

## BiblioDémences

### Bulletin bibliographique critique sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés

Volume 5, Numéro 11 (novembre 2008)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 15

**La veille bibliographique** est réalisée chaque semaine à partir des revues de sommaires des trois éditions des **Current Contents**, éditées par Thomson/ISI : Clinical Medicine ([1188 périodiques](#)), Life Sciences ([1416 périodiques](#)) et Social & Behavioral Sciences ([1688 périodiques](#)) qui répertorient la littérature scientifique internationale. L'équation de recherche utilisée est : **Alzheimer's or dementia or mild cognitive impairment**.

**Accès aux documents** (réservé aux CMRR et à leurs réseaux de CMP et de spécialistes) : tous les textes des articles présentés sont disponibles en format pdf sur demande à : [Evelyne.Mouillet@isped.u-bordeaux2.fr](mailto:Evelyne.Mouillet@isped.u-bordeaux2.fr)

**Une base de données** enrichie chaque mois des informations présentées dans les bulletins est disponible sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RIS/RISWEB.ISA>, liste déroulante Search : **BiblioDémences.enl**.

**Les bulletins sont archivés** sur internet : <http://www.isped.u-bordeaux2.fr>, rubrique **BiblioDémences**

**Mots-clés.** Chaque référence a été indexée, en particulier, avec ces descripteurs spécifiques : Démence, Comprendre la maladie, Diagnostiquer, Évaluer l'impact de la maladie en Santé Publique, Imagerie, Informer le patient et son entourage, Maladie d'Alzheimer, MCI, Neuropsychologie, Prévenir, Prescrire, Pronostiquer, Suivre et prendre en charge le patient.

**Format des références** (liste présentée par ordre alphabétique d'auteur)

Auteur(s). **Titre**. Source.

**Adresse de l'auteur référent** (si disponible)

**Analyse critique** (titre traduit, synthèse, commentaires)

**Analysé par** (lecteur de l'article)

[Accès au texte intégral](#) (si disponible)

**Mots-clés**



1. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, Bottiglieri T, Jin S, Stokes KT, Thomas RG, Thal LJ. **High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease - A randomized controlled trial.** JAMA 2008 300(15):1774-1783.

**Adresse de l'auteur référent:** Aisen, PS; Univ Calif San Diego; Dept Neurosci; 9500 Gilman Dr, M-C 0949; La Jolla; CA 92093; USA. [paissen@ucsd.edu](mailto:paissen@ucsd.edu)

**Analyse critique:** Supplémentation en Vitamines B à forte dose et déclin cognitif chez les Malades d'Alzheimer (MA). Un essai contrôlé randomisé.

### **Synthèse**

L'homocystéine (Hcys) serait impliquée dans les mécanismes mis en jeu dans les processus neurodégénératifs et des niveaux élevés d'Hcys ont été observés chez des MA. Les vitamines du groupe B (acide folique (B9), B6 et B12) peuvent normaliser les niveaux d'Hcys et seraient potentiellement bénéfiques pour réduire le risque de MA ou de déclin cognitif. A ce jour, les études de supplémentation en vit B ne sont pas concluantes (durée courte, sujets « normaux » ou non, +/- sélectionnés selon leurs niveaux d'Hcys circulants). **Objectif :** Mettre en place un essai de supplémentation en vit. B (B6, 9 et 12) à forte dose chez des MA probables ou MCI pendant 18 mois pour réduire les niveaux d'Hcys et évaluer l'effet sur le déclin cognitif. **Méthodes :** 46 sites membres du *National Institute on Aging* (US) ont participé à l'essai de supplémentation en [acide folique (5mg/j) + vit B12 (1mg/j) + vit B6 (25mg/j)] vs placebo. Les sujets (50 ans +) étaient sélectionnés sur leurs performances au MMSE (14 à 26) et selon les niveaux de Vit B12 et folates circulants (non-inclusion si niv.< normale). 3 sujets recevaient le supplément, 2 le placebo, et parmi ces 5 personnes, pas plus de 2 sujets ne devaient prendre par ailleurs des suppléments multivitaminiques. Les sujets étaient vus à 3, 6, 9, 12, 15 et 18 mois. La batterie de tests cognitifs comprenait l'ADAS-cog, MMSE, CDR, ADCS-ADL, Neuropsychiatric inventory, et Quality of-life-AD. **NB** ANC US : B6 1.3mg/j ; B9 400µg/j ; B12 2.4µg/j. **Résultats :** 240 sujets supplémentés et 169 sujets recevant le placebo ont été inclus entre février 2003 et mai 2005. 204 sujets supplémentés et 140 sujets placebo ont fini l'étude. Une augmentation d'effets indésirables (dépression) a été observée dans le groupe supplémenté et une surveillance particulière a été portée aux symptômes dépressifs dans la suite de l'essai (*Neuropsychiatric inventory*). Les niveaux de chaque vitamine augmentaient entre l'inclusion et les 18 mois de suivi dans le groupe supplémenté uniquement. Parallèlement, les niveaux d'Hcys diminuaient dans le groupe supplémenté. Les différences de performances à l'ADAS-cog au cours du suivi n'étaient pas différentes entre les groupes. Il n'y avait pas de différences de déclin entre les 2 groupes à l'échelle CDR. Le délai avant de décéder, ou d'entrer en institution, ou d'augmenter son score CDR, ou de perdre 15 points à l'ADSC-ADL ou de perdre 4 points à l'ADAS-cog n'était pas différent entre les groupes. Dans les analyses de sous-groupes (quartiles d'Hcys, consommateurs de multivitaminiques, ou porteur de l'apoE4), la supplémentation n'a pas d'effet différent du placebo.

### **Commentaires**

Cet essai, bien conduit (la population cible a été clairement définie), est néanmoins décevant, puisque malgré des taux circulants d'Hcys qui diminuent grâce à une supplémentation en vit B à très forte dose, aucun effet n'est observé sur les performances cognitives des sujets. Aucune recommandation de supplémentation en vit B ne peut donc être faite dans cette population US dans laquelle il faut rappeler que les farines sont déjà supplémentées en folates. Le choix de supplémenter des sujets qui ont des niveaux d'Hcys élevés n'est pas justifié ici puisque les analyses de sous-groupes montrent que même dans cette catégorie de la population, la supplémentation en vit B n'est pas efficace contre le déclin cognitif. Cette étude est un exemple supplémentaire de la non-efficacité d'une supplémentation alors que certaines études d'observation tendent à montrer le contraire.

**Analysé par Catherine Féart, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Vitamine B, Nutrition, Maladie d'Alzheimer

2. Douglas IJ, Smeeth L. **Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study - art. no. a1227**. British Medical Journal 2008 337(7670):NIL\_82-NIL\_86.

**Adresse de l'auteur référent:** Douglas, IJ; Univ London London Sch Hyg & Trop Med; Dept Epidemiol & Populat Hlth; Keppel St; London WC1E 7HT; England. [ian.douglas@lshtm.ac.uk](mailto:ian.douglas@lshtm.ac.uk)

**Analyse critique:** Exposition aux antipsychotiques et risque de survenue d'accident vasculaire cérébral : Une étude de séries de cas « avec autocontrôle »

### **Synthèse**

Cette étude épidémiologique avait pour objectif d'examiner l'association entre l'utilisation de traitements antipsychotiques (ATP) typiques et atypiques et l'incidence d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) chez les patients présentant ou non un diagnostic de démence antérieur. Elle utilise la base de données *General Practice Research Database* (GPRD), considérée par les auteurs comme représentative de la population du Royaume-Uni. Pour être inclus, les patients devaient 1) être enregistrés dans cette base de données avant 2003 ; 2) avoir eu un premier AVC incident au moins 12 mois après leur entrée dans la base ; 3) et avoir eu au moins une prescription d'un ATP typique ou atypique. La méthode *self-controlled case series* a été utilisée : chaque patient est son propre contrôle et on compare le taux d'évènements (ici d'AVC) durant la période exposée (prise d'ATP) au taux durant la période non exposée (pas de traitement par ATP). Pour chaque participant, le type de traitement (ATP typiques ou atypiques) et la durée d'exposition ont été évalués. Au total 6790 patients ont été inclus : 905 ont reçu un traitement par ATP atypique et 6334 par un ATP typique. On retrouvait 64% de femmes, l'âge moyen de première exposition à un ATP était de 80 ans et celui de premier AVC de 81 ans. Le diagnostic de démence antérieur au premier AVC était posé chez 1423 patients. L'exposition à un ATP était associée à un risque relatif de survenue d'AVC de 1,7 comparativement aux périodes de non exposition, avec un risque de 1,7 pour les ATP typiques et de 2,3 pour les atypiques. Pour les patients avec démence, le risque était de 3,5 contre 1,4 en l'absence de démence. Pour les auteurs, l'utilisation de ces traitements doit si possible être évitée chez les patients déments.

### **Commentaires**

Les résultats concordent avec les données de la littérature concernant l'existence d'une association entre l'utilisation d'un traitement ATP et le risque de survenue d'un AVC ainsi que concernant le risque supérieur avec l'utilisation des ATP atypiques. L'utilisation d'une méthode statistique basée sur la série de cas avec autocontrôle représente la principale originalité de cette étude. Les patients sont leur propre témoin ce qui permet de s'affranchir de l'impact des facteurs de risque invariant chez un sujet et à l'origine d'une variabilité interindividuelle. Ceci permet de limiter les biais en rapport avec des facteurs de confusion. Or, seuls les facteurs ne variant pas dans le temps sont contrôlés et une confusion est possible notamment en rapport avec l'effet de l'âge du patient. Toutefois, cet effet serait plutôt susceptible d'entraîner un biais dans le sens d'une sous-évaluation de l'impact. D'autre part, la large étendue de l'échantillon permet également d'envisager une bonne significativité des résultats. Par contre, la comparaison entre les patients ayant reçu un traitement ATP typique et ceux ayant reçu un traitement atypique apporte un niveau de preuve moins important puisque l'étude fonctionne alors quasiment comme une cohorte rétrospective ne s'affranchissant plus de la variabilité interindividuelle, de même que l'existence ou non d'un diagnostic de démence antérieur d'autant qu'aucune distinction ne semble faite entre les différents types de démence (vasculaires, type Alzheimer...). Ces résultats doivent donc être envisagés avec plus de mesure, même si pour la plupart ils vont plutôt dans le sens des données précédentes. Le risque supérieur pour les patients présentant une démence pourrait être lié à des posologies plus élevées utilisées pour ces patients ce qui n'est pas renseigné dans cette étude.

**Analysé par Emmanuel Mulin, CMRR Nice**

**Mots-clés:** Antipsychotiques, AVC

3. Ellison JM, Libman. **A 60-year-old woman with mild memory impairment - Review of mild cognitive impairment.** JAMA 2008 300(13):1566-1574.

**Adresse de l'auteur référent:** Ellison, JM; McLean Hosp; Mem Diagnost Clin; SB 322,115 Mill St; Belmont; MA 02478; USA. [ellisonj@mcleanpo.mclean.org](mailto:ellisonj@mcleanpo.mclean.org)

**Analyse critique:** Une femme de 60 ans avec un MCI

### **Synthèse**

James M Ellison présente le cas clinique d'une femme de 60 ans qui se plaint de troubles de la mémoire remarqués par elle-même et par ses enfants, caractérisés par des difficultés à retrouver des objets, des oublis de conversations récentes et des difficultés à se rappeler des textes lus. Elle est déprimée et traitée par paroxétine.

Une IRM a été demandée par son médecin montrant des hypersignaux de la substance blanche confluents dans la région périventriculaire et dans les régions sous-corticales sans atrophie corticale. Ex fumeuse, elle est hypercholestérolémique.

Les tests neuropsychologiques simples réalisés par le neurologue montrent des tests de mémoire et une horloge perturbés.

Un bilan plus approfondi montre une atteinte de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives.

Cette histoire assez banale de MCI est l'occasion pour JM Ellison de faire le point sur les conséquences pratiques d'un diagnostic de MCI et les recommandations qui peuvent être faites à la malade en termes de prévention de la démence (contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, activités physiques, nutrition, activités de loisirs et style de vie), le tout adapté au cas de la malade et à ses attentes.

### **Commentaires**

Cet article est intéressant car il montre comment l'*evidence-based medicine* basée sur la lecture critique de la littérature scientifique médicale débouche sur des attitudes pratiques raisonnées dans un domaine où nous étions seulement passif et (faussement) rassurant il y a peu. La démarche « à la carte », adaptée au cas de la malade est particulièrement instructive.

**Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** MCI, Revue

4. Galvin JE, Fu Q, Nguyen JT, Glasheen C, Scharff DP. **Psychosocial determinants of intention to screen for Alzheimer's disease.** *Alzheimers and Dementia* 2008 4(5):353-360.

**Adresse de l'auteur référant:** Galvin, JE; Washington Univ; Sch Med; St Louis; MO 63110; USA. [galvinj@neuro.wustl.edu](mailto:galvinj@neuro.wustl.edu)

**Analyse critique:** Déterminants psychosociaux dans la détection de la maladie d'Alzheimer.

### **Synthèse**

Dans le contexte actuel de diagnostic précoce de la démence de type Alzheimer, les auteurs se sont intéressés aux facteurs psychosociaux associés à l'intention des personnes âgées à consulter pour un bilan diagnostique. Ils se sont appuyés sur la théorie de l'Action raisonnée selon laquelle l'intention des personnes à effectuer une action serait la plus prédictive de leur comportement. **Méthodes :** Pour évaluer l'intention des personnes à bénéficier d'un dépistage précoce, un questionnaire a été élaboré à partir d'un modèle conceptuel basé sur la théorie des croyances de santé associé à la connaissance et aux croyances des personnes vis-à-vis de la démence, de la perte de mémoire liée à l'âge, des risques et bénéfices perçus de la prise en charge ; la théorie d'auto-efficacité de Bandura considérant le sentiment d'auto-efficacité comme médiateur de la connaissance et des attitudes des personnes vis-à-vis de leur santé, et le soutien social. Le modèle conceptuel, testé ici, propose de tester les facteurs directement ou indirectement associés à l'intention d'être dépisté pour une perte de mémoire. Le questionnaire a été soumis à 1039 personnes, âgées de 50 à 97 ans, non atteintes de démence et tirées au sort dans la population générale du Missouri. **Résultats :** Suite à des analyses par équations structurales, le modèle final s'avère satisfaisant au vu des indicateurs d'adéquation généraux obtenus. Ce modèle fait apparaître 5 prédicteurs principaux de l'intention des personnes à être dépistées pour une perte de mémoire : les bénéfices perçus par rapport à un diagnostic précoce, le niveau de connaissances relatives à la démence et à ses conséquences, leur sentiment d'auto-efficacité, des comportements de santé préventifs, et le niveau perçu de prédisposition à la démence. Des analyses complémentaires montrent des corrélations significatives entre plusieurs de ces facteurs : le niveau de connaissances relatives à la démence et à ses conséquences avec les bénéfices perçus et la prédisposition perçue ; le sentiment d'auto-efficacité avec les comportements préventifs et les bénéfices perçus, eux-mêmes corrélés ; et la prédisposition perçue avec un sentiment d'auto-efficacité moindre. **Conclusion :** Plusieurs facteurs psychosociaux contribuent donc à expliquer l'intention des personnes à aller consulter précocement pour un diagnostic de démence. Les auteurs soulignent que le soutien social, bien que non significatif ici, est également associé aux comportements de santé des personnes, et mérite d'être pris en compte dans le cadre des interventions proposées.

### **Commentaires**

Cette étude est très intéressante du point de vue de ses implications pratiques et cliniques. En effet, nous savons de mieux en mieux définir les modalités de prise en charge des personnes qui viennent consulter pour une plainte de mémoire. Mais qu'en est-il des personnes qui ne font pas cette démarche de consultation ? Les auteurs rendent compte ici de l'importance des facteurs psycho-sociaux pour sensibiliser la population générale à la nécessité et l'intérêt du diagnostic précoce de démence. Ils montrent notamment que le niveau de connaissances concernant la démence et ses conséquences est déterminant par rapport aux motivations et aux bénéfices perçus vis-à-vis d'une telle prise en charge. Les actions de prévention devraient donc se centrer sur l'information mais surtout sur l'éducation des personnes par rapport à cette maladie. L'objectif de telles actions devrait être de permettre à chacun de trouver un intérêt à ce type de démarche, et ainsi de faciliter l'accès aux soins quel que soit le niveau socioculturel, le contexte de vie. Ce type d'études mérite d'être réitéré et développé, en élargissant notamment le recueil de données (données relatives à la qualité de vie, au fonctionnement psychologique, cognitif, fonctionnel, social...).

**Analysé par Valérie Bergua, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, Neuropsychologie, Facteurs psychosociaux

5. Green AF, Rebok G, Lyketsos CG. **Influence of social network characteristics on cognition and functional status with aging**. International Journal of Geriatric Psychiatry 2008 23(9):972-978.

**Adresse de l'auteur référent:** Lyketsos, CG; 5300 Alpha Commons, 4th Floor; Baltimore; MD 21224; USA. [kostas@jhmi.edu](mailto:kostas@jhmi.edu)

**Analyse critique:** Influence du réseau social sur le statut cognitif et fonctionnel dans le vieillissement.

### **Synthèse**

Dans cet article, les auteurs se proposent d'étudier la relation entre l'environnement social d'un sujet âgé et son statut cognitif et fonctionnel. L'analyse est issue de la *Baltimore longitudinal study*, une cohorte basée sur un échantillon initial de 3481 personnes (vague 1) revues à 3 reprises (vagues 2, 3 et 4) à intervalles de 2-3 ans (durée médiane du suivi 10.9 ans). L'échantillon d'analyse se limite à 874 sujets ayant complété les tests cognitifs, soit le MMS et un test de rappel d'une liste de mots, aux visites de suivi des vagues 3 et 4. Les capacités fonctionnelles ont été mesurées par l'échelle des IADL. La richesse du réseau social quant à elle a été appréhendée par 3 dimensions : la taille du réseau social, la fréquence des interactions sociales avec un tiers et le support émotionnel. L'association entre le statut cognitif et fonctionnel et les caractéristiques du réseau social a été étudiée de manière transversale (données limitées à la vague 3) et longitudinale (prise en compte des données de la vague 4). Les analyses transversales ont montré une forte association entre les 3 dimensions du réseau social étudiées et les scores cognitifs (MMS et test de mémoire de liste). Après ajustement sur les variables de confusion potentielles, l'association entre la taille du réseau et les scores cognitifs restait significative. Seul le support émotionnel était associé aux performances aux IADL, la relation restait significative après ajustement. En revanche, la relation longitudinale entre les variables du réseau social et le déclin cognitif et fonctionnel disparaissait, voire pour certaines mesures s'inversait : des contacts sociaux fréquents et un support émotionnel élevé étaient associés à un déclin au test de mémoire et aux IADL plus important.

### **Commentaires**

Cette étude apporte un éclairage intéressant sur la relation entre l'environnement social et le vieillissement cognitif. Cette problématique intéresse beaucoup d'auteurs et a donné lieu à un grand nombre d'articles. La plupart des articles parus dans la littérature se sont limités à l'étude de la relation transversale entre ces deux phénomènes et ont contribué par leurs résultats à la théorie selon laquelle des interactions sociales riches et un bon support émotionnel constituaient un environnement favorable pour les personnes âgées permettant de minimiser les effets du vieillissement cognitif. Les résultats de cette étude montrant qu'un réseau social riche est bien associé à des performances cognitives et fonctionnelles plus élevées mais qu'il n'est pas associé à un moindre déclin cognitif en prospectif conduisent à nuancer cette relation. En effet, ces résultats seraient plutôt en faveur de l'hypothèse selon laquelle il existe une relation de causalité inverse, c'est à dire que le niveau de performances cognitives influencerait sur les caractéristiques du réseau social. La disparition de la relation entre certaines caractéristiques du réseau social et le déclin irait dans ce sens. De même, le résultat contre-intuitif montrant que des contacts avec un tiers plus fréquents et un support émotionnel riche sont associés à un déclin plus important, pourrait refléter le resserrement du réseau social et du soutien émotionnel qui s'opère progressivement autour d'une personne âgée qui se met à avoir des difficultés cognitives et à nécessiter l'aide d'un tiers plus régulièrement pour réaliser les actes de la vie quotidienne.

**Analysé par Hélène Amieva, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Cognition, Facteurs psychosociaux, Vieillesse

6. Lai JM, Hawkins KA, Gross CP, Karlawish JH. **Self-reported distress after cognitive testing in patients with Alzheimer's disease.** Journals of Gerontology Series a Biological Sciences and Medical Sciences 2008 63(8):855-859.

**Adresse de l'auteur référent:** Karlawish, JH; Univ Penn; Inst Aging; 3615 Chestnut St; Philadelphia; PA 19104; USA. [Jason.Karlawish@uphs.upenn.edu](mailto:Jason.Karlawish@uphs.upenn.edu)

**Analyse critique:** Angoisse suscitée par la réalisation de tests cognitifs chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer

### **Synthèse**

Les situations de test ont tendance à avoir un impact négatif sur l'état psychologique des patients, en particulier pour ceux qui ont conscience de leur difficulté.

**L'objet de ce travail** est de déterminer la prévalence et la sévérité de l'angoisse suscitée par la situation de test chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) et des sujets âgés normaux.

**Méthodes.** Une série de tests (dénomination de Boston, fluence verbale, rappel et reconnaissance de mots, symboles, dessin de l'horloge) fut proposée à 154 patients MA (âge =  $77.5 \pm 8$ ; femme = 97 (63%); éducation =  $13 \pm 5$ ) et 62 sujets âgés contrôle (âge =  $73.1 \pm 9$ ; femme = 43 (69%); éducation =  $15 \pm 4$ ). Après l'évaluation neuropsychologique, le psychologue demande au participant de coter (de 1 à 5) son niveau d'angoisse et sa perception de la difficulté des tests, d'autre part, son niveau de conscience des performances (« considérez vous que vos performances ont diminué depuis 10 ans? »).

**Résultats.** La prévalence et la sévérité de l'angoisse dans la situation de test est plus importante chez les patients MA par rapport au groupe contrôle. En revanche, les groupes ne se différencient pas quant à leur perception du déclin des performances et de la difficulté des tests proposés. Aucune variable ne semble prédire le niveau d'angoisse dans le groupe contrôle. Toutefois, être blanc, avoir des capacités langagières diminuées (Benton et fluence), percevoir un déclin de ses performances et la situation de test comme difficile sont des variables qui prédisent un niveau supérieur d'angoisse chez les patients MA.

**Conclusion.** Les tâches cognitives induisent plus d'angoisse chez les patients MA. Les variables qui prédisent le niveau d'angoisse sont davantage liées à la conscience du sujet de ses difficultés plutôt que les performances aux tests.

### **Commentaires**

Cette étude a le mérite de rappeler que les évaluations neuropsychologiques ne se font généralement pas sans heurt car la prévalence de l'angoisse est élevée aussi bien chez les patients MA que chez les sujets âgés. Cette étude suggère que la perception d'un déclin chez des patients MA prédit davantage le niveau d'angoisse que les variables cognitives. Cette variable (comme l'ensemble des variables considérées) ne prédit plus le niveau d'angoisse dans le groupe contrôle.

Pour améliorer la comparaison entre les groupes, il aurait été souhaitable de reporter le résultat de cette analyse (comparer risques relatifs) surtout que les groupes ne sont pas équivalents numériquement. De plus, les patients MA sont plus âgés, ont un niveau d'éducation plus bas et une symptomatologie dépressive plus élevée.

L'absence d'évaluation du niveau d'angoisse avant l'épreuve ne permet pas de déterminer si la prévalence plus élevée de l'angoisse chez les patients MA est attribuable aux tests effectués.

**Analysé par Xavier Millet, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, Angoisse, Test, Neuropsychologie

7. Paul CA, Au R, Fredman L, Massaro JM, Seshadri S, DeCarli C, Wolf PA. **Association of alcohol consumption with brain volume in the Framingham study**. Archives of Neurology 2008 65(10):1363-1367.

**Adresse de l'auteur référent:** Paul, CA; Wellesley Coll; Neurosci Program; 106 Cent St; Wellesley; MA 02418; USA. [cpaul@wellesley.edu](mailto:cpaul@wellesley.edu)

**Analyse critique:** Association entre la consommation d'alcool et le volume cérébral dans la *Framingham Study*.

### **Synthèse**

Avec l'âge, le volume du cerveau diminue d'environ 1,9% tous les 10 ans. En outre, la diminution du volume cérébral et la présence d'hyperintensités de la substance blanche (HSB) accompagnent la démence et les déficits cognitifs. De telles observations sont également notées chez les sujets à haut risque cardiovasculaire. La consommation d'alcool a été retrouvée associée à un risque plus faible de démence ou d'événements cardiovasculaires.

**L'objectif de cette étude** est de tester l'hypothèse selon laquelle les consommateurs légers ou modérés d'alcool auraient un volume cérébral plus grand ou moins d'HSB que les non consommateurs ou les gros consommateurs.

**Méthodes :** L'échantillon provient de la *Framingham Offspring Cohort* initiée en 1971 à partir des enfants et leurs conjoints des participants de la cohorte Framingham. En 1999-2001, 1839 sujets ont eu une IRM permettant de mesurer le volume cérébral total ainsi que le volume des HSB. Au même suivi, la consommation d'alcool dans le mois passé a été classée en 5 catégories : non buveurs, anciens buveurs, consommation faible (1-7 verres /semaine), modérée (8-14 verres /semaine) et forte (>14 verres /semaine).

**Résultats :** Une tendance linéaire décroissante significative est retrouvée entre la consommation d'alcool et le volume cérébral. Après séparation de l'échantillon en fonction du sexe, une tendance linéaire décroissante significative est retrouvée pour chaque sexe, bien qu'elle soit plus nette chez les femmes. Chez les hommes, le volume apparaît moins diminué pour les consommateurs légers et modérés par rapport aux non consommateurs, alors que l'écart est plus marqué chez les anciens buveurs et les gros buveurs. Aucune association n'est observée entre la consommation d'alcool et le volume des HSB.

**Discussion :** Ces résultats sont cohérents avec 2 autres études montrant une association entre consommation d'alcool et volume cérébral plus faible. L'effet différent de la consommation d'alcool selon le sexe n'est vraisemblablement pas dû à des effets biologiques propres mais plutôt à des comportements vis-à-vis de l'alcool différents.

### **Commentaires**

Les résultats montrent une décroissance très régulière du volume cérébral avec la consommation d'alcool assez impressionnante. Chez les hommes la tendance apparaît moins marquée, mais la décroissance du volume est notable. Cette mesure objective du volume cérébral montre que si la consommation d'alcool est associée à une réduction du risque de démence, cela ne passe pas par une diminution de l'atrophie cérébrale ni par une réduction des lésions de la substance blanche.

Ce résultat tend à confirmer que dans la relation entre alcool et démence, d'autres facteurs (encore non identifiés) peuvent intervenir et que la consommation d'alcool doit être considérée comme un plaisir et non comme une action préventive.

**Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Cohorte Framingham, Alcool, Cerveau



8. Raji MA, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. **Effect of a dementia diagnosis on survival of older patients after a diagnosis of breast, colon, or prostate cancer - Implications for cancer care.** Archives of Internal Medicine 2008 168(18):2033-2040.

**Adresse de l'auteur référant:**Raji, MA; Univ Texas Galveston; Med Branch; 301 Univ Blvd,Rte 0460; Galveston; TX 77555; USA. [muraji@utmb.edu](mailto:muraji@utmb.edu)

**Analyse critique:** Influence du diagnostic de démence sur la survie de patients âgés ayant un diagnostic de cancer du sein, du colon ou de la prostate. Implications pour la prise en charge du cancer.

### Synthèse

**Justificatif :** L'incidence des cancers et des démences augmente avec l'âge. La prévalence de la démence après 65 ans est de l'ordre de 1/10. Pour les personnes de 60 à 79 ans, la probabilité de développer un cancer invasif est de 1 sur 3 pour les hommes, 1 sur 4 pour les femmes. Les troubles cognitifs peuvent interférer avec le diagnostic et le traitement des cancers.

**Objectif :** L'hypothèse principale posée dans ce travail est que la présence d'une démence diagnostiquée est associée à une mortalité accrue de cause cancéreuse et non cancéreuse chez des patients âgés atteints de cancers. La seconde hypothèse est que le stade du cancer au moment du diagnostic influence moins la survie des patients atteints de démence que celle des non déments.

**Méthodes :** Le travail est une étude rétrospective de survie à partir du registre des cancers de la base de données SEER-Medicare qui couvre 14% de la population américaine. Entre janvier 1994 et décembre 1999 l'étude porte sur 106061 patients de plus de 65 ans atteints de cancer.

Elle identifie deux groupes : un groupe avec démence authentifiée dans les trois ans précédant le diagnostic de cancer et un groupe témoin atteint de cancer du sein, du colon ou de la prostate sans diagnostic de démence associé.

Dans la base de données *Medicare*, le diagnostic de démence est clinique (identification correcte dans 87% des cas CIM 9). Les données recueillies sont l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le statut marital, le type de cancer et son stade au moment du diagnostic et les comorbidités.

Les pourcentages de patients atteints de démence pour chaque type de cancer et en fonction du stade sont calculés. Les courbes de survie sont faites suivant la méthode de Kaplan et Meier. L'association entre une démence préexistante et la mortalité par cancer et mortalité totale est testée sur un modèle de Cox.

**Résultats :** 31935 patients ont un cancer du sein, 26891 un cancer du colon et 47235 un cancer de la prostate. La prévalence d'un diagnostic de démence préexistante est de 7,4% pour le cancer du sein, 10% pour le colon, 5,1% pour la prostate. La prévalence est plus importante chez les plus âgés, les noirs, les femmes, les célibataires, les moins éduqués et chez ceux vivant dans des zones de pauvreté. Elle augmente également avec le nombre de comorbidités.

La mortalité est supérieure chez les patients ayant un diagnostic de démence (33,3% vs 8,5%) et varie selon les localisations : sein (24,9% vs 5,1%), colon (44,9% vs 20,2%), prostate (28,5% vs 4,3%).

La démence est associée à un plus grand nombre de décès de causes non cancéreuses que cancéreuses : la différence absolue de mortalité à 5 ans par cause non cancéreuse entre patients déments et non déments est de 15,6% pour le sein, 12,7% pour la prostate, et 12,8% pour le colon. La relation entre le stade du cancer au moment du diagnostic et la mortalité (par cancer et par autre cause) est moins forte chez les patients avec démence. La découverte du cancer à un stade tardif explique 16,4% de l'augmentation de mortalité associée à la démence pour le cancer du sein et 13,6% pour le cancer colorectal.

Pour le cancer de la prostate en revanche, l'ajustement sur les stades au diagnostic n'a aucune influence sur la variance de mortalité toutes causes entre patients déments et non déments.

### **Commentaires**

Ces données suggèrent que chez les patients ayant eu une démence diagnostiquée dans les trois ans précédant le diagnostic de cancer, la prise en charge habituelle du cancer n'est peut être pas la meilleure stratégie et que d'autres stratégies doivent être envisagées compte tenu de la différence de mortalité induite par l'existence de la démence.

Cependant, dans cette étude, le diagnostic de démence porté par les médecins traitants affiliés à *Medicare* est basé sur les critères de la CIM-9 et non pas sur un examen neuro-psychométrique. 87% des démences sont diagnostiquées par cette méthode mais il s'agit plutôt des démences modérées et sévères et la méthode ne prend pas bien en compte les démences légères ni les troubles cognitifs légers.

Les conclusions de cette étude ne peuvent donc pas être appliquées aux démences au stade léger dont l'espérance de vie est bien supérieure à celles de stades plus évolués.

Il n'en reste pas moins que ces résultats permettent d'inclure dans la réflexion stratégique thérapeutique des éléments quantifiés dont on manque actuellement cruellement pour bien penser et optimiser le traitement des patients âgés atteints de cancer.

**Analysé par Muriel Rainfray, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Démence, Cancer, Survie

9. Raoux N, Amieva H, Le Goff M, Auriacombe S, Carcaillon L, Letenneur L, Dartigues JF. **Clustering and switching processes in semantic verbal fluency in the course of Alzheimer's disease subjects: Results from the PAQUID longitudinal study.** Cortex 2008 44(9):1188-1196.

**Adresse de l'auteur référent:** Raoux, N; Univ Bordeaux 2; INSERM; 146 Rue Leo Saignat; F-33076 Bordeaux; France. [nadine.raoux@isped.u-bordeaux2.fr](mailto:nadine.raoux@isped.u-bordeaux2.fr)

**Analyse critique:** Les processus de « cluster et de « switch » dans l'évocation de fluence verbale sémantique de sujets Alzheimer : données de l'étude PAQUID.

### Synthèse

L'évocation lexicale de mots appartenant à une catégorie (p.e : animaux) est une épreuve classique du bilan neuropsychologique de la MA.

Les données de l'étude PAQUID ont montré récemment leur intérêt dès la phase pré-clinique de la maladie puisque l'épreuve se modifie déjà à ce stade. La bonne performance dans cette épreuve repose sur le stock sémantique et les capacités exécutives. Les règles et la flexibilité permettent d'utiliser un certain nombre de stratégies, d'activer des sous-catégories (p.e : oiseaux, félins), d'effectuer une recherche efficace avant de passer à une autre catégorie. Le contrôle et l'inhibition permettent de ne pas faire de répétition.

Ainsi, Troyer et al, (1998) ont proposé de comptabiliser les *switchs* c'est à dire le nombre de sous-catégories générées et les *clusters* c'est à dire les séries de mots évoquée par catégorie, ces deux processus sous-tendant les performances.

Les auteurs, à partir de la cohorte PAQUID ont sélectionné 51 sujets (âge moyen de 81,98(+/-4,9)) ayant développé une MA possible ou probable et un groupe de 102 sujets appariés. Dans l'étude PAQUID, les sujets réalisaient le Set Test d'Isaacs qui est composé de 4 tâches successives de fluence sémantique : couleurs, animaux, fruits et villes. Chaque épreuve est réalisée en 1 minute (et non 15s comme dans la forme initiale du test). Seules les données de la catégorie « animaux » sont traitées dans ce travail.

Cinq scores sont étudiés : le nombre total de mots, le nombre de sous-catégories (*switch*), le nombre moyen de chaque série (cluster), les intrusions et les répétitions éventuelles. Les auteurs disposent de ces 5 scores : au moment du « diagnostic », 2 ans et 5 ans auparavant.

Le score moyen de MMS est déjà significativement inférieur dans le groupe des sujets MA, 5 ans auparavant (25,57(+/-3,1) versus 27,58(+/- 2,02). Les deux groupes se distinguent aussi dès 5 ans, en terme de nombre d'exemplaires produits (13,08(+/-3,82) versus 15,87(+/-4,67)). Le nombre de répétitions ou d'intrusions ne les distinguent pas ni la taille moyenne des séries (cluster). Celle-ci se modifie d'ailleurs peu en 5 ans.

Par contre, le nombre de sous-catégories (de *switch*) diminue considérablement (4,16(+/-2,04) versus 2,96(+/-1,8)) et distingue d'emblée les deux groupes, 5 ans auparavant (4,16(+/-2,04) versus 4,99(+/-2,53). Les sous-catégories les plus citées au moment du diagnostic sont les animaux de ferme, les animaux sauvages, et les catégorisations zoologiques : oiseaux, animaux domestiques, animaux de la chasse. Ces deux dernières et les animaux de ferme sont cités également à 5 ans de distance.

Ce travail permet de conclure que le nombre de *switchs* permet de distinguer les sujets dès la phase préclinique de la maladie et que ce paramètre continue à décliner. Il s'agit là d'un suivi très particulier depuis le stade préclinique de la maladie (et non de MCI comme dans l'étude de Murphy et al, 2006) et les patients déclarés ont une maladie pour la plupart encore légère.

## Commentaires

Les deux composants individualisés dépendent du stock sémantique et des processus exécutifs. La taille des clusters reposerait davantage sur les capacités sémantiques et la génération de sous-catégories sur des processus exécutifs.

Ce travail est dans la veine des travaux qui soulignent l'atteinte dysexécutive très précoce survenant dans la MA. Dans cette tâche particulière, la génération de catégorie, en se désengageant d'une classe pour s'engager dans une autre, semble être très sensible. L'analyse des composants sous-tendant la réalisation d'autres tâches doit être menée.

On aimerait aussi savoir ce qu'il en était de la production des « autres catégories » du *Set Test*. Les fruits permettent également des regroupements (saison, fruits rouges, agrumes, pépins, noyaux, secs, exotiques etc.). Les villes le permettent moins et les sujets ont souvent recours à des techniques d'imagerie mentale avec des regroupements type région ou carte de France. Les couleurs sont évidemment une classe à part.

La comparaison des stratégies sous-tendant ces 4 catégories et le fait qu'elle requiert plus ou moins de *switchs* voire de fonctions exécutives permettrait d'enrichir la discussion.

**Analysé par Catherine Thomas Antérion, CMRR Rhône Alpes**

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, Fluence verbale, Test

10. Ronnema E, Zethelius B, Sundelof J, Sundstrom J, Degerman Gunnarsson M, Berne C, Lannfelt L, Kilander L. **Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease.** *Neurology* 2008 71(14):1065-1071.

**Adresse de l'auteur référant:** Ronnema, E; Uppsala Univ; Dept Publ Hlth Geriatr; Uppsala Sci Pk; S-75185 Uppsala; Sweden. [elina.ronnema@pubcare.uu.se](mailto:elina.ronnema@pubcare.uu.se)

**Analyse critique:** L'altération de l'insulinosécrétion augmente le risque de maladie d'Alzheimer.

### **Synthèse**

Il est maintenant admis que les sujets diabétiques ont un risque augmenté de démence et d'altération cognitive. **L'objectif de cette étude** était d'analyser les associations longitudinales entre le métabolisme du glucose, de l'insuline à l'âge moyen et l'apparition de troubles cognitifs à distance afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

2269 sujets Suédois (population de l'Uppsala *Longitudinal Study of Adults Men*), alors âgés de 50 ans, ont bénéficié à l'inclusion (à partir de 1970) de tests métaboliques : dosages de la glycémie, de l'insulinémie, de la tolérance au glucose, de l'insulinosécrétion (réponse glycémique et insulinique précoces après charge IV en glucose), de l'insulinorésistance (calcul de l'index HOMA-IR (insulinémie\* glycémie à jeun) / 22.5).

Après un suivi médian de 32 ans, les sujets ont bénéficié de tests des fonctions cognitives avec détermination de l'existence d'une démence (maladie d'Alzheimer (MA) ou démence vasculaire (Demvasc)) ou de troubles cognitifs : 102 sujets ont développé une MA (soit une incidence de 1,7 pour 1000 PA), 57 une Demvasc (0,9 pour 1000 PA), 394 sujets ont été classés « n'importe quel démence ou déclin cognitif » (6,6 pour 1000 PA). Des modèles de Cox à entrée retardée, ajustés sur les facteurs de confusion potentiels (âge, pression artérielle systolique, IMC, cholestérol total, tabac, éducation) ont été réalisés. Une altération de l'insulinosécrétion (réponse insulinique précoce faible) était associée à un risque augmenté de MA (HR pour une diminution d'1 SD : 1,31 [1,10 - 1,56]) ; de même après ajustement complémentaire sur l'HOMA-IR, ou après exclusion des sujets diabétiques. Cette association était plus forte chez les sujets non porteurs de l'allèle  $\epsilon 4$  de l'ApoE (1,83 [1,29 - 2,58]).

Chez les sujets porteurs de l'allèle  $\epsilon 4$  de l'ApoE, c'est l'insulinorésistance qui était associé à un risque augmenté de MA (HR pour une augmentation de 1 SD de l'index HOMA-IR : 1,55 [1,07 - 2,25]).

Une insulinorésistance chez les sujets non diabétiques (intolérance au glucose, index HOMA-IR élevé) était associée à un risque augmenté de Demvasc (HR pour une diminution de 1 SD de la tolérance au glucose : 1,45 [1,05 - 2,00]) mais pas de MA.

### **Commentaires**

Points forts : cette étude sur un grand nombre de sujets (58 692 PA de suivi) permet de mieux appréhender les mécanismes physiopathologiques d'un sujet « brûlant ». Elle s'intéresse aux mécanismes potentiels dès l'âge moyen et les diagnostics de démence sont précis. Elle met à nouveau en avant les complexes relations entre le métabolisme et l'ApoE  $\epsilon 4$ .

Points faibles : La population de cette étude est exclusivement composée d'hommes. La troisième catégorie de classification des troubles cognitifs est un « fourre-tout ». Sur le plan métabolique la réponse insulinique au glucose étudié ici est celle après une charge IV, qui est en fait différente après une charge orale « effet incrétine ».

**Analysé par Christelle Raffaitin, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, Insuline

11. Samieri C, Feart C, Letenneur L, Dartigues JF, Pérès K, Auriacombe S, Peuchant E, Delcourt C, Barberger Gateau P. **Low plasma eicosapentaenoic acid and depressive symptomatology are independent predictors of dementia risk.** Am J Clin Nutr 2008;88(3):714-721.

**Adresse de l'auteur référant:** C Samieri, Equipe Epidémiologie de la Nutrition et des Comportements Alimentaires, INSERM, U897, Université Bordeaux 2, ISPED case 11, 146 rue Léo-Saignat, F-33076 Bordeaux Cedex, France. [cecilia.samieri@isped.u-bordeaux2.fr](mailto:cecilia.samieri@isped.u-bordeaux2.fr)

**Analyse critique:** Niveau bas d'EPA et symptomatologie dépressive sont des prédicteurs indépendants du risque de démence

### Synthèse

L'objectif de cette analyse était d'étudier comment le niveau plasmatique d'EPA (acide eicosapentaénoïque, classe des acides gras polyinsaturés omega 3) prédit le risque de démence indépendamment de la symptomatologie dépressive.

Les auteurs ont pu réaliser des dosages d'acides gras plasmatiques dans un sous-échantillon de 1214 sujets non déments participant à l'étude 3C dans le centre de Bordeaux, sujets suivis pendant 4 ans. Au cours du suivi, 65 sujets ont développé une démence incidente. Parmi les nombreuses données sur les sujets recueillies initialement figurent la CESD, échelle épidémiologique de symptomatologie dépressive.

Un niveau élevé d'EPA est associé à une plus faible incidence de démence (HR pour 1 écart-type = 0.69 [0.48-0.98]) après ajustement sur l'âge, l'éducation, le diabète, l'Apo E4, les niveaux de vitamine E et de triglycérides et indépendamment de la symptomatologie dépressive prise en compte dans un deuxième modèle d'ajustement.

Il n'y a pas de relation avec le niveau de DHA (acide docosahexaénoïque) qui comme l'EPA est synthétisé à partir de l'acide alphaséométrique, avec comme source majeure dans l'alimentation, le poisson. Aucune association n'est observée pour l'AA (acide arachidonique, classe des acides gras polyinsaturés omega 6)

En examinant les ratios entre différents acides gras, les auteurs rapportent aussi des associations entre le ratio AA/ DHA et un risque élevé de démence, plus particulièrement chez les 90 sujets dépressifs ; cette analyse par sous-groupe a été motivée par la mise en évidence d'un terme d'interaction significatif entre ratio AA/DHA et symptomatologie dépressive dans les modèles.

### Commentaires

Cet article vient souligner l'intérêt des études portant sur des marqueurs biologiques dans l'étude des facteurs de risque nutritionnels, intérêt d'autant plus grand que les dosages ont pu être réalisés dans le cadre d'une cohorte avant le diagnostic de démence. Bien sur ces dosages ne reflètent qu'une vision à court terme des apports alimentaires en acides gras en raison d'un *turn over* rapide mais ces résultats permettent de confirmer et d'affiner des observations antérieures en proposant des ajustements sur des variables de confusion qui n'ont pas pu être prises en compte dans les travaux antérieurs comme la vitamine E ou les triglycérides.

La deuxième originalité est la prise en compte de la symptomatologie dépressive qui est aussi facteur de risque de démence dans cet échantillon et est liée au taux d'EPA et apparaît comme un facteur modificateur important de la relation entre ratio omega6/omega3 et démence. Les différentes hypothèses qui sous-tendent ces résultats sont clairement exposées et cet article permet de remettre à jour les connaissances sur ce sujet

**Analysé par Claudine Berr, CMRR Montpellier**

**Mots-clés:** Démence, Dépression, EPA

12. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. **Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis - art. no. a1344.** British Medical Journal 2008 337(7671):NIL\_44-NIL\_50.

**Adresse de l'auteur référant:** Sofi, F; Univ Florence; Dept Med & Surg Crit Care; Viale Morgagni 85; I-50134 Florence; Italy. [francescosofi@gmail.com](mailto:francescosofi@gmail.com)

**Analyse critique:** Adhésion au régime méditerranéen et état de santé : méta-analyse.

### **Synthèse**

Cet article fait une meta-analyse des 12 études de cohorte prospectives ayant analysé l'association entre l'adhésion au régime dit « méditerranéen » et le risque de mortalité ou d'incidence de maladies.

L'adhésion à ce régime est mesurée par un score qui accorde un point pour des consommations supérieures à la médiane du groupe pour chacun des aliments supposés protecteurs (légumes, fruits, légumes secs, céréales, poisson, consommation modérée de vin rouge au cours des repas) et inférieure à la médiane pour les aliments réputés délétères (viande et produits laitiers).

Il s'y ajoute un point pour un ratio acides gras mono-insaturés/acides gras saturés supérieur à la médiane, les premiers étant essentiellement fournis par l'huile d'olive. Selon les études et le nombre de catégories d'aliments considérés, le score varie entre 0 et 7 à 9. Plus le score est élevé, plus l'adhésion au régime méditerranéen est importante.

Une augmentation d'un point du score est associée à une diminution significative de 9% du risque de mortalité toutes causes dans les 8 cohortes ayant étudié cet événement.

La mortalité cardio-vasculaire est diminuée de 9% et celle par cancer de 6%. L'incidence de la maladie de Parkinson (une étude, stratifiée par sexe) et de la maladie d'Alzheimer (une étude) est globalement diminuée de 13%.

Il ne semble pas exister d'hétérogénéité entre études ni de biais de publication.

### **Commentaires**

Cet article traite peu de la démence mais il vaut certainement la peine d'être lu si vous doutez encore des multiples bénéfices du régime méditerranéen.

Cependant les auteurs pèchent peut-être par excès d'optimisme en attribuant tous ces effets protecteurs à la seule alimentation. En effet, il est fort probable que les individus qui adoptent ce type de régime alimentaire soient par ailleurs particulièrement attentifs à l'ensemble de leur mode de vie, surtout dans les pays où le régime méditerranéen est assez éloigné des habitudes culinaires traditionnelles de la population.

On ne peut donc pas exclure qu'une partie de l'association soit expliquée par une confusion résiduelle par le mode de vie, une variable qu'il est difficile de mesurer dans les études épidémiologiques.

Les recherches doivent se poursuivre pour mieux identifier quelles composantes du régime méditerranéen s'avèrent protectrices et par quels mécanismes, tout particulièrement dans le domaine de la prévention de la démence.

**Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Nutrition, Régime méditerranéen

**Les analyses critiques de ces trois articles supplémentaires sont présentées dans la base Bibliodémences et non dans le bulletin en raison de leur intérêt trop spécialisé.**

La base est interrogeable à cette adresse :

URL: <http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RIS/RISWEB.ISA>, choisir dans la liste déroulante *All Databases* la base **BibiDémences.enl**, taper les mots-clés ou le nom des auteurs.

1. Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, Batsman S, Ames D, Hrrison J, Masters CL, Targum S, Bush AI, Murdoch R, Wilson J, Ritchie CW. **Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting A beta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial.** *Lancet Neurology* 2008;7(9):779-786.

**Analysé par Drissa Zongo, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, Biomarqueurs

2. Luck T, Lupp M, Weber S, Matschinger H, Glaesmer H, König HH, Angermeyer MC, Riedel Heller SG. **Time until institutionalization in incident dementia cases - Results of the Leipzig longitudinal study of the aged (LEILA 75+).** *Neuroepidemiology* 2008;31(2):100-108.

**Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Démence, Institutionnalisation, Allemagne

3. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. **Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later.** *Neurology* 2008;71(14):1057-1064.

**Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Démence, Obésité, Syndrome métabolique