

Vitamine D et maladie d'Alzheimer : d'une curieuse idée à une possibilité de traitement

Cédric Annweiler^{1,2}

¹ Pôle de Neurosciences, Service de Gériatrie, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Centre Mémoire Ressources Recherche, Centre de Recherche sur l'Autonomie et la Longévité (CeRAL), UPRES EA 4638, Université d'Angers, UNAM, 49933 Angers, France

² Robarts Research Institute, the University of Western Ontario, London, Ontario, Canada
Auteur correspondant : Cédric Annweiler, ceannweiler@chu-angers.fr

Reçu le 27 janvier 2014

Résumé – Au-delà de ses propriétés traditionnellement reconnues de régulation du métabolisme phosphocalcique, la vitamine D est une hormone neurostéroïde indispensable au fonctionnement neurophysiologique (régulation de neurotransmetteurs et de neurotrophines) avec, en outre, une action neuroprotectrice anti-inflammatoire et anti-oxydante. De ce fait, l'hypovitaminose D, extrêmement fréquente chez la personne âgée, pourrait engendrer des dysfonctionnements neurologiques, expliquant en partie les troubles cognitifs rencontrés dans cette population. L'épidémiologie est cohérente avec cette notion et rapporte une association entre hypovitaminose D et trouble cognitif, que ce soit en population âgée générale ou chez le malade Alzheimer. Les essais d'intervention confirment l'existence d'une relation de causalité et quantifient l'efficacité cognitive de la supplémentation vitaminique D chez la personne âgée, ce qui suscite des perspectives en matière de prévention primo-secondaire des troubles cognitifs chez la personne âgée par un apport exogène de vitamine D. En particulier, tandis que les traitements anti-démence symptomatiques actuellement disponibles ne font que ralentir transitoirement le déclin cognitif, les futures possibilités de traitement pourraient reposer sur des combinaisons médicamenteuses luttant contre plusieurs mécanismes neurodégénératifs à la fois. À ce titre, il a été rapporté que la vitamine D améliore l'efficacité de la mémantine en termes de protection neuronale et de prévention du déclin cognitif au cours de la maladie d'Alzheimer.

Mots clés : Vitamine D / hormone stéroïde / biomarqueur / supplémentation / personnes âgées

Abstract – Vitamin D and Alzheimer's disease: from an intriguing idea to a therapeutic option.

Beyond the classically described regulation of calcium and bone metabolism, vitamin D is a neurosteroid hormone essential to neurophysiological function (regulation of neurotransmitters and neurotrophins) with anti-inflammatory and antioxidant neuroprotective action. In contrast, hypovitaminosis D, which is extremely frequent in the elderly, may result in neurological dysfunction and may explain part of the cognitive disorders in this population. Epidemiology is consistent with this notion and has repeatedly shown an association between hypovitaminosis D and cognitive decline, either in the general population or in Alzheimer's patients. Preliminary intervention trials confirm the causal relationship and quantify the cognitive effect of vitamin D supplementation in the elderly. This raises prospects for primary/secondary prevention of cognitive decline by exogenous supplies of vitamin D. In particular, although current anti-dementia drugs are only symptomatic, future treatment options could rely on drug combinations preventing several neurodegenerative mechanisms at once. As such, vitamin D enhances the efficacy of memantine in terms of neuronal protection and prevention of cognitive decline in Alzheimer's disease.

Key words: Vitamin D / steroid hormone / biomarker / supplementation / older adults

Abréviations

25OHD	25-hydroxyvitamine D
AChE	Acétyl Choline Estérase
A β 42	Peptide amyloïde bêta 42
GDNF	<i>Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor</i>
MA	Maladie d'Alzheimer
MMSE	<i>Mini-Mental State Examination</i>
NGF	<i>Nerve Growth Factor</i>
p75NTR	Récepteur aux neurotrophines de faible affinité
SNC	Système Nerveux Central
VDR	Récepteur de la Vitamine D

Introduction

Outre la classique régulation du métabolisme osseux, il a été montré au cours de la dernière décennie que la vitamine D génère aussi de multiples effets « non-classiques » sur des organes-cibles autres que l'os, en particulier sur le cerveau (Holick, 2007 ; Annweiler *et al.*, 2011a). Cette découverte revêt toute son importance quand on sait que trois personnes âgées sur quatre présentent une hypovitaminose D (Annweiler *et al.*, 2011a), et qu'au moins une sur deux souffre de troubles cognitifs (Camicoli *et al.*, 1998). Cette relation temporelle indique un lien plausible entre vitamine D et cognition chez la personne âgée, ce qui pourrait ouvrir des perspectives intéressantes en termes de prévention primo-secondaire du déclin cognitif et des démences.

La maladie d'Alzheimer : première cause de démence en France

La maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause de démence, de perte d'autonomie et d'indépendance chez la personne âgée en France (Dubois, 2009). Cette maladie neurodégénérative se caractérise par une détérioration progressive des fonctions cognitives avec un retentissement significatif sur les activités sociales du malade mais aussi de son entourage proche. En France, le nombre de cas de MA est évalué à environ 850 000 (Dubois, 2009). On estime que 2,4 millions de personnes auront une MA au stade de démence à l'horizon de 2020 (Aisen, 2010). Ce problème va croître au cours des prochaines décennies. En effet, l'année 2005 a été une année charnière en termes de vieillissement de la population car elle correspondait à l'âge de la retraite de la génération des « *baby-boomers* ». En 2020, cette catégorie de personnes âgées arrivera

au stade de la dépendance et de la perte d'autonomie en raison des syndromes démentiels. Afin de retarder le plus longtemps possible cette période et de réduire son impact à l'échelle individuelle et en termes de coûts de santé, il convient de développer rapidement des stratégies thérapeutiques efficaces.

Lésions et mécanismes mis en jeu au cours de la maladie d'Alzheimer

Les mécanismes neurodégénératifs de la MA sont triples :

- les plaques séniles (ou plaques amyloïdes) résultant de l'accumulation extracellulaire de peptide amyloïde bêta 42 (A β 42) dans le cerveau (Perl, 2010). Elles entraînent des phénomènes inflammatoires et oxydatifs, avec comme conséquence la mort des neurones. Elles suractivent, par ailleurs, les MAP kinases chargées de contrôler la phosphorylation des protéines Tau ;
- la dégénérescence neurofibrillaire due à l'augmentation de la phosphorylation des protéines Tau qui se détachent des microtubules et s'agrègent en amas de neurofibrilles (Perl, 2010), avec comme conséquence la dégénérescence neuronale ;
- l'excitotoxicité neuronale glutamatergique (Walton & Dodd, 2007), probablement liée à la localisation préférentielle des peptides A β et phospho-Tau dans les synaptosomes glutamatergiques (Sokolow *et al.*, 2010), entraînant une entrée excessive de calcium dans le neurone post-synaptique et aboutissant à des phénomènes de nécrose et d'apoptose neuronales (Ankarcrona *et al.*, 1995).

Ces processus dégénératifs de mort neuronale sont à l'origine d'une atrophie cérébrale. Les patients atteints de MA perdent ainsi 8 à 10 % du poids du cerveau tous les dix ans, contre seulement 2 % au cours du vieillissement normal (Burns *et al.*, 2010). L'atrophie corticale se fait surtout aux dépens du système cholinergique (noyau basal de Meynert, septum, cortex entorhinal, amygdale et hippocampe).

La conséquence clinique de ces processus neurodégénératifs est un déclin des fonctions cognitives, marqué le plus souvent par une atteinte des capacités d'apprentissage et de la mémoire (Dubois, 2009).

En résumé, la MA est une maladie dégénérative cérébrale liée aux *dépôts de peptide A β 42 engendrant un processus d'inflammation, de stress oxydatif, et d'excitotoxicité calcique* responsable de la mort des neurones *cholinergiques et glutamatergiques*, à l'origine d'une *atrophie* cérébrale. De façon intéressante, la recherche pré-clinique a montré que l'hypovitaminose D pourrait être reliée à l'ensemble de ces différents mécanismes.

Vitamine D : une hormone neurostéroïde

La vitamine D est une hormone sécostéroïde qui se fixe sur les récepteurs de la vitamine D (VDRs) présents dans les neurones et les cellules gliales du système nerveux central (SNC), dont l'hippocampe, l'hypothalamus, le cortex et le sous-cortex (Kalueff & Tuohimaa, 2007; Annweiler *et al.*, 2010a). Cette fixation déclenche des mécanismes de protection neuronale contre la MA, propriétés que ne possèdent pas les médicaments actuels de la MA (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) et mémantine), notamment en ce qui concerne les actions anti-inflammatoire et anti-oxydante (Annweiler & Beauchet, 2011).

Action anti-inflammatoire

Des effets immunosuppresseurs VDR-dépendants ont été décrits dans le SNC, parmi lesquels l'augmentation du nombre des macrophages et polynucléaires, leur sensibilisation aux signaux apoptotiques, l'induction de cytokines anti-inflammatoires comme le *Transforming Growth Factor* ou l'interleukine 4, ou encore la réduction de cytokines pro-inflammatoires comme le *Tumor Necrosis Factor α* ou l'interleukine 6 (Kalueff & Tuohimaa, 2007). En outre, la 1,25OHD freine l'expression des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et du cofacteur 4, qui jouent un rôle important dans les processus d'auto-immunité au sein du système nerveux (Garcion *et al.*, 2002).

Action anti-oxydante

La vitamine D intervient au cours des processus cérébraux de détoxification en interagissant avec les espèces réactives de l'oxygène et du nitrogène (Ibi *et al.*, 2001) et en régulant l'activité de la γ -glutamyl transpeptidase, enzyme clé du métabolisme anti-oxydant du glutathion (Garcion *et al.*, 2002). Il a également été rapporté que la vitamine D inhibait la synthèse de l'*Inducible Nitric Oxide Synthase*, une enzyme produite dans les cellules du SNC en réponse à un stress, dont l'action à fortes doses altère les cellules neuronales (Kalueff & Tuohimaa, 2007).

Action anti-atrophique

La vitamine D pourrait permettre de lutter contre le phénomène d'atrophie cérébrale grâce à des propriétés neurotrophiques liées au contrôle des taux de neurotrophines et du nombre de mitoses. *In vitro*, la vitamine D augmente la synthèse d'agents neurotrophiques comme le *Nerve Growth Factor*

(NGF), le *Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor* (GDNF) ou la neurotrophine 3, mais aussi la synthèse de récepteurs aux neurotrophines de faible affinité p75NTR (Brown *et al.*, 2003). La vitamine D permet ainsi d'accélérer la croissance neuronale de façon dose-dépendante dans les cultures de cellules hippocampiques de rat (Brown *et al.*, 2003). Chez l'humain, les adultes âgés souffrant d'hypovitaminose D présentent une atrophie cérébrale plus sévère que les autres (Annweiler *et al.*, 2013a). Ces propriétés neurotrophiques de la vitamine D ont été associées à un effet neuroprotecteur. À titre d'exemple, l'induction neurotrophique est neuroprotectrice au cours des ischémies cérébrales (Wang *et al.*, 2000) et anti-neurodégénérative chez les modèles animaux expérimentaux de maladie de Parkinson et de diabète (Riaz *et al.*, 2000; Annweiler *et al.*, 2010a).

Homéostasie calcique intra-neuronale

La vitamine D régule la concentration de calcium intra-cellulaire dans les neurones hippocampiques en modulant les canaux calciques voltage-dépendants, y compris ceux ciblés par le peptide A β (Brewer *et al.*, 2001). La vitamine D pourrait donc permettre de maintenir l'homéostasie calcique intra-neuronale altérée par le peptide A β .

Voie amyloïde

La vitamine D semble pouvoir lutter contre l'accumulation d'A β 42 en stimulant le système immunitaire inné, plus précisément la phagocytose du peptide A β par les macrophages (Masoumi *et al.*, 2009). Elle augmente aussi la clairance d'A β au niveau de la barrière hématoencéphalique (Ito *et al.*, 2011). Le résultat est une diminution du nombre de plaques amyloïdes dans le cerveau en cas de bonne imprégnation vitaminique D (Yu *et al.*, 2011).

Correction du défaut d'acétylcholine

Des études expérimentales ont rapporté que la supplémentation vitaminique D chez le rat provoquait une augmentation de l'activité de la choline acétyltransférase (donc de l'acétylcholine biodisponible) dans plusieurs régions cérébrales (Sonnenberg *et al.*, 1986).

L'ensemble de ces effets neurologiques de la vitamine D ont fait suggérer que l'hypovitaminose D pourrait participer à l'histoire naturelle de la MA et que, à l'inverse, la supplémentation vitaminique D pourrait prévenir en partie les mécanismes neurodégénératifs mis en jeu (Annweiler & Beauchet, 2011). Néanmoins, l'extrapolation d'un bénéfice clinique à partir des mécanismes d'action des traitements

ayant été prise en défaut à de très nombreuses reprises, les études cliniques se révèlent nécessaires pour tester les limites du raisonnement physiopathologique.

Vitamine D, cognition et maladie d'Alzheimer : approche clinique observationnelle

La neuroépidémiologie a montré de manière répétée une association entre hypovitaminose D et troubles cognitifs (Annweiler *et al.*, 2009). Il existe un lien linéaire positif entre la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D (25OHD) et la performance cognitive globale chez la personne âgée (Oudshoorn *et al.*, 2008; Balion *et al.*, 2012; Etgen *et al.*, 2012). Plus le taux de vitamine D est élevé, meilleure est la fonction cognitive globale (Oudshoorn *et al.*, 2008). Une méta-analyse rapporte ainsi un risque multiplié par 2,4 de présenter un trouble cognitif en cas d'hypovitaminose D par rapport aux personnes ayant un statut vitaminique D adéquat (Etgen *et al.*, 2012), y compris après ajustement sur les facteurs potentiels de confusion (Annweiler *et al.*, 2010b). La prise en compte de ces facteurs, notamment les concentrations sériques de parathormone et de calcium (Annweiler *et al.*, 2010c), est nécessaire afin d'éviter un biais de confusion et de conclure à tort à l'existence de l'association. Il apparaît en outre que l'hypovitaminose D n'est pas la conséquence des troubles cognitifs, mais au contraire qu'elle précipite l'apparition du déclin cognitif puisque cette même méta-analyse a rapporté que l'hypovitaminose D précédait la survenue incidente des troubles cognitifs dans les études longitudinales (Etgen *et al.*, 2012). Afin de préciser la nature de cette relation, d'autres travaux ont montré que les fonctions cognitives spécifiques altérées en cas d'hypovitaminose D étaient la mémoire épisodique (dans une faible mesure), et surtout les fonctions exécutives, en particulier la vitesse de traitement, la flexibilité mentale et la mise à jour en mémoire de travail (Annweiler *et al.*, 2013b). Ces processus cognitifs sont nécessaires à la réalisation de programmes cognitifs en temps réel.

Les fonctionnements mnésique et exécutif sont précisément ceux altérés en cas de MA. Ainsi, de façon cohérente, il a été rapporté que les patients Alzheimer présentaient des taux sériques de 25OHD plus bas que les témoins sans MA (Annweiler *et al.*, 2013c), avec une association dont la magnitude peut être considérée comme « cliniquement pertinente ». Cette association existe non seulement aux stades sévères de la maladie (Annweiler *et al.*, 2011b), mais aussi dès les stades prodromaux (également appelés *Mild Cognitive Impairment*) (Annweiler *et al.*, 2012a) correspondant à un trouble neurocognitif mineur isolé sans retentissement sur l'autonomie. Cela souligne le fait que l'hypovitaminose D accompagne l'apparition

des premiers symptômes objectifs de la MA, et pourrait donc contribuer à l'initiation de la démence. Depuis, d'autres travaux ont confirmé l'existence d'un lien entre vitamine D et MA. En particulier, il a été rapporté que les patients Alzheimer avaient des taux augmentés de *vitamin D-binding protein* (Moon *et al.*, 2013), mais aussi des niveaux plus bas de 25OHD dans le liquide céphalo-rachidien (Johansson *et al.*, 2013). Enfin, les analyses prospectives ont permis de mieux comprendre le sens de cette association en montrant que l'hypovitaminose D précède la survenue des démences (Annweiler *et al.*, 2011c).

La littérature biomédicale récente suggère même que les VDRs pourraient conférer un risque génétique de MA. Certains variants humains normaux seraient moins sensibles à la vitamine D et plus à risque d'avoir un déclin cognitif. À titre d'exemple, les patients Alzheimer ont des niveaux diminués d'ARN messager codant pour les VDRs (Sutherland *et al.*, 1992). Une association significative a également été rapportée entre le polymorphisme *APA1* du gène VDR et la survenue de MA, le génotype *Aa* multipliant par 2,3 le risque de MA par rapport au génotype *AA* (Gezen-Ak *et al.*, 2007).

Apports de vitamine D, cognition et maladie d'Alzheimer : approche clinique interventionnelle

L'hypovitaminose D étant associée au déclin cognitif et à un risque accru de démence chez la personne âgée, il apparaît judicieux de maintenir des taux de vitamine D élevés. Ainsi, les apports alimentaires élevés de vitamine D sont associés à un meilleur fonctionnement cognitif dans cette population (Annweiler *et al.*, 2010d). Consommer plus de 800 UI de vitamine D par jour permet de diviser le risque de MA par 5 sur 7 ans (Annweiler *et al.*, 2012b). Cet effet est confirmé par les essais interventionnels de type avant-après ou comparatifs non randomisés qui rapportent une amélioration de la performance cognitive à la suite de la supplémentation vitaminique D, et ce en population âgée générale (Przybelski *et al.*, 2008; Annweiler *et al.*, 2012c) mais aussi chez les patients présentant déjà des symptômes de MA (Stein *et al.*, 2011; Annweiler *et al.*, 2012c). Le bénéfice cognitif apparaît dès 4 semaines de supplémentation (Przybelski *et al.*, 2008), et concerne particulièrement les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information (Annweiler *et al.*, 2013b). Des doses supra-physiologiques ne semblent pas nécessaires pour obtenir un effet cognitif (Stein *et al.*, 2011), et les schémas de supplémentation consensuels, dont l'objectif est de faire remonter la concentration de vitamine D au-dessus de 20–30 ng/mL (50–75 nmol/L),

paraissent suffisants (Annweiler & Beauchet, 2013). Néanmoins, même si la cognition évolue favorablement chez les participants recevant une supplémentation vitaminique D (approche « avant-après »), la comparaison des scores cognitifs post-intervention entre les groupes Intervention et Contrôle (approche « comparative ») ne montre pas de supériorité de la supplémentation sur le bras comparatif (Annweiler *et al.*, 2013b). Il faut tout de même mentionner que la plupart des essais, et *a fortiori* les essais non conclusifs, ont jusqu'à présent inclus des participants avec des concentrations sériques de vitamine D relativement élevées, probablement supérieures aux besoins cérébraux en vitamine D (s'ils existent), ce qui a pu masquer l'effet cognitif de la supplémentation vitaminique D (Dean *et al.*, 2011). Qui plus est, les bras comparatifs de plusieurs études continuaient à recevoir des suppléments vitaminiques D, soit dans le cadre de l'étude (Stein *et al.*, 2011), soit dans le cadre des soins courants (Przybelski *et al.*, 2008). Ainsi, il sera important de conduire à l'avenir des essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo testant l'efficacité de la supplémentation en vitamine D pour prévenir le déclin cognitif chez des patients Alzheimer, ou la survenue d'Alzheimer en population saine (Annweiler & Beauchet, 2013d).

Quoiqu'il en soit, alors que la plupart des personnes âgées présentent une hypovitaminose D, toutes ne développent pas une MA. Il est donc improbable que l'hypovitaminose D puisse expliquer à elle seule la survenue de MA, et que la supplémentation vitaminique D seule soit suffisante pour prévenir cette maladie. Une solution pourrait être de combiner les suppléments de vitamine D avec une autre molécule, dont les effets protecteurs seraient complémentaires de ceux de la vitamine D, afin de constituer un médicament neuroprotecteur multi-cibles (Cavalli *et al.*, 2008; Annweiler & Beauchet, 2012). En l'occurrence, il apparaît que la vitamine D renforce l'efficacité de la mémantine, un traitement anti-démence spécifique, avec un gain de 4 points au *Mini-Mental State Examination* (MMSE) après 6 mois de traitement chez des patients Alzheimer au stade de démence (Annweiler *et al.*, 2012d). Une expérimentation *in vitro* a confirmé que les axones corticaux dégénéraient moins, après une exposition au peptide A β ou au glutamate, dans un milieu de culture enrichi en mémantine + vitamine D par rapport à un milieu contrôle et à des milieux enrichis en mémantine seulement ou en vitamine D seulement (Annweiler *et al.*, 2014), avec un index de fragmentation qui restait quasi inchangé. Cette découverte a été expliquée par une potentialisation des propriétés neuroprotectrices de chaque molécule (Annweiler & Beauchet, 2012), générant un effet global plus important que la somme des effets de chaque

molécule (Annweiler *et al.*, 2014). Des essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo, comme l'essai AD-IDEA actuellement en cours de recrutement, sont attendus pour confirmer ces résultats et leurs bénéfices cliniques (Annweiler *et al.*, 2011d).

Conclusions

En conclusion, la correction de l'hypovitaminose D chez la personne âgée est justifiée du point de vue cérébral et cognitif par de nombreuses études transversales et longitudinales rapportant une association entre diminution des concentrations de vitamine D et altération cognitive. Les études observationnelles ont montré une association entre insuffisance des apports alimentaires en vitamine D et troubles cognitifs, notamment un risque accru de MA. Bien qu'aucun essai clinique randomisé contrôlé contre placebo n'ait encore testé les effets d'une supplémentation en vitamine D sur le déclin cognitif de sujet ayant une MA, ou l'efficacité cognitive des suppléments de vitamine D pour prévenir la survenue de MA, plusieurs études non randomisées ont rapporté que les adultes âgés supplémentés en vitamine D amélioreraient leur performance cognitive. Un espoir solide repose sur le développement de médicaments multi-cibles à base de vitamine D. Si l'hypovitaminose D explique en partie les processus pathologiques de la MA, la vitamine D pourrait améliorer l'efficacité des médicaments anti-démence standard ou expliquer au moins en partie la résistance à ces traitements. De telles considérations devraient encourager le clinicien à corriger l'hypovitaminose D des patients âgés avant d'instaurer un médicament anti-démence, ou à utiliser la vitamine D en complément de ces traitements.

Conflits d'intérêt L'invention consistant à combiner la mémantine avec la vitamine D pour prévenir la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées a été protégée par l'Université d'Angers et le Centre Hospitalier Universitaire d'Angers (brevets EP 2363119-A1, CN 201180010455, EP 2542231-A1).

L'auteur ne rapporte aucun conflit d'intérêt avec cet article.

L'auteur n'a pas d'intérêt financier dans cet article.

Références

- Aisen P.S., Pre-dementia Alzheimer's trials: overview. *J Nutr Health Aging*, 2010, 14, 294.
- Ankarcrona M., Dypbukt J.M., Bonfoco E., Zhivotovsky B., Orrenius S., Lipton S.A., Nicotera P., Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron*, 1995, 15, 961–973.

- Annweiler C., Beauchet O., Vitamin D-mentia: randomized clinical trials should be the next step. *Neuroepidemiology*, 2011, 37, 249–258.
- Annweiler C., Beauchet O., Possibility of a new anti-alzheimer's disease pharmaceutical composition combining memantine and vitamin D. *Drugs Aging*, 2012, 29, 81–91.
- Annweiler C., Beauchet O., Vitamin D and cognition: recommendations for future trials. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61, 1049–1050.
- Annweiler C., Allali G., Allain P., Bridenbaugh S., Schott A.M., Kressig R.W., Beauchet O., Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *Eur J Neurol*, 2009, 16, 1083–1089.
- Annweiler C., Schott A.M., Berrut G., Chauviré V., Le Gall D., Inzitari M., Beauchet O., Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology*, 2010a, 62, 139–150.
- Annweiler C., Schott A.M., Allali G., Bridenbaugh S.A., Kressig R.W., Allain P., Herrmann F.R., Beauchet O., Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology* 2010b, 74, 27–32.
- Annweiler C., Le Gall D., Fantino B., Beauchet O., Tucker K.L., Buell J.S., 25-hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 2010c, 75, 95.
- Annweiler C., Schott A.M., Rolland Y., Blain H., Herrmann F.R., Beauchet O., Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population-based study. *Neurology* 2010d, 75, 1810–1816.
- Annweiler C., Souberbielle J.C., Schott A.M., de Decker L., Berrut G., Beauchet O., Vitamin D in the elderly: 5 points to remember. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2011a, 9, 259–267.
- Annweiler C., Fantino B., Le Gall D., Schott A.M., Berrut G., Beauchet O., Severe vitamin D deficiency is associated with advanced-stage dementia in geriatric inpatients. *J Am Geriatr Soc*, 2011b, 59, 169–171.
- Annweiler C., Rolland Y., Schott A.M., Blain H., Vellas B., Beauchet O., Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: a 7-year longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011c, 32, 273–278.
- Annweiler C., Fantino B., Parot E., Thiéry S., Gautier J., Beauchet O., Alzheimer's Disease – Input of vitamin D with memantine Assay: A double-blind randomized placebo-controlled trial (AD-IDEA Trial). *Trials*, 2011d, 12, 230.
- Annweiler C., Fantino B., Schott A.M., Krolak-Salmon P., Allali G., Beauchet O., Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: cross-sectional association. *Eur J Neurol*, 2012a, 19, 1023–1029.
- Annweiler C., Rolland Y., Schott A.M., Blain H., Vellas B., Herrmann F.R., Beauchet O., Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012b, 67, 1205–1211.
- Annweiler C., Fantino B., Gautier J., Beaudenon M., Thiéry S., Beauchet O., Cognitive effects of vitamin D supplementation in older outpatients visiting a memory clinic: a pre-post study. *J Am Geriatr Soc*, 2012c, 60, 793–795.
- Annweiler C., Herrmann F.R., Fantino B., Brugg B., Beauchet O., Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: a pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol*, 2012d, 25, 121–127.
- Annweiler C., Montero-Odasso M., Hachinski V., Seshadri S., Bartha R., Beauchet O., Vitamin D concentration and lateral cerebral ventricle volume in older adults. *Mol Nutr Food Res*, 2013a, 57, 267–276.
- Annweiler C., Montero-Odasso M., Llewellyn D.J., Richard-Devantoy S., Duque G., Beauchet O., Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis*, 2013b, 37, 147–171.
- Annweiler C., Llewellyn D.J., Beauchet O., Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 2013c, 33, 659–674.
- Annweiler C., Brugg B., Peyrin J.M., Bartha R., Beauchet O., Combination of memantine and vitamin D prevents axon degeneration induced by amyloid-beta and glutamate. *Neurobiol Aging*, 2014, 35, 331–335.
- Balion C., Griffith L.E., Striffler L., Henderson M., Patterson C., Heckman G., Llewellyn D.J., Raina P., Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2012, 79, 1397–1405.
- Brewer L.D., Thibault V., Chen K.C., Langub M.C., Landfield P.W., Porter N.M., Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci*, 2001, 21, 98–108.
- Brown J., Bianco J.I., McGrath J.J., Eyles D.W., 1,25-Dihydroxyvitamin D-3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett*, 2003, 343, 139–143.
- Burns J.M., Johnson D.K., Watts A., Swerdlow R.H., Brooks W.M., Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. *Arch Neurol*, 2010, 67, 428–433.
- Camicioli R.M., Kaye, J.A., Brummel-Smith K., Recognition of neurologic diseases in geriatric inpatients. *Acta Neurol Scand*, 1998, 97, 265–270.
- Cavalli A., Bolognesi M.L., Minarini A., Rosini M., Tumiatti V., Recanatini M., Melchiorre C., Multi-target-directed ligands to combat neurodegenerative diseases. *J Med Chem*, 2008, 51, 347–372.
- Dean A.J., Bellgrove M.A., Hall T., Phan W.M., Eyles D.W., Kvaskoff D., McGrath J.J., Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults—a randomised controlled trial. *PLoS One*, 2011, 6, e25966.
- Dubois B., Update on Alzheimer's diseases. *Ann Pharm Fr*, 2009, 67, 116–126.

- Etgen T., Sander D., Bickel H., Sander K., Forstl H., Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 33, 297–305.
- Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., Berger F., Wion D., New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13, 100–105.
- Gezen-Ak D., Dursun E., Ertan T., Hanağasi H., Gürvit H., Emre M., Eker E., Oztürk M., Engin F., Yilmazer S., Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med*, 2007, 212, 275–282.
- Holick M.F., Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007, 357, 266–281.
- Ibi M., Sawada H., Nakanishi M., Kume T., Katsuki H., Kaneko S., Shimohama S., Akaike A., Protective effects of 1 alpha,25-(OH)(2)D(3) against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic culture. *Neuropharmacology*, 2001, 40, 761–771.
- Ito S., Ohtsuki S., Nezu Y., Koitabashi Y., Murata S., Terasaki T., 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ enhances cerebral clearance of human amyloid- β peptide(1–40) from mouse brain across the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS*, 2011, 8, 20.
- Johansson P., Almqvist E.G., Johansson J.O., Mattsson N., Andreasson U., Hansson O., Wallin A., Blennow K., Zetterberg H., Svensson J., Cerebrospinal fluid (CSF) 25-hydroxyvitamin D concentration and CSF acetylcholinesterase activity are reduced in patients with Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2013, 8, e81989.
- Kalueff A.V., Tuohimaa P., Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007, 10, 12–19.
- Masoumi A., Goldenson B., Ghirmai S., Avagyan H., Zaghi J., Abel K., Zheng X., Espinosa-Jeffrey A., Mahanian M., Liu P.T., Hewison M., Mizwickie M., Cashman J., Fiala M., 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis*, 2009, 17, 703–717.
- Moon M., Song H., Hong H.J., Nam D.W., Cha M.Y., Oh M.S., Yu J., Ryu H., Mook-Jung I., Vitamin D-binding protein interacts with Abeta and suppresses Abeta-mediated pathology. *Cell Death Differ*, 2013, 20, 630–638.
- Oudshoorn C., Mattace-Raso F.U., van der Velde N., Colin E.M., van der Cammen T.J., Higher serum vitamin D₃ levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 25, 539–543.
- Perl D.P., Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*, 2010, 77, 32–42.
- Przybelski R., Agrawal S., Krueger D., Engelke J.A., Walbrun F., Binkley N., Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporos Int*, 2008, 19, 1621–1628.
- Riaz S., Malcangio M., Miller M., Tomlinson D.R., A vitamin D₃ derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia*, 1999, 42, 1308–1313.
- Stein M.S., Scherer S.C., Ladd K.S., Harrison L.C., A randomized controlled trial of high-dose vitamin D₂ followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26, 477–484.
- Sokolow S., Luu S.H., Vinters H.V., Miller C.A., Gylys K.H. Glutamatergic (VGLUT1) synapses are not lost in Alzheimer's disease cerebral cortex, but preferentially accumulate amyloid-beta and p-tau pathology. *Alzheimers Dement*, 2010, 6, S243.
- Sonnenberg J., Luine V.N., Krey L.C., Christakos S., 1,25-dihydroxyvitamin D₃ treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology*, 1986, 118, 1433–1439.
- Sutherland M.K., Somerville M.J., Yoong L.K., Bergeron C., Haussler M.R., McLachlan D.R., Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Brain Res Mol Brain Res*, 1992, 13, 239–250.
- Walton H.S., Dodd P.R., Glutamate-glutamine cycling in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*, 2007, 50, 1052–1066.
- Wang Y., Chiang Y.H., Su T.P., Hayashi T., Morales M., Hoffer B.J., Lin S.Z., Vitamin D₃ attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. *Neuropharmacology*, 39, 2000, 873–880.
- Yu J., Gattoni-Celli M., Zhu H., Bhat N.R., Sambamurti K., Gattoni-Celli S., Kindy M.S., Vitamin D₃-Enriched Diet Correlates with a Decrease of Amyloid Plaques in the Brain of AbetaPP Transgenic Mice. *J Alzheimers Dis*, 2011, 25, 295–307.