP + EIM = 0.6971 FDRT + CRP + EIM + Plaques = 0.6981 p-value non indiquée

Annexe 1I : Synthèse des données épidémiologiques concernant les paramètres carotidiens et la prédiction du risque coronaire en population générale(suite)

Réf	Etude	Effectif	Age (années)	Risque (années)	Méthode	Site carotidien	Principaux résultats
Lorenz 2010 ⁷⁹	CAPS (Allemagne)	4904 73 IDM + 271 IDM + angor	50	10 ans	AUC (c statistic) NRI/IDI	ACC, bulbe, ACI moyenne	Framingham RF → Fram RF + EIM ; IDM + Angor AUC – ACC : 0.719 → 0.744 ; NRI -1.41 (NS)/IDI 0.04 (NS) AUC – Bulbe : 0.719 → 0.725 ; NRI 0.14 (NS)/IDI 0.13 (NS) AUC – ACI : 0.719 → 0.722 ; NRI 1.62 (NS)/IDI 0.07 (NS) Framingham RF → Fram RF + EIM ; IDM seul AUC – ACC : 0.735 → 0.741 ; NRI 0.14 (NS)/IDI 0.06 (NS) AUC – Bulbe : 0.735 → 0.752 ; NRI -3.45 (NS)/IDI 0.04 (NS) AUC – ACI : 0.735 → 0.745 ; NRI 4.93 (NS)/IDI 0.17 (NS)
Nambi 2010 ⁸⁰	ARIC (USA)	13145	60	10 ans	AUC (c statistic) NRI	ACC, bulbe, ACI Moyenne, Plaques (6 sites)	AUC (IC95% de la différence d' AUC entre chaque modèle et le modèle incluant uniquement les FDRT) FDRT = 0.742 FDRT + EIM = 0.750 (0.005-0.012) FDRT + plaques = 0.751 (0.006-0.013) FDRT + EIM + plaques = 0.755 (0.008-0.017) NRI, % (IC95%) FDRT + EIM vs FDRT = 7.1 (2.2-10.6) FDRT + plaques vs FDRT = 7.7 (2.3-11.4) FDRT + EIM + plaques = 9.9 (3.8-13.5)
Baldassarre 2012 ⁶⁶	IMPROVE (Finlande, France, Italie, Pays-Bas, Suède)	3703	64	3 ans	AUC NRI/IDI	ACC, bulbe, ACI Moyenne, moyenne max Chaque site séparément Tous sites réunis Plaques (6 sites)	NRI % (IC 95%) ; Modèle de référence = FDRT + EIM-ACC + EIM moy max – Tous sites = 9.8 (5.1 – 24.7) IDI (IC 99%) ; Modèle de référence = FDRT + EIM-ACC + EIM moy max – Tous sites = 0.010 (0.001-0.020)

Annexe 1I : Synthèse des données épidémiologiques concernant les paramètres carotidiens et la prédiction du risque coronaire en population générale (suite)

Réf	Etude	Effectif	Age (années)	Risque (années)	Méthode	Site carotidien	Principaux résultats
Polak 2013 ⁶⁷	MESA (USA)	6565	61	7.8	IDM, mort subite « resuscitée », angor ± revascularisat°	Plaque oui/non Plaque avec ↓ ≥ 25 du diamètre EIM-ACI max Plaque ou EIM > 1.5mm (ACI ou ACC) EIM-ACI max > 1.5 mm Moyenne de l'EIM ACI max	<p>Changement d'AUC après ajout du marqueur aux FDR CV</p> <p>Plaque O/N : 0.009 (0.001-0.017) Plaque ≥ 25% : 0.008 (0.001-0.015) EIM-ACI maximale : 0.012 (0.004-0.020) Plaque ou EIM max > 1.5 mm : 0.011 (0.002-0.020) EIM-ACI max > 1.5 mm : 0.011 (0.001-0.021) EIM-AIC moy max : 0.013 (0.006-0.021)</p> <p>NRI % (p) Catégories de risque Framingham adaptées au suivi soit 4.7 et 15.6% sur un suivi de 7.8 ans</p> <p>Plaque O/N : 4.2 (0.04) Plaque ≥ 25% : 5.0 (0.005) EIM-ACI maximale : 6.8 (<0.001) Plaque ou EIM max > 1.5 mm : 4.7 (0.03) EIM-ACI max > 1.5 mm : 3.9 (0.06) EIM-AIC moy max : 7.0 (<0.001)</p> <p>IDI (p)</p> <p>Plaque O/N : 0.0035 (<0.001) Plaque ≥ 25% : 0.0037 (0.003) EIM-ACI maximale : 0.0074 (<0.001) Plaque ou EIM max > 1.5 mm : 0.0045 (<0.001) EIM-ACI max > 1.5 mm : 0.0053 (<0.001) EIM-AIC moy max : 0.0035 (<0.001)</p>

**Annexe III : Synthèse des données épidémiologiques concernant
l'association entre paramètres carotidiens et polymorphismes
génétiques de la maladie coronaire**

Annexe III : Synthèse des données épidémiologiques concernant l'association entre paramètres carotidiens et polymorphismes génétiques de la maladie coronaire.../...

Réf	Etude (Pays)	Effectif	Age (années)	Locus	SNP (allèle à risque)	ATCD CV	Site carotidien	Principaux résultats
Samani 2008 ⁸⁶	Young Finns (Finlande)	2277	24-39	9p21	rs1333049 (C)	Non	ACC Moyenne, Max	<p>EIM moyenne mm/génotype : GG : 0.58 (0.09) GC : 0.58 (0.09) CC : 0.58 (0.10) p-value = 0.959 / 0.845 après ajust. sur âge, sexe, FDR CV</p> <p>EIM max mm/génotype : GG : 0.62 (0.10) GC : 0.62 (0.10) CC : 0.62 (0.10) p-value = 0.977</p>
Samani 2008 ⁸⁶	Health 2000 (Finlande)	1295	46-76	9p21	rs1333049 (C)	Non	ACC Moyenne, Max	<p>EIM moyenne mm/génotype : GG : 0.93 (0.23) GC : 0.93 (0.23) CC : 0.94 (0.22) p-value = 0.714 / 0.337 après ajust. sur âge, sexe, FDR CV</p> <p>EIM max mm/génotype : GG : 0.99 (0.21) GC : 1.00 (0.22) CC : 1.00 (0.21) p-value = 0.729</p>

Annexe III : Synthèse des données épidémiologiques concernant l'association entre paramètres carotidiens et polymorphismes génétiques de la maladie coronaire (suite)

Réf	Etude (Pays)	Effectif	Age (années)	Locus	SNP (allèle à risque)	ATCD CV	Site carotidien	Principaux résultats
Cunnington 2009 ⁸⁷	- (Roy. uni)	854	49.5 (15.5)	9p21	rs7044859 (NA) rs496892 (NA) rs7865618 (NA) rs1333049 (C)	Oui	ACC Moyenne, Max	Modèle additif ajusté sur age, sexe, FDR CV EIM moyenne (mm) = 0.76 (0.65-0.91) Variance maximale attribuable pour les SNPs = 0.5-1.5% (NS) EIM maximale (mm) = 0.83 (0.71-1.00) Variance maximale attribuable pour les SNPs = 0.7-1.4%
Hiura 2008 ⁸⁸	- (Japon)	2475	65.1 (11.0)	9p21 1q41	rs1333049 (C) rs17465637 (C)	Non	ACC Moyenne, Max	Modèle ajusté sur âge, sexe, IMC, PAS Absence d'association

Annexe III : Synthèse des données épidémiologiques concernant l'association entre paramètres carotidiens et polymorphismes génétiques de la maladie coronaire (suite)

Réf	Etude (Pays)	Effectif	Age (années)	Locus	SNP (allèle à risque)	ATCD CV	Site carotidien	Principaux résultats
Yamagishi 2009 ⁸⁹	ARIC (USA, Caucasiens)	11085	54.3 (5.8)	9p21	rs10757274 (G)	Non	ACC, bulbe, ACI Moyenne 6 sites Plaques	<p>Modèle additif ajusté sur âge, sexe, FDR CV</p> <p>EIM moyenne mm/génotype : AA : 0.72 (0.72-0.73) AG : 0.73 (0.72-0.73) GG : 0.72 (0.72-0.73) p tendance = 0.87</p> <p>Plaques/OR par génotype : AA : Réf. AG : OR = 1.02 (0.92-1.14) GG : OR = 1.14 (1.00-1.29) p tendance = 0.04</p> <p>Modèle additif ajusté sur âge, sexe, FDR CV</p> <p>EIM moyenne mm/génotype : AA : 0.73 (0.72-0.73) AG : 0.73 (0.72-0.74) GG : 0.73 (0.70-0.75) p tendance = 0.62</p> <p>Plaques/OR par génotype : AA : Réf. AG : OR = 1.08 (0.91-1.29) GG : OR = 1.03 (0.71-1.48) p tendance = 0.48</p>

Annexe III : Synthèse des données épidémiologiques concernant l'association entre paramètres carotidiens et polymorphismes génétiques de la maladie coronaire (suite)

Réf	Etude (Pays)	Effectif	Age (années)	Locus	SNP (allèle à risque)	ATCD CV	Site carotidien	Principaux résultats
Ye 2008 ⁹⁰	Bruneck (Italie)	769	40-79	9p21	rs1333049 (C)	Oui	ACC Moyenne max, plaques exclues Plaques	Modèle additif ajusté sur âge, sexe, FDR CV, ATCD CV Association pour chaque copie de l'allèle C Coefficient de régression (IC95%) - EIM : 0.00 (-0.02-0.02) ; p-value = 0.996 p tendance = 0.87 Présence de plaques: OR = 1.44 (1.11-1.87) ; p-value = 0.007 Progression des plaques à 5 ans : 1.80 (1.40-2.40) ; p-value < 0.001
Holdt2010 ⁹²	Leipzig (All.)	1065	64	9p21	Haplotype : rs10757274, rs2383206, rs2383207, rs10757278	Oui	Plaques EIM moyenne des 6 sites	OR ajusté sur l'âge, le sexe et les FDR CV Modèle additif : Haplotype AAAA → GGGG OR _{plaques} = 1.31 (1.10-1.56) ; p = 0.003 Relation avec EIM moyenne NS (OR non donné)

Annexe III : Synthèse des données épidémiologiques concernant l'association entre paramètres carotidiens et polymorphismes génétiques de la maladie coronaire (suite)

Réf	Etude (Pays)	Effectif	Age (années)	Locus	SNP (allèle à risque)	ATCD CV	Site carotidien	Principaux résultats
Lin 2010 ⁹¹	Han Chinese (Chine)	1074	52.2 (11.8)	9p21	rs1333040 (T) rs2383207 (G) rs1333049 (C)	Non	ACC (plaques exclues) Bulbe, ACI Moyenne Plaques	<p>Modèle additif ajusté sur âge, sexe, FDR CV</p> <p>EIM moyenne (mm)/rs1333040 → CC/CT/TT : ACC : 0.60/0.60/0.62 ; p-value = 0.021 Bulbe : 0.63/0.64/0.65 ; p-value = 0.125 ACI : 0.50/0.49/0.51 ; p-value = 0.033</p> <p>EIM moyenne (mm)/rs2383207 → AA/AG/GG : ACC 0.61/0.60/0.61 ; p-value = 0.192 Bulbe : 0.64/0.64/0.65 ; p-value = 0.117 ACI : 0.49/0.49/0.51 ; p-value = 0.007</p> <p>EIM moyenne (mm)/rs1333049 → GG/GC/CC : ACC : 0.61/0.61/0.61 ; p-value = 0.592 Bulbe : 0.64/0.64/0.65 ; p-value = 0.536 ACI : 0.49/0.50/0.51 ; p-value = 0.010</p> <p>Plaques/OR par génotype : rs1333040 et rs2383207 → Pas de lien. rs1333049 : GG : Réf. GC : OR = 1.57 (1.06-2.33) CC : OR = 1.75 (1.12-2.75)</p> <p>Interactions → Association uniquement chez les hommes ACC-EIM x rs1333040 x sexe ACI-EIM x rs1333049 x sexe Plaques x rs1333049 x sexe</p>

**Annexe IV : Synthèse des données épidémiologiques concernant
l'association entre paramètres carotidiens et démences**

Annexe IV : Synthèse des données épidémiologiques concernant l'association entre paramètres carotidiens et démences.../...

Réf	Etude	Effectif	Age (années)	Suivi (années)	Evénement	Population	Site carotidien	Principaux résultats
Hofman 1997 ¹⁴³	Rotterdam (Pays-Bas)	284 cas 1698 Témoins	≥ 55	-	Démences tous types (n=284) Maladie d'Alzheimer (n=207) Démence vasculaire (n=50)		EIM ACC (± plaques) Plaques (6 sites)	<p>Odds ratios ajustés sur âge et sexe</p> <p>Démences tous types : Plaques – ACC : OR = 1.9 (1.3-2.7) EIM_{1 ET (0.2 mm)} – ACC : OR = 1.3 (1.1-1.6)</p> <p>Maladie d'Alzheimer : Plaques – ACC : OR = 1.8 (1.2-2.7) EIM_{1 ET (0.2 mm)} – ACC : OR = 1.3 (1.0-1.6)</p> <p>Démence vasculaire : Plaques – ACC : OR = 3.2 (1.6-6.8) EIM_{1 ET (0.2 mm)} – ACC : OR = 1.9 (1.3-2.8)</p> <p>Associations majorées chez les porteurs de l'ApoE4</p>
Van Oijen 2007 ¹⁴⁴	Rotterdam (Pays-Bas)	6647	69	9	Démences tous types (n=678) Maladie d'Alzheimer (n=476) Démence vasculaire (n=78)	Non déments	EIM ACC moyenne max (± plaques) Plaques (6 sites)	<p>HR ajusté sur âge, sexe</p> <p>EIM – ACC ; 5^{ème} quintile vs. 1^{er} quintile ; p tendance Analyse sur 4521 sujets</p> <p>Démences tous types : HR = 1.50 (1.06-2.12) ; 0.03 Maladie d'Alzheimer : HR = 1.54 (1.03-2.30) ; 0.04 Démence vasculaire : HR = 1.33 (0.47-3.75) ; 0.65 Mortalité ou démence : HR = 1.54 (1.30-1.83) ; < 0.001</p> <p>Plaques ; 5-6 plaques vs. 0 plaque ; p tendance Analyse sur 5399 sujets</p> <p>Démences tous types : HR = 0.98 (0.70-1.38) ; 0.90 Maladie d'Alzheimer : HR = 1.11 (0.76-1.61) ; 0.68 Démence vasculaire : HR = 0.96 (0.38-2.46) ; 0.66 Mortalité ou démence : HR = 1.86 (1.59-2.13) ; < 0.001</p> <p>Pas d'interaction avec ApoE Résultats idem après ajustement sur FDR CV Résultats idem après exclusion AVC prévalents/incidents</p>

Annexe IV : Synthèse des données épidémiologiques concernant l'association entre paramètres carotidiens et démences (suite)

Réf	Etude	Effectif	Age (années)	Suivi (années)	Evénement	Population	Site carotidien	Principaux résultats
Van Oijen 2007 (suite) ¹⁴⁴	Rotterdam (Pays-Bas) (3 ^{ème} suivi de 1997 à 2005)	3962	65.7	4.4	Démences tous types (n=206) Maladie d'Alzheimer (n=162) Démence vasculaire (n=16)	Non déments	EIM ACC moyenne max Plaques (6 sites)	HR ajusté sur âge, sexe EIM – ACC ; 5^{ème} quintile vs. 1^{er} quintile ; p tendance Analyse sur 3623 sujets Démences tous types : HR = 2.60 (1.37-4.94) ; 0.03 Maladie d'Alzheimer : HR = 2.40 (1.25-4.60) ; 0.03 Démence vasculaire : NA Plaques ; 5-6 plaques vs. 0 plaque ; p tendance Analyse sur 3339 sujets Démences tous types : HR = 2.64 (1.34-5.22) ; 0.01 Maladie d'Alzheimer : HR = 2.53 (1.21-5.32) ; 0.01 Démence vasculaire : HR = 5.50 (0.54-56.1) ; 0.52
Newman 2005 ¹⁴⁵	CHS (USA)	3602	≥ 65 ans	5.4	Démences tous types (n=376) Maladie d'Alzheimer (n=236) Démence mixte (n=99) Démence vasculaire (n=20)	Non déments Non MCI Non AVC	EIM-ACC EIM-ACI	HR ajusté sur âge, ethnie, éducation, revenus, apoE, MMSE EIM-ACC > 1.16 mm vs. < 0.90 mm Démences tous types: HR = 1.6 (1.1-2.2) MA/VaD: HR = 1.4 (1.0-2.0) Maladie d'Alzheimer: HR = 1.5 (1.0-2.2) EIM-ACI 1.75 mm vs. < 0.98 mm Démences tous types: HR = 1.5 (1.1-2.0) MA/VaD: HR = 1.4 (1.0-1.9) Maladie d'alzheimer: HR = 1.7 (1.1-2.5) Pas d'interaction avec ApoE

Annexe IV : Synthèse des données épidémiologiques concernant l'association entre paramètres carotidiens et démences (suite)

Réf	Étude	Effectif	Age (années)	Suivi (années)	Événement	Population	Site carotidien	Principaux résultats
Wendell 2012 ¹⁴⁶	BLSA (USA)	364	73.6	14 Médiane = 7	Démences tous types (n=60) Maladie d'Alzheimer (n=53)	Non déments ± MCI (n=47) ± AVC prév/inc (n=35)	EIM-ACC sans plaques Plaques	<p>HR ajusté sur âge, sexe, ethnie, éducation, PA, cholestérol, MCV, diabète et tabac.</p> <p>MCI et AVC inclus Démences tous types EIM-ACC continu : HR = 1.08 (0.88-1.32) EIM-ACC 5^{ème} vs. 1^{er} quintile : HR = 2.55 (1.32-4.96) Plaque unilat. vs. 0 plaque : HR = 1.03 (0.41-2.59) Plaques bilat. vs. 0 plaque : HR = 1.98 (1.06-3.70)</p> <p>Maladie d'Alzheimer EIM-ACC continu : HR = 1.09 (0.88-1.35) EIM-ACC 5^{ème} vs. 1^{er} quintile : HR = 2.78 (1.37-5.63) Plaque unilat. vs. 0 plaque : HR = 0.93 (0.35-2.46) Plaques bilat. vs. 0 plaque : HR = 1.61 (0.84-3.11)</p> <p>MCI inclus et AVC exclus Démences tous types EIM-ACC continu : HR = 0.99 (0.79-1.25) EIM-ACC 5^{ème} vs. 1^{er} quintile : HR = 2.09 (0.99-4.42) Plaque unilat. vs. 0 plaque : HR = 0.89 (0.32-2.53) Plaques bilat. vs. 0 plaque : HR = 2.02 (1.05-3.89)</p> <p>Maladie d'Alzheimer EIM-ACC continu : HR = 1.00 (0.78-1.27) EIM-ACC 5^{ème} vs. 1^{er} quintile : HR = 2.23 (0.99-4.98) Plaque unilat. vs. 0 plaque : HR = 0.76 (0.25-2.38) Plaques bilat. vs. 0 plaque : HR = 1.57 (0.78-3.17)</p>

Annexe V : Relation entre les plaques carotidiennes et la survenue d'évènements coronaires à 6 ans. Risques relatifs des facteurs inclus dans le modèle autres que les paramètres carotidiens.

Facteur	HR	IC 95%
Age, pour 1 an	1,04	(1,00-1,07)
Sexe féminin vs. masculin	0,44	(0,32-0,61)
IMC, pour 1 kg/m ²	0,98	(0,94-1,02)
Cholestérol total sérique, pour 1 mmol/l	1,51	(1,28-1,77)
HDLc, pour 1 mmol/l	0,46	(0,27-0,77)
Triglycérides, pour 1 log	0,87	(0,56-1,35)
Tabagisme actif, oui vs. non	1,52	(0,94-2,45)
Consommation d'alcool, 0, <3, ≥ 3 v/jour	0,99	(0,91-1,09)
Diabète, oui vs. non	3,03	(2,15-4,27)
Pression artérielle ≥ 140/90 mmHg, oui vs. non	1,05	(0,77-1,44)
Statines, oui vs. non	1,28	(0,88-1,88)
Bétabloquants, oui vs. non	1,64	(1,10-2,45)
Aspirine, oui vs. non	1,11	(0,75-1,63)
IEC/ARA2, oui vs. non	1,58	(1,10-2,27)
Inhibiteurs calciques, oui vs. non	1,80	(1,14-2,84)
Antécédents cardiovasculaires, oui vs. non	0,94	(0,56-1,58)

Relation entre les plaques carotidiennes et la survenue d'évènements coronaires à 6 ans. Effets des facteurs autres que les plaques carotidiennes inclus dans le modèle final. Analyse réalisée chez n = 5050 sujets, dont 198 évènements. IMC : indice de masse corporelle ; HDLc : High Density Lipoprotein cholesterol ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.

Annexe VI : Critères d'Akaike – Analyse du lien entre les paramètres carotidiens et les événements coronaires à 6 ans. Etude 3C.

N°	Modèle	AIC	Nombre de sujets	Nombre d'évènements
1	Age, sexe, centre	3732,7	5740	223
2	Modèle 1 + plaques carotidiennes	3699,8	5737	223
3	Modèle 1 + EIM	3592,4	5599	215
4	Modèle 1 + FDR CV et traitements CV	3204,4	5050	198
5	Modèle 4 + plaques carotidiennes	3188,5	5050	198
6	Modèle 4 + EIM	3098,8	4927	192
7	Modèle 4 + plaques carotidiennes + EIM	3085,9	4927	192

AIC : Akaike Information Criterion ; EIM : épaisseur intima-média ; FDR CV : facteurs de risque cardiovasculaire ; CV : cardiovasculaire.

Annexe VII : Publications liées à la thèse