



**HAL**  
open science

## Les polyphénols du raisin dans la prévention de la maladie d'Alzheimer, revue de la littérature

Servane de Boutiny

► **To cite this version:**

Servane de Boutiny. Les polyphénols du raisin dans la prévention de la maladie d'Alzheimer, revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03023910

**HAL Id: dumas-03023910**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03023910v1>**

Submitted on 25 Nov 2020

**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.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Les polyphénols du raisin dans la prévention de la maladie d'Alzheimer,  
revue de la littérature.**

# **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 4 Novembre 2020**

**Par Madame Servane DE BOUTINY**

**Née le 2 juin 1991 à Hyères (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur ROSSI Pascal**

**Président**

**Monsieur le Professeur Associé ADNOT Sébastien**

**Assesseur**

**Monsieur le MCU-MG CASANOVA Ludovic**

**Directeur**

**Madame le Docteur JANCZEWSKI Aurélie**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur SEREE Eric**

**Assesseur**



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Les polyphénols du raisin dans la prévention de la maladie d'Alzheimer,  
revue de la littérature.**

# **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 4 Novembre 2020**

**Par Madame Servane DE BOUTINY**

**Née le 2 juin 1991 à Hyères (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

**D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur ROSSI Pascal**

**Président**

**Monsieur le Professeur Associé ADNOT Sébastien**

**Assesseur**

**Monsieur le MCU-MG CASANOVA Ludovic**

**Directeur**

**Madame le Docteur JANCZEWSKI Aurélie**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur SEREE Eric**

**Assesseur**







## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	<b>1 - Pr. Georges LEONETTI</b>
<b>Vice-Doyen aux affaires générales</b>	<b>2 - Pr. Patrick DESSI</b>
<b>Vice-Doyen aux professions paramédicales Conseiller</b>	<b>3 - Pr. Philippe BERBIS</b>
	<b>4 - Pr. Patrick VILLANI</b>

### Assesseurs :

<b>aux études à la recherche</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Kathia CHAUMOITRE</b>
<b>à l'unité mixte de formation continue en santé pour le secteur NORD</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Jean-Louis MEGE</b>
<b>Groupements Hospitaliers de territoire aux masters</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Justin MICHEL</b>
	<b>:</b>	<b>Pr. Stéphane BERDAH</b>
	<b>:</b>	<b>Pr. Jean-Noël ARGENSON</b>
	<b>:</b>	<b>Pr. Pascal ADALIAN</b>

### Chargés de mission :

<b>sciences humaines et sociales</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Pierre LE COZ</b>
<b>relations internationales</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Stéphane RANQUE</b>
<b>DU/DIU</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Véronique VITTON</b>
<b>DPC, disciplines médicales &amp; biologiques</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Frédéric CASTINETTI</b>
<b>DPC, disciplines chirurgicales</b>	<b>:</b>	<b>Dr. Thomas GRAILLON</b>

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	----------	------------------------------

### Chargés de mission

<b>PACES – Post-PACES</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Régis GUIEU</b>
<b>DFGSM</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Anne-Laure PELISSIER</b>
<b>DFASM</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Marie-Aleth RICHARD</b>
<b>DFASM</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Marc BARTHET</b>
<b>Préparation aux ECN</b>	<b>:</b>	<b>Dr Aurélie DAUMAS</b>
<b>DES spécialités</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Pierre-Edouard FOURNIER</b>
<b>DES stages hospitaliers</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Benjamin BLONDEL</b>
<b>DES MG</b>	<b>:</b>	<b>Pr. Christophe BARTOLI</b>
<b>Démographie médicale</b>	<b>:</b>	<b>Dr. Noémie RESSEGUIER</b>
<b>Etudiant</b>	<b>:</b>	<b>Elise DOMINJON</b>

### **ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE**

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

**1er cycle** : **Madame Estelle**  
**2ème cycle** : **BOISSIER Madame**  
**Cécile NINA**

### **ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION**

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

**Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle** : **Madame Béatrice CAORS**  
**Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle** : **Madame Joannie HENRY**  
**Mutualisation des enseignements** : **Madame Géraldine DEPRES**

### **ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES**

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

**Chargée de mission** : **Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES**  
**Chargé de mission** : **Monsieur Christophe ROMAN**

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHIERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCES Yves
	ASSADOURIAN Robert		FRANCOIS Georges
	AUFFRAY Jean-Pierre		FUENTES Pierre
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GABRIEL Bernard
	AZORIN Jean-Michel		GALINIER Louis
	BAILLE Yves		GALLAIS Hervé
	BARDOT Jacques		GAMERRE Marc
	BARDOT André		GARCIN Michel
	BERARD Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BERGOIN Maurice		GAUTHIER André
	BERLAND Yvon		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUBE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARPIN Denis		LOUCHET Edmond
	CHARREL Michel		LOUIS René
	CHAUVEL Patrick		LUCIANI Jean-Marie
	CHOUX Maurice		MAGALON Guy
	CIANFARANI François		MAGNAN Jacques
	CLAVERIE Jean-Michel		MALLAN- MANCINI Josette
	CLEMENT Robert		MALMEJAC Claude
	COMBALBERT André		MARANINCHI Dominique
	CONTE-DEVOLX Bernard		MARTIN Claude
	CORRIOL Jacques		MATTEI Jean-François
	COULANGE Christian		MERCIER Claude
	DALMAS Henri		METGE Paul
	DE MICO Philippe		MICHOTEY Georges
	DESSEIN Alain		MILLET Yves
	DELARQUE Alain		MIRANDA François
	DEVIN Robert		MONFORT Gérard
	DEVRED Philippe		MONGES André
	DJIANE Pierre		MONGIN Maurice
	DONNET Vincent		MONTIES Jean-Raoul
	DUCASSOU Jacques		NAZARIAN Serge
	DUFOUR Michel		NICOLI René
	DUMON Henri		
	ENJALBERT Alain		

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

**EMERITAT****2008**

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

**2009**

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

**2010**

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

**2011**

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

**2012**

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

**2013**

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFUO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

**2014**

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUY'S Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François Détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANÇON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERDAH Stéphane	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MACE Loïc
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
		OVAERT-REGGIO Caroline

PAGANELLI Franck  
PANUEL Michel  
PAPAZIAN Laurent  
PAROLA Philippe

*PARRATTE Sébastien Disponibilité*

PELISSIER-ALICOT Anne-Laure  
PELLETIER Jean  
PERRIN Jeanne  
PETIT Philippe  
PHAM Thao

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique

PIQUET Philippe

PIRRO Nicolas

POINSO François

RACCAH Denis

RANQUE Stéphane

RAOULT Didier

REGIS Jean

REYNAUD/GAUBERT Martine

REYNAUD Rachel

RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth

ROCHE Pierre-Hugues

ROCH Antoine  
ROCHWERGER Richard  
ROLL Patrice  
ROSSI Dominique

ROSSI Pascal

ROUDIER Jean

SALAS Sébastien

*SAMBUC Roland Surnombre*

SARLES Jacques

SARLES/PHILIP Nicole

SARLON-BARTOLI Gabrielle

SCAVARDA Didier

SCHLEINITZ Nicolas

SEBAG Frédéric

SEITZ Jean-François

SIELEZNEFF Igor

SIMON Nicolas

STEIN Andréas

TAIEB David

THIRION Xavier

THOMAS Pascal

THUNY Franck

TREBUCHON-DA FONSECA Agnès

TRIGLIA Jean-Michel

TROPIANO Patrick

TSIMARATOS Michel

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

VIEHWEGER Heide Elke

VIVIER Eric

XERRI Luc

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE**

GENTILE Gaëtan

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT Sébastien  
FILIPPI Simon

### **PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)**

LOUIS-BORRIONE Claude



## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

AHERFI Sarah	DEVILLIER Raynier	LOOSVELD Marie
ANGELAKIS Emmanouïl ( <i>disponibilité</i> )	DUBOURG Grégory	MAAROUF Adil
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	DUCONSEIL Pauline	MACAGNO Nicolas
BARTHELEMY Pierre	DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André
BEGE Thierry	ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna
BELIARD Sophie	FABRE Alexandre	NGUYEN PHONG Karine
BENYAMINE Audrey	FAURE Alice	NINOVE Laetitia
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	FOLETTI Jean-Marc	NOUGAIREDE Antoine
BERTRAND Baptiste	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BEYER-BERJOT Laura	FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile
BIRNBAUM David	FROMNOT Julien	PESENTI Sébastien
BONINI Francesca	GASTALDI Marguerite	RADULESCO Thomas
BOUCRAUT Joseph	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BOULAMERY Audrey	GIUSIANO Bernard	ROBERT Philippe
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROMANET Pauline
BOUSSEN Salah Michel	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BUFFAT Christophe	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
CAMILLERI Serge	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
CARRON Romain	GUERIN Carole	<i>SECQ Véronique (disponibilité)</i>
CASSAGNE Carole	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
CERMOLACCE Michel	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
CHAUDET Hervé	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
CHRETIEN Anne-Sophie	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
COZE Carole	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CUNY Thomas	KASPI-PEZZOLI Elise	TOMASINI Pascale
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	L'OLLIVIER Coralie	TOSELLO Barthélémy
DALES Jean-Philippe	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
DAUMAS Aurélie	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
DEGEORGES/VITTE Joëlle	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	VELY Frédéric
DELLIAUX Stéphane	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DESPLAT/JEGO Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIostatISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
*DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre*  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH) *Surnombre*  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,  
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019*  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)  
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Héliène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;  
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**IMMUNOLOGIE 4703****HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603****MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)  
 ELDIN Carole (MCU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301****MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303****MEDECINE D'URGENCE 4805**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

**NEPHROLOGIE 5203**

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) (nomination au 01/10/2019)

BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NUTRITION 4404****NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**NEUROLOGIE 4901****ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDEPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)  
 GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)  
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  
 MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 OVAERT Caroline (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANÇON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101****RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 GREILLIER Laurent (PU PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001****UROLOGIE 5204**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

## **REMERCIEMENTS**

A Monsieur le Professeur ROSSI Pascal pour accepter de présider mon jury de thèse, merci de cet honneur. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur associé ADNOT Sébastien, de m'avoir éveillée à la médecine générale pendant mon premier semestre, merci d'être présent ce jour; ce qui permet de "terminer la boucle". Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur CASANOVA Ludovic, de m'avoir supportée pendant ce parcours de thèse, merci pour tes conseils avisés et ton discours rassurant qui m'ont été d'une aide plus que précieuse.

A Madame le Docteur JANCZEWSKI Aurélie, d'avoir été ma tutrice pendant cet internat, merci pour votre présence aujourd'hui et pour vos recommandations quant à mon avenir professionnel. Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur SERREE Eric, pour votre enthousiasme et vos suggestions qui m'ont permis d'avancer dans la rédaction de ce travail.

A la faculté de médecine de Poitiers, où j'ai exécuté mon externat; dont j'ai un excellent souvenir de son enseignement. A mes maîtres de stage et collègues hospitaliers, merci pour votre enseignement bienveillant.

A mes parents, pour m'avoir suggéré de faire les études de médecine, pour leur soutien durant tout mon parcours même à distance. A mon papa pour ses conseils plus qu'avisés et réfléchis dans l'élaboration de cette thèse. Je vois en lui un modèle.

A mon frère Jean, pour son dévouement envers sa famille. Je suis heureuse de t'avoir pour aîné.

A mes amis internes de Poitiers et de Marseille, Momo, Bertille, Arnaud, Inès, Marion, Manon, Fouzaia; merci pour votre amitié et ces soirées mémorables! A mes amis de la team Corse, de Lacordaire et les autres, Clotilde, Astrid, Antoine, Marie, Virginie, François pour ton aide précieuse en informatique et ton écoute...

A ma tante Catherine, docteur en médecine nucléaire qui est pour moi un guide et une oreille attentive, toujours à l'écoute de mes interrogations.

## **RESUME :**

**Introduction:** La Maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie fréquente du système nerveux central. En 2016 les inhibiteurs de la cholinestérase ont été déremboursés par la Haute Autorité de Santé et aucune molécule n'est disponible dans le traitement de la MA. Ce constat renforce l'importance de la prévention primaire. Ainsi certains facteurs de risque comme l'alimentation ou le mode de vie ont été identifiés dans la littérature. Cette étude s'intéresse au rôle des polyphénols du raisin dans la prévention de la MA. L'objectif principal de ce travail était de rassembler les études regroupant les polyphénols du raisin et la MA.

**Matériel et méthode :** Une revue non systématique de la littérature a été réalisée. Seules les études sur l'Homme explorant et évaluant au moins un type de polyphénol du raisin sur au moins un facteur de la pathologie de la MA ont été incluses. Elles ont été évaluées selon les critères de qualité des grilles Consort, Strobe ou Prisma. Il a été décidé de retenir les critères de jugement retrouvés dans au moins trois études différentes (sauf pour l'Imagerie par Résonance Magnétique).

**Résultats:** Vingt-deux études ont été incluses. Pour le critère de jugement scores cognitifs, 4 études sur 13 ont retrouvé une association significative entre polyphénols et score cognitifs; dont le résultat de rigueur méthodologique est moyen (aux alentours de 57%). Aucun résultat significatif n'a été retrouvé pour le critère IRM. Pour les marqueurs biologiques, 2 études sur 4 ont retrouvé un lien significatif entre polyphénols du raisin et le dosage protéine Tau. Enfin, pour les deux études qui ont retrouvé une association significative avec le dosage des marqueurs A $\beta$ 40-A $\beta$ 42, les scores de qualité oscillaient entre 31 % et 92%.

**Conclusion :** De rares liens significatifs entre les polyphénols du raisin dans la prévention de la MA sont retrouvés dans la littérature, avec des scores de rigueur méthodologique assez faibles.

## **ABSTRACT :**

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is a common disease of the nervous central system. In 2016 cholinesterase inhibitors were delisted by the French National Authority for Health and no molecule is available for the treatment of AD. This reinforces the importance of primary prevention. Thus, certain risk factors such as diet and lifestyle have been identified in the literature. This study focuses on the role of grape polyphenols in the prevention of AD. The main objective point of this work was to bring together the studies grouping grape polyphenols and AD.

**Material and method:** A non-systematic review of the literature was carried out. Only human studies exploring and evaluating at least one type of grape polyphenol on at least one factor in the pathology of AD were included. They were evaluated according to the quality criteria of the Consort, Strobe or Prisma grids. It was decided to use the evaluation criteria found in at least three different studies (except for MRI).

**Results:** Twenty-two studies were included. For the cognitive score criterion, 4 studies out of 13 found a significant association between polyphenols and cognitive scores; the result of methodological rigour is average (around 57%). No significant result was founded for the MRI criterion. For biological markers, 2 studies out of 4 found a significant association between grape polyphenols and the Tau protein assay. Finally, for the two studies that found a significant association with the dosage of the markers A $\beta$ 42-A $\beta$ 42, the quality scores ranged between 31% and 92%.

**Conclusion:** Rare significant links between grape polyphenols in the prevention of AD are founded in the literature, with rather low scores of methodological rigor.



## Introduction :

La Maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie dégénérative du cerveau qui se manifeste par des troubles cognitifs et du comportement. C'est la première cause de démence en France (1); elle touche 23% de la population après 80 ans. Le diagnostic de certitude de la MA ne se fait que post-mortem; et repose sur la présence de plaques amyloïdes et de dégénérescence neurofibrillaire en anatomopathologie.

En pratique le diagnostic repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques : les résultats d'évaluation neuropsychologiques, atrophie hippocampique sur les imageries cérébrale, dosage des biomarqueurs dans le Liquide Céphalo-Rachidien (2). La protéine  $\beta$ -amyloïde (issue du peptide A $\beta$ ) constitue la membrane des neurones. Au cours de son élimination, en l'absence de MA, ce peptide est clivé par la voie principale en 40 acides aminés (A $\beta$ 1-40), ce qui rend cette protéine soluble. Mais au cours de la MA, le peptide A $\beta$  est désuni par des voies secondaires; la nouvelle protéine  $\beta$ -amyloïde constituée de 42 acides aminés (A $\beta$ 1-42) n'est pas soluble et forme des amas : les plaques séniles ou amyloïdes.

La protéine Tau est une molécule de soutien qui participe à l'architecture des microtubules des neurones. Dans la MA, une hyperphosphorylation la rend non fonctionnelle et provoque la formation de Dégénérescence Neurofibrillaire (DNF). La protéine Tau et les peptides A $\beta$ 1-40 A $\beta$ 1-42 sont libérés dans l'espace extracellulaire du parenchyme cérébral, dans le Liquide Céphalo-Rachidien; on peut alors les doser facilement en réalisant une ponction lombaire.

Aujourd'hui les seuls traitements ayant démontré un bénéfice clinique (3) se limitent aux anti-cholinestérasiques (Donézépil, Rivastagmine et Galantamine) et à la Mémantine (antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-Aspartate du glutamate). Cependant, leur intérêt n'est démontré que sur certains symptômes, la capacité de réduire la progression de la maladie n'étant pas établie. Ce bénéfice jugé insuffisant a conduit au déremboursement de ces traitements. Ce constat renforce l'importance de la prévention primaire pour lutter contre cette pathologie. Certains facteurs de risque comme l'alimentation ou le mode de vie (4) ont été identifiés dans la littérature. Cette étude s'intéresse au rôle des polyphénols du raisin dans l'incidence de la MA; en effet les polyphénols présents dans l'alimentation auraient un rôle potentiel dans le développement ou le ralentissement de certaines maladies comme la MA (5)(6).

Les polyphénols sont des métabolites secondaires retrouvés dans les végétaux (curcuma, thé, café...(7)(8)) et surtout dans les fruits. Ils participent à leur couleur (pigmentation), goût, astringence (9); et ont un rôle dans des fonctions de protection contre les agressions extérieures : parasite, UV, bactéries, champignons(10)... Ces molécules sont composées d'un ou plusieurs cycles benzénique portant une ou des fonctions hydroxyles. La propriété chimique principale est sa fonction anti-oxydative grâce à son groupement OH.

On retrouve deux catégories:

- les flavonoïdes (11) qui regroupent entre autres les flavonols (pigments jaunes du raisin), flavan-3-ols (catéchines), flavanones, flavones, isoflavones et anthocyanidines (pigments rouges du raisin)

- et les non flavonoïdes : les acides phénoliques (acide gallique=> tanins, vanillique, caféique), stilbènes (resvératrol qui se trouve au niveau de la peau du raisin) et lignanes.

De nombreux travaux ont démontré le rôle des polyphénols dans les maladies cardio-vasculaires (12); et plusieurs études sur les animaux en particulier le rat, ont mis en évidence une amélioration des phénomènes neuro-dégénératifs de la MA (13)(14).

Notre intérêt s'est porté sur le raisin et ses dérivés, bien connus pour leur richesse en polyphénols, notamment en resvératrol qui a été accompagné d'une théorie extrêmement controversée : le "french paradox". Dans ce contexte, existe-t-il un lien entre polyphénols du raisin et la MA chez l'Homme?

Les professionnels de santé de premiers recours sont régulièrement questionnés sur les règles d'hygiène de vie à adopter pour diminuer le risque de MA. Plusieurs études ont été faite sur les polyphénols mais leur hétérogénéité rendait difficile l'émission d'une synthèse pour la pratique.

Ainsi l'objectif principal de ce travail était de rassembler dans une revue non systématique de la littérature les études regroupant les polyphénols du raisin et la MA.

## **METHODE :**

### **Type d'étude**

Une revue non systématique de la littérature a été réalisée. Le schéma de l'étude a suivi au plus près les critères PRISMA.

### **Sources des données**

Les bases de données interrogées étaient Medline, Web of science et Cochrane. Concernant la base MedLine, l'équation de recherche était : "Brain Diseases"[Mesh] AND ("GrapeSeedExtract"[Mesh] OR "Polyphenols"[Mesh] OR ("polyphenols"[MeSHTerms] OR "polyphenols"[All Fields])). Les articles obtenus grâce aux références bibliographiques ont été rajoutés. La littérature grise a été explorée à partir de sites internet : le *National Guideline Clearinghouse* (<https://www.ahrq.gov/gam/index.html>), le *Guideline International Network* (<https://g-i-n.net/library/international-guidelines-library>) et l'*Open grey* (<http://www.opengrey.eu>).

### **Critères d'inclusion et d'exclusion**

Seuls les articles de revues à comité de lecture et indexées ont été inclus, tandis que les articles de fond, les critiques, le matériel rédactionnel, les résumés de réunions, les lettres, les publications rétractées et les chapitres de livres et résumés ont été exclus. Les études devaient évaluer au moins un type de polyphénol du raisin (flavonoïdes/flavonols/flavanols, Resvératrol/stilbène; et anthocyane..) et sur le développement d'au moins un facteur de la pathologie de la MA. Le but de l'étude étant de fournir des éléments de niveau de preuve pour les praticiens. Seules des études sur des sujets humains ont été incluses pour les conclusions finales. L'année de publication de l'étude ne faisait pas partie de nos critères. Uniquement les articles en langue anglaise ou française étaient sélectionnés.

### **Sélection des études (Flow chart)**

La sélection des études a été effectuée en deux étapes : d'abord en lisant les titres et les résumés des articles identifiés dans les bases de données, puis pour les articles correspondant a priori à nos critères, en lisant le texte intégral pour les inclure dans l'étude. La sélection de chaque article n'a été réalisée qu'avec un seul chercheur.

### **Évaluation de la qualité des études**

Les articles ont été évalués selon des critères internationaux de qualité scientifique considérés comme des références : la grille CONSORT pour les essais randomisés (15), la grille STROBE (16) pour les études observationnelles et la grille PRISMA (17) pour les méta-analyses et les revues systématiques de la littérature. L'évaluation pour chacune de ces grilles est exprimée par un pourcentage ; plus il est élevé, plus l'étude répond aux critères demandés par la grille et plus elle est de

qualité. Pour faciliter la lecture, différentes couleurs ont été utilisées pour les trois catégories obtenues:

- [0-33%]= Rouge = qualité médiocre
- [34-66%] = Orange = qualité moyenne
- [67-100%] = Vert = bonne qualité

Aucune grille adaptée aux études in vitro n'a été trouvée dans la littérature scientifique.

### **Analyse statistique des données**

Afin de pouvoir comparer aisément les différentes études, il a été décidé de regrouper les résultats principaux de chaque article sous forme de tableau afin de les réunir par thème. Une attention particulière aux liens d'intérêt de chaque étude a été appliquée.

Tous les scores de chaque grille ont été retenus y compris les mauvais, afin d'être le plus exhaustif possible. Pour donner un niveau critique minimal aux résultats, seuls les critères de jugement retrouvés dans au moins trois études différentes ont été retenus. Une exception a été réalisée pour le critère paraclinique Imagerie par Résonance Magnétique (IRM), il n'a été utilisé que dans deux études. Pour illustrer les conclusions de chaque étude, les valeurs « petit p » ont été relevées dans les annexes, afin de prouver la significativité des résultats.

### **Ethique et confidentialité**

Ce travail ne nécessitait pas d'avis du comité d'éthique ni de déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

## **RESULTATS**

### **Sélection des articles**

L'équation de recherche formulée a permis de recueillir 737 références différentes. Le diagramme de flux (Figure 1) résume le processus d'identification et de sélection des articles, ainsi que les motifs d'exclusion et d'ajout au cours de ce processus. Au final 22 articles ont été retenus dans l'analyse. Parmi eux 5 articles ont été rajoutés grâce à l'analyse des références bibliographiques des études déjà sélectionnées. La littérature grise a été interrogée mais aucun article supplémentaire n'a pu être inclus.

### **Caractéristiques des études**

On enregistre neuf essais cliniques (40.9%), également neuf études observationnelles, une revue de la littérature (4.5%) et trois études in vitro (13.6%).

Plusieurs revues à haut impact, comme L'"American Academy of Neurology" : impact factor(IF) à 8.055, ou l'"Annals of Neurology" : IF à 9.04 ont publiées différents articles retenus. L'IF le plus bas étant à 1.395 pour "The Journal of alternative and complementary Medicine".

L'âge moyen de la population variait entre chaque étude, la moyenne d'âge sans tenir compte des tailles d'échantillon était de 66.9 ans pour toutes les études, écart type entre [21.05-78]. En terme de taille de population, elle variait nettement entre essais randomisés et études observationnelles; l'échantillon était relativement petit pour les premiers, en moyenne n=49; et grand pour les seconds, en moyenne n=4350. La durée des essais était hétérogène, entre 1 semaine et 52 semaines pour les essais cliniques; et entre 2 ans et 21 ans pour les études observationnelles.

Concernant les critères de jugement, quatre études ont utilisé les marqueurs de la MA, à savoir A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 et la protéine Tau (18)(19)(20)(21). Deux études ont employé l'IRM (19)(22). Un article (23) a eu recours à un système informatisé d'évaluation des performances mentales (COMPASS). Une étude in vitro (24) a utilisé des cellules souches ombilicales qui pouvaient se différencier en cellules neuronales sous l'effet du resvératrol. Enfin, de nombreux tests cognitifs ont été réalisés, les principaux étant le Mini Mental State Examination (MMSE)(25), la fluence verbale (26), le Digit Span Test (27), le Trail Making Test (28) et le Manuel Diagnostique et Statistique(DSM)(29). La revue de la littérature (30) a reporté les valeurs « p » de chaque article sélectionné et une grille de qualité ajustée sur la base de celle développée par le Dr Jessica Kieft-de Jong sur 10 points.

En ce qui concerne les polyphénols, comme précisé en méthode nous avons sélectionné les études qui portaient sur ceux du raisin; mais pour gagner en

exhaustivité, il a été gardé les articles qui contenaient entre autre dans leur critère de jugement principal les polyphénols du raisin (31)(32).

Les polyphénols étudiés dans les échantillons de patient pouvaient provenir de deux sources : la supplémentation par complément alimentaire ou la via l'alimentation.

Les essais cliniques ont principalement utilisé du resvératrol en comprimés/gélules (18)(19)(33)(22)(34); mais également de la poudre de raisin (35); du jus de raisin (36)(23); et du Cognigrape (mélange de proanthocyanidine et d'anthocyanine) en comprimé (37). Afin de déterminer l'apport alimentaire, les études observationnelles ont utilisés un questionnaire semi-quantitatif pour trois d'entre elles : (31)(38)(39); un questionnaire alimentaire (40)(32)(41) et un rappel alimentaire sur 24h pour deux d'entre elles (42)(43). Les études in vitro ont quant à elles utilisés le GSPE (extrait de proanthocyanidine de pépins de raisins) (20), le resvératrol(24) et l'acide tannique (21). La revue de la littérature (30) a sélectionné toutes les études qui étudiaient n'importe quels polyphénols y compris ceux du raisin.

Lors de la lecture de chaque article, une attention toute particulière a été portée sur les conflits d'intérêt des auteurs et le financement des études. Seul Anton(34) a déclaré avoir été conseiller scientifique pour le laboratoire qui a fourni le produit Resvératrol de l'étude. La majorité des études ont été financées par des fonds publics, mais deux ont été soutenus par des laboratoires en totalité (36)(35) ; et deux autres par des fonds mixtes (44)(43).

(Confer Tableaux 1 à 3 et annexes).

## Résultats des études

Les critères de jugement biologique et clinique de la MA trouvent toujours un sens d'association en faveur des polyphénols du raisin, sauf pour une étude (43). L'auteur Kesse-Guyot démontre une association négative significative entre le score cognitif Digit Span test et certains polyphénols. Il a été décidé d'exposer les résultats en commençant d'abord par les marqueurs biologiques, puis l'IRM; et enfin les scores cognitifs.

### Marqueurs biologiques de la MA (n=4) :

Le taux d'A $\beta$ 40 du LCR a davantage diminué dans le groupe placebo que dans le groupe référent supplémenté avec du resvératrol (18)(19). Ces deux études ont utilisé le même protocole de supplémentation à deux années d'intervalle 2015 et 2017 et avec la même durée.

Les essais clinique évaluant la protéine Tau ont retrouvé des résultats contradictoire: Moussa (18) et Turner (19) n'ont pas retrouvé d'avantage significatif à une supplémentation de polyphénols du raisin dans la diminution de cette protéine. Mais dans les études in vitro, Ksiezak (20) démontre qu'en présence de GSPE (extrait de proanthocyanidines de raisin), la structure des protéines Tau est perturbée et se désintègre en filaments hélicoïdaux plus petits. Pour Yao (21), l'acide tannique interagit avec la protéine Tau en formant une structure en épingle à cheveux qui inhibe sa polymérisation (Tableaux 1 et 3).

### Imagerie par Résonance Magnétique (n=2):

Aucun avantages significatifs d'un polyphénol n'a été retrouvé sur le volume de l'hippocampe (19)(22) (Tableau 1).

### Tests cognitifs (n=13):

De très nombreux test cognitifs ont été utilisés dans les différents articles; ce qui rend la comparaison entre chaque résultat difficile. Afin d'avoir une vue d'ensemble et de répondre à la question initiale, seuls les plus régulièrement utilisés par les études ont été analysés (confer annexe, outcomes).

-MMSE (25): Huit études ont utilisé ce critère de jugement (18)(35)(37)(44)(32)(41)(39)(38). Seule *Letenneur* (44) a démontré de façon significative qu'une consommation élevée de flavonoïde est associée à un meilleur fonctionnement cognitif à 10 ans: perte en moyenne de 2,1 point au MMSE pour ceux avec une consommation faible, et perte de 1,2 point avec une consommation élevée. Les autres études n'ont pas retrouvé d'association significative entre la consommation de polyphénols du raisin et le score MMSE.

-Fluence verbale (26):

Six études n'ont pas trouvé d'association significative entre ce score cognitif et la consommation de polyphénols (35)(34)(40)(32)(41)(39). L'étude de Kesse-Guyot (43) est la seule à avoir une association significative entre l'apport total de polyphénols (en particulier de flavonols et flavonoïdes) et la fluence verbale.

-Digit Span test (27):

Anton (34), Valls-Pedret (32) et Devore (39) ne reconnaissent pas d'association significative avec une consommation de resvératrol, de polyphénols total et de flavonoïdes. Kesse-Guyot (43) retrouve de façon contradictoire une association négative significative entre certains polyphénols (dihydrochalcones, catéchines, proanthocyanidines et flavonols) et ce score cognitif après deux ans d'étude.

-Trail Making Test (TMT)(28):

Trois études ont utilisés ce TMT (35)(34)(43); mais aucune n'a trouvé d'association significative avec une consommation de polyphénols.

- DSM (29):

Dai(31) et Lefèvre-Arbogast (42) ont démontré qu'une consommation de jus ou d'une combinaison flavonoïdes/resvératrol/lignanes respectivement; pouvaient diminuer de façon significative le risque de démence sur le long terme. Ce qui n'est pas le cas dans l'étude de Devore (38).

(Tableaux 1 et 2).

#### Scores de qualité des études incluses :

L'évaluation moyenne globale de rigueur méthodologique des études est correcte, ce qui la place dans la catégorie orange. Trois études sont dans la catégorie médiocre [0-33%], 10 dans la catégorie moyenne [34%-66%] et 6 sont de bonne qualité [67%-100%]. Les essais cliniques ont une moyenne de 56% sur la grille Consort [31%-92%], les études observationnelles 58% sur la grille Strobe [47%-67%] et la revue de la littérature 74% sur la grille Prisma.

Pour le critère de jugement marqueurs biologiques regroupant A $\beta$ 40, A $\beta$ 42, la fourchette est très large allant de 31 à 92%.

Les deux études in vitro, ayant utilisé comme marqueur biologique la protéine Tau, n'ont pas été évalué car il n'existe pas de score de rigueur méthodologique pour ce type d'étude dans la littérature.

Pour les deux études utilisant le critère de jugement IRM, les scores de qualité sont bons : 92% pour Turner (19) et 70% pour Witte (22).



Les études ayant utilisés le critère MMSE sont globalement de qualité moyenne [31%-75%]; pour la fluence verbale la qualité des études est également moyenne [40%-67%]; de même pour le Digit Span test [44-57%]; le TMT [40-50%] et le DSM [59-66%].

Les 4 études qui ont retrouvé une association significative entre polyphénols et score cognitifs, ont comme résultat de rigueur méthodologique un score moyen (aux alentours de 57%). A propos des deux études qui ont retrouvé une association significative avec le dosage des marqueurs A $\beta$ 40-A $\beta$ 42, les scores de qualité méthodologique oscillaient entre 31 % et 92% (Tableaux 1 à 3).

## **DISCUSSION**

### **Synthèse des résultats**

Cette revue de la littérature montre que concernant les marqueurs biologiques, deux essais cliniques n'ont pas retrouvé de lien avec la protéine Tau, ce qui est l'inverse pour deux études in vitro. Moussa (18) et Turner(19) ont prouvé une réduction moins importante du taux d'A $\beta$ 40 dans les groupes supplémentés; ce qui n'est pas le cas pour A $\beta$ 42. Pour l'imagerie cérébrale aucun lien significatif n'a été démontré. A propos des scores cognitifs principaux (MMSE, fluence verbale, Digit Span test, Trail Making Test et DSM), seulement 4 études sur 13 ont retrouvé une association positive significative avec une consommation régulière de polyphénols. Une étude a même conclu à une association négative significative.

Cette revue montre donc qu'il n'y a pas un niveau de preuve suffisant pour affirmer un lien entre polyphénols du raisin et MA.

Pour Colizzi (30), la revue de la littérature a reconnu que 50% des études avaient montré un lien significatif entre polyphénols et MA; avec pour moyenne globale de qualité de 6.3/10.

Aussi, le score de rigueur méthodologique des études est acceptable mais non satisfaisant, ce qui limite d'autant plus la possibilité de conclure quant au lien entre polyphénols du raisin et MA.

Ainsi, malgré un sens d'association en faveur des polyphénols, le nombre d'études mettant en évidence une association significative avec des marqueurs de la MA restent rares.

### **Interprétation des résultats**

Au final très peu d'études ont prouvé un lien entre polyphénols du raisin et MA. Les trois études in vitro l'ont toutes démontré, ce qui suggère qu'une fois la barrière hémato-encéphalique franchie, les polyphénols du raisin peuvent interagir directement avec les marqueurs de la MA et provoquer la différenciation de cellules souches en cellules neuronales. Mais quand les polyphénols sont administrés per os, on ne retrouve pas de résultats marquants, ce qui démontre que les polyphénols n'arrivent pas à passer la barrière hémato-encéphalique. Bien que très abondants dans notre alimentation, l'effet de la matrice alimentaire sur la biodisponibilité des polyphénols existe; elle modifierait leur absorption intestinale(45). Egalement, la différence de galénique peut jouer un rôle dans la cinétique d'absorption ; ainsi on peut se demander si la comparabilité de résultats d'études utilisant un conditionnement de polyphénols différent (jus, gélules) peut être fiable. Une étude de 2013 (46) prouve que selon la forme de galénique utilisée, une plus grande quantité de resvératrol est dosable par prélèvement sanguin à des niveaux biologiquement efficaces.

Aussi, il faut rester prudent quant aux résultats des essais cliniques réalisés avec peu d'individus; on ne peut pas conclure à une efficacité d'un comprimé quelconque avec dix patients (35) ou même une trentaine (18)(34). La validité externe de ces résultats et son extrapolation à la population générale ne peut être garantie.

Il existait une grande variabilité des critères de jugement entre chaque étude; ce qui rend leur comparabilité difficile. Beaucoup ont utilisé des scores cognitifs (33 en tout) mais peu ont utilisés les mêmes, ce qui peut également expliquer l'hétérogénéité des résultats (Annexe outcomes).

Lors de l'interprétation des résultats de chaque étude, il a été décidé que lorsqu'on retrouvait une association significative que pour une dimension du score cognitif, et que pour l'autre non; le test cognitif global était non significatif(32). Egalement, lors des ajustements réalisés par les auteurs dans leur propre étude, certains n'étaient pas prédictifs d'apparition de troubles cognitifs comme l'Indice de Masse Corporelle, le tabac, ou le diabète (32) ; à l'inverse pour le niveau socio-économique et l'activité physique (39). Nous avons donc décidé d'en tenir compte lors de l'interprétation de leur résultat. Pour le critère de jugement imagerie cérébrale, nous avons décidé de nous concentrer sur la taille de l'hippocampe, qui est un argument majeur dans le diagnostic de la MA. Le TEP (Tomographie par Emission de Positons) scanner est utilisé dans les recommandations internationales que dans certains cas. Cette technique d'imagerie métabolique cérébrale n'a été employée que par une seule étude; et elle n'est pas utilisée de façon systématique dans l'argumentaire diagnostique. C'est pourquoi le TEP scanner a été exclu des critères de jugement.

## **Comparaison littérature**

Il n'a été inclus dans cette recherche que les études portant sur l'Humain. De nombreuses études sur les animaux, en particulier la souris ont été réalisées. De façon globale, de nombreux résultats sont concluants quant au lien entre polyphénols et MA (47). Dans cette étude, des souris transgéniques exprimant une protéine tau humaine ont été traitées par de l'extrait polyphénolique de pépins de raisin (GSPE) mélangé à leur eau potable pendant 6 mois; on constate que le traitement par le GSPE a un effet inhibiteur profond sur le statut de phosphorylation de la protéine tau. En revanche on retrouve des résultats contradictoires dans l'essai de Turner (19) sur l'Homme.

Dans la lignée du french paradox, de nombreuses études sur les polyphénols dans la prévention des maladies cardiovasculaires ont été réalisées. Cette théorie est née au début des années 1980, fin des années 1970. Des épidémiologistes européens s'interrogent sur le taux de mortalité par infarctus qui semblerait être moins important en France qu'ailleurs, malgré une alimentation riche en graisses animales. En 1992 les médecins Serge RENAUD et Michel de LORGERIL publient dans *le Lancet* (48) un article et évoque l'hypothèse que ce paradoxe pourrait être attribuable en partie à

une forte consommation de vin rouge, riche en polyphénols. Mais depuis cette théorie a été critiquée par la communauté scientifique.

Une revue de la littérature récente (2017) réalisée par Woerdeman (49) n'apporte pas de données probantes selon lesquelles les polyphénols de raisin peuvent positivement influencer la glycémie, la pression artérielle ou les niveaux de lipides chez les individus avec ou sans syndrome métabolique. Des preuves limitées suggèrent que les polyphénols de raisin peuvent améliorer la sensibilité à l'insuline.

Des études à grande échelle sur l'Homme sont en cours et pourraient permettre d'apporter plus d'arguments et une validité externe importante (50).

### **Limites-Forces de l'étude**

Une très grande diversité de critères de jugement existe entre chaque étude, ce qui a rendu leur comparaison difficile. Le choix et l'inclusion des articles sur titre et abstract n'ont été réalisés que par un seul auteur (SdB). Une inclusion en aveugle avec recherche de consensus, aurait peut-être permis d'inclure plus d'études, ce qui peut constituer un biais de sélection. Aussi, seulement trois bases de données ont été explorées pour ce travail même si elles font parties des plus éminentes. Cette recherche n'inclue que les études en anglais ou en français; ce qui a pu engendrer un biais linguistique, bien que celui-ci soit minimisé par le fait que toutes les études récentes sont publiées dans la très grande majorité en anglais.

Cette revue est la seule à notre connaissance qui s'intéresse à l'association entre les polyphénols du raisin et la MA.

Une approche systématique avec une volonté de regrouper un maximum d'études a été réalisée. Ainsi cette étude a effectué un travail de recherche important qui devrait permettre d'obtenir un avis approprié sur la littérature. La validité interne de l'étude a été garantie grâce à un critère de jugement principal bien connu de la littérature. Les critères Prisma (17) ont été respectés de façon globale.

### **Impact sur la pratique**

L'approche du patient en médecine générale est toujours centrée sur ses besoins et ses attentes. Le médecin généraliste est confronté en permanence aux questions de ses patients sur le mode de vie, régime alimentaire et recommandation hygiéno-diététique. Même si d'autres études sont nécessaires pour affirmer un lien entre polyphénols du raisin et MA; pourquoi ne pas recommander à ses patients de privilégier les fruits à haute teneur en anti-oxydant. D'autant plus que pour la MA, le médecin généraliste ne peut que proposer la prévention primaire à ses patients.

Il faut rester vigilant quant à la dimension sociologique que la question des polyphénols soulève. Une désinformation, voire des informations non fondées sans preuves scientifiques existent. Des enjeux commerciaux importants subsistent et des

entreprises ont tout intérêt à promouvoir l'impact des polyphénols sur la santé en l'extrapolant aux boissons alcoolisées.

La théorie du french paradox ne peut se départir de la problématique de l'alcool. En médecine générale, ses effets délétères sont bien connus : cirrhose, cancer des voies aéro-digestives supérieures, maladies cardio-vasculaires(51). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié en 2020 un rapport sur la stratégie mondiale visant à réduire l'usage nocif de l'alcool (52). De nouveaux repères de consommation ont été mis en place par la Haute Autorité de Santé ; elle recommande depuis 2019 (53): un maximum de 10 verres d'alcool par semaine, de 2 verres par jour maximum et de plusieurs jours d'abstinence hebdomadaire.

### **Ouverture**

La contradiction des résultats entre études sur l'Homme et in vitro suggère qu'une étape dans la métabolisation et la biodisponibilité des polyphénols du raisin est inconnue. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour en établir le lien. Plus d'études à grande échelle avec une population importante et sur une longue période permettraient d'apporter une preuve éventuelle du rôle des polyphénols du raisin dans la prévention de la maladie d'Alzheimer.

Le pouvoir anti-oxydant des polyphénols a été recherché dans d'autres domaines: en oncologie et dans les maladies auto immunes. Des injections intra-articulaires de polyphénols ont été réalisées sur le rat avec arthrite; grâce au groupe hydroxyle du polyphénol, des liaisons hydrogène avec le collagène se créeraient, ce qui stabiliserait la matrice et réduirait la dégradation du cartilage (54).

## **CONCLUSION :**

Les études mettant en évidence une association significative entre la consommation de polyphénols du raisin et les marqueurs de la maladie d'Alzheimer restent rares, et de qualité moyenne. Néanmoins pour les études non significatives, les sens d'association sont fréquemment en faveur des polyphénols du raisin. Ainsi les études à grande échelle sur le même modèle ainsi que dans d'autres domaines comme l'oncologie ou les maladies auto-immunes seraient utiles pour la communauté médicale dans l'intérêt des patients.

## **Implication des auteurs :**

Par soucis de transparence, nous tenons à informer que des membres de la famille de l'auteur travaillent dans le secteur vinicole. Un biais d'évaluation existe, mais tout a été fait pour le minimiser au maximum. En effet, les études sélectionnées ne portaient pas sur le vin, mais sur les polyphénols du raisin, afin d'éviter l'alcool.

## **BIBLIOGRAPHIE :**

1. DGOS. La maladie d'Alzheimer [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-maladie-d-alzheimer>
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mai 2011;7(3):270 - 9.
3. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *ClinInterv Aging.* juin 2008;3(2):211 - 25.
4. Dosunmu R, Wu J, Basha MR, Zawia NH. Environmental and dietary risk factors in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother.* juill 2007;7(7):887 - 900.
5. Schweiger S, Matthes F, Posey K, Kickstein E, Weber S, Hettich MM, et al. Resveratrol induces dephosphorylation of Tau by interfering with the MID1-PP2A complex. *SciRep.* 23 2017;7(1):13753.
6. Gomes BAQ, Silva JPB, Romeiro CFR, Dos Santos SM, Rodrigues CA, Gonçalves PR, et al. Neuroprotective Mechanisms of Resveratrol in Alzheimer's Disease: Role of SIRT1. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:8152373.
7. Pérez-Jiménez J, Neveu V, Vos F, Scalbert A. Systematic Analysis of the Content of 502 Polyphenols in 452 Foods and Beverages: An Application of the Phenol-Explorer Database. *J Agric Food Chem.* 28 avr 2010;58(8):4959 - 69.
8. Database on Polyphenol Content in Foods - Phenol-Explorer [Internet]. [cité 14 août 2020]. Disponible sur: <http://phenol-explorer.eu/>
9. Sarni-Manchado P, Cheynier V. Les polyphénols en agroalimentaire. Éditions Tec & Doc; 2006. 398 p.
10. Buzzini P, Arapitsas P, Goretti M, Branda E, Turchetti B, Pinelli P, et al. Antimicrobial and antiviral activity of hydrolysable tannins. *Mini Rev Med Chem.* oct 2008;8(12):1179 - 87.
11. Falcone Ferreyra ML, Rius SP, Casati P. Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications. *Front Plant Sci* [Internet]. 28 sept 2012 [cité 14 août 2020];3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3460232/>
12. Adriouch S. Prévention nutritionnelle des maladies cardiovasculaires : comportement alimentaire et apports en polyphénols [Internet] [These de doctorat]. Sorbonne Paris Cité; 2017 [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2017USPCD029>

13. Solanki L, Parihar P, Mansuri ML, Parihar MS. Flavonoid-Based Therapies in the Early Management of Neurodegenerative Diseases. *AdvNutr.* janv 2015;6(1):64- 72.
14. AndarziGargari S, Barzegar A, Tarinejad A. The role of phenolic OH groups of flavonoid compounds with H-bond formation ability to suppress amyloid mature fibrils by destabilizing  $\beta$ -sheet conformation of monomeric A $\beta$ 17-42. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199541.
15. Gedda M. Traduction française des lignes directrices CONSORT pour l'écriture et la lecture des essais contrôlés randomisés. *Kinésithérapie Rev.* janv 2015;15(157):28- 33.
16. Gedda M. Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles. *Kinésithérapie Rev.* janv 2015;15(157):34- 8.
17. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev.* janv 2015;15(157):39- 44.
18. Moussa C, Hebron M, Huang X, Ahn J, Rissman RA, Aisen PS, et al. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 03 2017;14(1):1.
19. Turner RS, Thomas RG, Craft S, van Dyck CH, Mintzer J, Reynolds BA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology.* 20 oct 2015;85(16):1383- 91.
20. Ksiezak-Reding H, Ho L, Santa-Maria I, Diaz-Ruiz C, Wang J, Pasinetti GM. Ultrastructural alterations of Alzheimer's disease paired helical filaments by grape seed-derived polyphenols. *Neurobiol Aging.* juill 2012;33(7):1427- 39.
21. Yao J, Gao X, Sun W, Yao T, Shi S, Ji L. Molecular Hairpin: A Possible Model for Inhibition of Tau Aggregation by Tannic Acid. *Biochemistry.* 19 mars 2013;52(11):1893- 902.
22. Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Floeel A. Effects of Resveratrol on Memory Performance, Hippocampal Functional Connectivity, and Glucose Metabolism in Healthy Older Adults. *J Neurosci.* 4 juin 2014;34(23):7862- 70.
23. Haskell-Ramsay CF, Stuart RC, Okello EJ, Watson AW. Cognitive and mood improvements following acute supplementation with purple grape juice in healthy young adults. *Eur J Nutr.* déc 2017;56(8):2621- 31.
24. Guo L, Wang L, Wang L, Yun-peng S, Zhou J, Zhao Z, et al. Resveratrol Induces Differentiation of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells into Neuron-Like Cells. *Stem Cells Int.* 2017;1651325.
25. mms.pdf [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <http://www.sgca.fr/outils/mms.pdf>
26. Testdefluenceverbale.pdf [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://demenceclic.fr/docs/Testdefluenceverbale.pdf>



27. Digit Span Brain Task | Cambridge Brain Sciences [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cambridgebrainsciences.com/science/tasks/digit-span>
28. IowaTrailMaking.pdf [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <http://apps.usd.edu/coglab/schieber/psyc423/pdf/IowaTrailMaking.pdf>
29. dms-iv-tr.pdf [Internet]. [cité 23 août 2020]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/dms-iv-tr.pdf>
30. Colizzi C. The protective effects of polyphenols on Alzheimer's disease: A systematic review. *AlzheimersDementTranslRes Clin Interv.* 1 nov 2018;5:184- 96.
31. Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB. Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *Am J Med.* sept 2006;119(9):751 - 9.
32. Valls-Pedret C, Maria Lamuela-Raventos R, Medina-Rejon A, Quintana M, Corella D, Pinto X, et al. Polyphenol-Rich Foods in the Mediterranean Diet are Associated with Better Cognitive Function in Elderly Subjects at High Cardiovascular Risk. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(4):773- 82.
33. Huhn S, Beyer F, Zhang R, Lampe L, Grothe J, Kratzsch J, et al. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampus connectivity and microstructure in older adults - A randomized controlled trial. *Neuroimage.* 1 juill 2018;174:177 - 90.
34. Anton SD, Ebner N, Dzierzewski JM, Zlatar ZZ, Gurka MJ, Dotson VM, et al. Effects of 90 Days of Resveratrol Supplementation on Cognitive Function in Elders: A Pilot Study. *J Altern Complement Med.* juill 2018;24(7):725- 32.
35. Lee J, Torosyan N, Silverman DH. Examining the impact of grape consumption on brain metabolism and cognitive function in patients with mild decline in cognition: A double-blinded placebo controlled pilot study. *ExpGerontol.* 2017;87(Pt A):121 - 8.
36. Krikorian R, Nash TA, Shidler MD, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment. *Br J Nutr.* 14 mars 2010;103(5):730- 4.
37. Calapai G, Bonina F, Bonina A, Rizza L, Mannucci C, Arcoraci V, et al. A Randomized, Double-Blinded, Clinical Trial on Effects of a Vitisvinifera Extract on Cognitive Function in Healthy Older Adults. *Front Pharmacol.* 31 oct 2017;8:776.
38. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJA, Hofman A, Stampfer MJ, Witteman JCM, et al. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol.* juill 2010;67(7):819- 25.
39. Devore EE, Kang JH, Breteler MMB, Grodstein F. Dietary intake of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol.* juill 2012;72(1):135- 43.
40. Root M, Ravine E, Harper A. Flavonol Intake and Cognitive Decline in Middle-Aged Adults. *J Med Food.* déc 2015;18(12):1327- 32.

41. Butchart C, Kyle J, McNeill G, Corley J, Gow AJ, Starr JM, et al. Flavonoid intake in relation to cognitive function in later life in the Lothian Birth Cohort 1936. *Br J Nutr*.juill 2011;106(1):141- 8.
42. Lefèvre-Arbogast S, Gaudout D, Bensalem J, Letenneur L, Dartigues J-F, Hejblum BP, et al. Pattern of polyphenol intake and the long-term risk of dementia in older persons. *Neurology*. 29 mai 2018;90(22):e1979- 88.
43. Kesse-Guyot E, Fezeu L, Andreeva VA, Touvier M, Scalbert A, Hercberg S, et al. Total and Specific Polyphenol Intakes in Midlife Are Associated with Cognitive Function Measured 13 Years Later. *J Nutr*.janv 2012;142(1):76- 83.
44. Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, Dartigues J, Barberger-Gateau P. Flavonoid Intake and Cognitive Decline over a 10-Year Period. *Am J Epidemiol*. 10 mars 2007;165(12):1364- 71.
45. Cheynier V. Polyphenols in foods are more complex than often thought. *Am J Clin Nutr*. 1 janv 2005;81(1):223S-229S.
46. Amiot MJ, Romier B, Anh Dao T-M, Fanciullino R, Ciccolini J, Burcelin R, et al. Optimization of trans-Resveratrol bioavailability for human therapy.*Biochimie*.juin 2013;95(6):1233- 8.
47. Santa-Maria I, Diaz-Ruiz C, Ksiezak-Reding H, Chen A, Ho L, Wang J, et al. GSPE interferes with tau aggregation in vivo: implication for treating tauopathy. *Neurobiol Aging*. sept 2012;33(9):2072- 81.
48. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet Lond Engl*. 20 juin 1992;339(8808):1523- 6.
49. Woerdeman J, van Poelgeest E, Ket JCF, Eringa EC, Serné EH, Smulders YM. Do grape polyphenols improve metabolic syndrome components? A systematic review.*Eur J Clin Nutr*. déc 2017;71(12):1381- 92.
50. NCT02033941. Phase 2 Study to Examine Grape Seed Extract as an Anti-Oligomerization Agent in Alzheimer's Disease (AD). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02033941> [Internet]. 31 mai 2018 [cité 16 nov 2019]; Disponible sur: <https://www-cochranelibrary-com.lama.univ-amu.fr/central/doi/10.1002/central/CN-01589805/full>
51. Griswold MG, Fullman N, Hawley C, Arian N, Zimsen SRM, Tymeson HD, et al. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 22 sept 2018;392(10152):1015- 35.
52. World Health Organization. Global strategy to reduce harmful use of alcohol /strategiemondialevisant a reduirel'usage ... Place of publication not identified: World Health Organization; 2011.

53. Alcool et santé : améliorer les connaissances et réduire les risques [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: /presse/2019/alcool-et-sante-ameliorer-les-connaissances-et-reduire-les-risques
54. Natarajan V, Madhan B, Tiku ML. Intra-Articular Injections of Polyphenols Protect Articular Cartilage from Inflammation-Induced Degradation: Suggesting a Potential Role in Cartilage Therapeutics. PLoS ONE [Internet]. 5 juin 2015 [cité 22 mai 2020];10(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4457493/>

## **TABLEAUX ET FIGURES:**

Figure 1: Diagramme d'inclusion des articles.

Tableau 1 : Extraction des données des essais cliniques

Tableau 2 : Extraction des données des études observationnelles

Tableau 3 : Extraction des données de la revue de la littérature et des études in vitro.

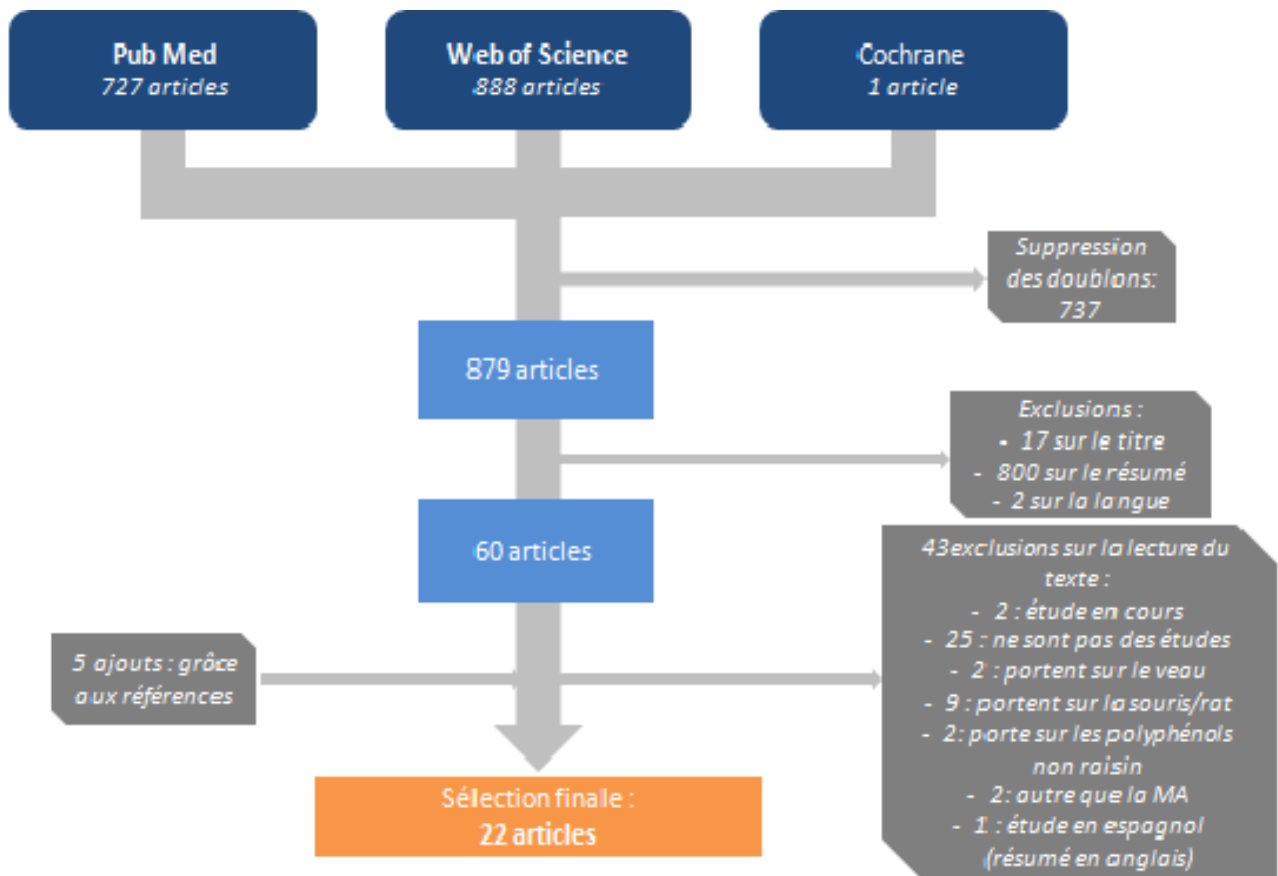


Figure 1: Diagramme d'inclusion des articles.

Tableaux de résumés d'extraction des données

Tableau 1 : Essais Clinique

N° REF Biblio	Auteur Pays Année	Population Moyenne âge Sex Ratio	Hypothèse Critères de Jugement Principal	Supplémentation Durée	Résultats	Conflit intérêt (CI)	Financement	Critère de Qualité Consort
18	Moussa USA 2017	N=38 Sansmoyenn ed'âge ni SR	Démontrer les effets anti-inflammatoires du resvératrol sur la MA. plasma Aβ40 et Aβ42, LCR Aβ40, Aβ42, protéine tau, MMSE et ADCS-ADL	resvératrol 500 mg/J avec augmentation doses;ou Placebo <b>52 semaines</b>	pas d'association significative entre le MMSE, ADCS-ADL et biomarqueurs du LCR ou plasma au début et à 52S; sauf pour LCR Aβ40: réduction significative moins importante à 52S pour le groupe resvératrol par rapport au placebo.	Non	Public	31%
35	Lee USA 2015	N=10 72.2 50% de F	Identifier les changements métaboliques cérébraux cognitifs et régionaux associés à la consommation de poudre de raisin sur un déclin cognitif léger. TEP scanner, MMSE, WAIS, TMT, Hamilton, sous-échelle cognitive/ADAS-Cog, Hopkins, BVRT, BNT, fluence verbale.	poudre de raisin; ou Placebo <b>sur 6 mois</b>	pas d'avantages significatif du raisin aux tests psychologique; pas d'avantage significatif retrouvé au niveau du métabolisme cérébral.	Gélules fournies par une entreprise Privée		40%
19	Turner USA 2015	N=119 71.4 ans 58% de F	Le resvératrol modifierait les biomarqueurs de la MA. Aβ42 et Aβ40 dans le plasma et le LCR, protéine tau, IRM cérébrale.	resvératrol 500 mg/J jusqu'à 1 000 mg 2/J ; ou Placebo <b>52S</b>	Effet significatif du resvératrol seulement sur Ab40;pas d'avantage significatif du resvératrol sur le volume de l'hippocampe à l'IRM.	Non	Public	92%
33	Huhn Allemagne 2018	N=53 68,05ans 14F/13H	Le Resvératrol entraînerait une amélioration de la mémoire. CVLT	2cp/Jderesvératrol (200mg/J) et quercétine ; ou Placebo <b>26S</b>	Pas d'effets significatifs du resvératrol, sur la mémoire verbale mesurée	Non	Public	88%

22	Witte Allemagne 2014	N=46 64,2ans 9F/14H	Evaluer les effets du resvératrol sur la mémoire. AVLT; IRM de l'hippocampe	4cp/J de resvératrol (200mg/J) et quercétine; ou Placebo <b>26S.</b>	amélioration significative de la rétention des mots sur un délai de 30 min; aucun changement significatif pour le volume de l'hippocampe avec resvératrol	Gélules fournies par un laboratoire Public	70%
34	Anton USA 2018	N=32 73ans 50/50%	Le resvératrol améliorerait les performances cognitives. Digit symbol WAIS ; Digit span test; la fluence verbale ; TrailMaking ; Erikson-Flanker ; Hopkins; changement tâche.	resvératrol 300mg/jour n=12, resvératrol 1g/jour n=10; ou Placebo <b>90 jours.</b>	resvératrol à 1g/j n'améliore pas de façon significative les performances cognitives.	CI pour Anton Public	44%
36	Krikorian USA 2009	N=12 78ans 8H et 4F	évaluer l'effet du jus de raisin Concord sur le CVLT et le Spatial Paired Associate Learning Test : la mémoire non verbale	P=[ 54-64kg] avaient 444 ml/j de jus Concord/J ; P=[65-76] => 532 ml/j ; P=[77-91] =>621 ml/j; ou Placebo <b>12 S</b>	Pas d'amélioration significative globale du resvératrol sur le CVLT et SPALT.	Non Privée	33%
23	Haskell-Ramsay UK 2017	N=20 21,05 ans 7H/13F	Etudier les effets aigus sur la cognition et l'humeur de 200 ml de jus de raisin violet 20 min après ingestion, chez le sujet jeune. système informatisé: COMPASS.	Référent : jus de raisin violet ; Placebo : 200 ml jus de raisin blanc; Chaque patient alterne de jus à 1 semaine d'intervalle.	aucune association significative entre le jus violet et les scores cognitifs COMPASS n'a été observée.	Non Public	32%
37	Calapai Italie 2017	N=111 66ans 54H/57F	la consommation de vitis vinifera pourrait améliorer les fonctions cognitives et l'état neuropsychologique. MMSE, BDI, échelle Hamilton et RBANS.	1cp/J de 250 mg CognigraperR; ou Placebo <b>12 S.</b>	Score RBANS, MMSE, BDI et Hamilton ont été améliorés de façon significative dans le groupe traité par Cognigraper.	Gélules fournies par un laboratoire Public	75%

Tableau 2 : Extraction des données des Etudes Observationnelles

N°	Auteur Pays Année	Population Moyenne âge Sex Ratio	Hypothèse Critères de Jugement Principal	Evaluation des apports alimentaire Durée de l'Etude	Résultats	Conflit intérêt	Financ ement	Critère de Qualité Strobe
42	Lefèvre- Arbogast France 2018	<b>N=1329</b> 75,8 ans 62% de femmes	les polyphénols seraient associés au risque de démence/MA, model Cox. démence=>DSM IV.	apports en polyphénols déterminés par un rappel alimentaire sur 24 h <b>12 ans</b>	Le modèle (flavonoïdes, resvératrol) est associé de façon significative à un risque plus faible de démence/MA.	Non	Public	66%
31	Dai USA 2006	<b>N=1836</b> 71,8 ans 50/55% F	consommation de jus de fruits et légumes, serait protectrice et retarderait l'apparition de la MA. CASI, DSM IV, NINCDS-ADRDA.	questionnaire sur la quantité de polyphénols consommés. <b>11 ans.</b>	Le risque de MA a diminué de façon significative avec l'augmentation de consommation de jus.	Non	Public	60%
44	Letenneur France 2007	<b>N=640</b> 76,98 ans 687H/953F	déterminer si l'association entre apport en flavonoïde et déclin cognitif existe. MMSE, BVRT, IsaacsSetTest.	Questionnaire alimentaire: déterminer la quantité de flavonoïdes dans les aliments, répartis en 4 quartiles. <b>10ans</b>	Une consommation élevée de flavonoïde a été associée de façon significative à de meilleurs scores Isaacs Set Test, BVRT et MMSE sur 10ans.	Non	Mixte avec le laboratoire Novartis.	54%
40	Root USA 2015	<b>N=10,041</b> 53,98ans 44,7%H	une consommation élevée de flavonoïde serait associée à une diminution du déclin cognitif. rappel différé, digit symbol WAIS-R, fluence verbale.	Questionnaire: quantité de flavonoïde dans les aliments; répartis en 5 quartiles. <b>11 ans</b>	Une consommation élevée de flavonoïdes améliore de façon significative le digit symbol WAIS-R; mais pour le rappel différé et fluence verbale, pas d'association significative.	Non	Public	61%



<b>43</b>	Kesse-Guyot France 2012	<b>N=2574</b> 66 ans 54,9%H	évaluer l'association à long terme entre la consommation totale de polyphénols (et par classe) et les performances cognitives.  Langage et mémoire verbale : RI-48 et fluence verbale; la fonction exécutive avec le TMT et Digit Span test.	remplir un dossier diététique sur 24 heures tous les 2 mois.  <b>2 ans</b>	Association significative entre l'apport polyphénols et RI48/fluence verbale. Pas d'association significative entre polyphénols et fonction exécutive.  Association négative significative entre <u>Digit span</u> et certains polyphénols.	Non Mixte	50%
<b>32</b>	Valls-Pedret Espagne 2012	<b>N=447</b> 66.9 Ans 52%F	Evaluer si la consommation d'aliments issus du régime méditerranéen était associée à de meilleures performances cognitives.  MMSE, RAVLT, WMS; digit span test; test fluence verbale; Color trail.	Questionnaire alimentaire, complété de l'excrétion urinaire de polyphénols.  <b>5 ans</b>	Pas d'association significative entre test cognitifs et excrétion urinaire de polyphénols, sauf pour RAVLT, association significative.	Non Public	47%
<b>41</b>	Butchart UK 2011	<b>N=882</b> 70 ans 48%H	Étudier le rôle potentiel des flavonoïdes dans la réduction du déclin cognitif.  Test Moray : QI, MMSE, NART; WAIS et WMS, fluence verbale.	Questionnaire: énumère 168 aliments au cours des 2-3 mois.  <b>3 ans</b>	Pas d'association significative entre flavonoïdes et la prévention du déclin cognitif à un âge avancé	Non Public	67%
<b>39</b>	Devore US 2012	<b>N=16010</b> 74,2ans Femmes infirmières	une consommation de baies et de flavonoïdes serait associée à des taux plus lents de déclin cognitif.  MMSE; EBMT ; fluence verbale; digit span; rappel différé 10 mots	questionnaire semi-quantitatif de Willett à 61 questions.  <b>21 ans</b>	Pas d'association significative entre flavonoïdes et scores cognitifs après ajustement.	Non public	57%
<b>38</b>	Devore Pays Bas 2010	<b>N=5395</b> 67,7ans ØSR	évaluer les associations entre les vitamines E, C, le β-carotène et les flavonoïdes et le risque de démence à long terme.  MMSE, GMS, NINCDS-ADRDA, DSM, CAMDEX et NINDS-AIREN	questionnaire sur l'année écoulée, 170 aliments.  <b>14 ans</b>	Ø d'association significative entre vit C, β-carotène ou les flavonoïdes sur le risque de démence et MA.	Non Public	59%

Tableau 3 : Extraction des données de la revue de la littérature et des études in vitro

N°	Auteur Pays Année	Matériel	Objectif/Hypothèse Critères de Jugement Principal	Méthode	Résultats	Conflit intérêt	Financ ement	Critère de Qualité
30	Colizzi Pays Bas 2018	Pubmed et web of science.	rassembler et évaluer toutes les études pertinentes sur les effets bénéfiques des polyphénols sur la MA. Critères de qualité sur 10 points et les valeurs « p » de chaque article.	études observationnelles et essais randomisés sur l'Homme ont été inclus, sur les 10 dernières années.	24 sélectionnées; 50% ont montré une association positive entre polyphénols et MA. La note moyenne globale sur la qualité des études était de 6,3/10.	Non	Public	Prisma 74%
20	Ksiezak- Reding USA 2012	4 cerveaux humains, entre 74 et 91 ans. 2H/2F	examiner un effet direct du GSPE (extrait des pépins de raisin) sur la Protéine tau isolée à partir de cerveaux humain malade de la MA.	incubation des protéines tau avec le GSPE entre 0-24h;	Association significative : après 1h d'incubation avec 100 µM de GSPE, le taux deprotéine Tau est passé de 55à 9 %.	Non	Public	Non Déterminé
24	Guo Chine 2017	cellules souches humaine ombilicales	Le Resvératrol pourrait induire une différenciation des CSM-HUC (cellules souches ombilicales) en cellules de type neuronal.	CSM-HUC ont été traitées avec du resvératrol à différentes concentrations 0, 7,5 ;15 et 30 mg/L.	effet dose : resvératrol peut induire de façon significative la différenciation des CSM-UCH en $\zeta$ neuronales de manière efficace.	Non	Public	ND
21	Yao Chine 2013	R3 (protéine Tau) synthétisée	étudier l'activité inhibitrice de l'acide tannique (AT) sur l'agrégation des protéines tau au niveau atomique.	l'AT en présence de protéine tau, à différentes concentration ; en comparaison avec l'acide gallique	La protéine tau interagit avec l'AT de façon significative en formant une structure en épingle à cheveux, nécessaire pour inhiber la polymérisation du tau.	Non	Public	ND

## **Abréviations utilisées dans les tableaux :**

LCR: Liquide Céphalo-Rachidien

MMSE : Mini Mental State Examination

ADCS-ADL :Alzheimer'sDiseaseCooperativeStudy - Activities of Daily Living

TEP scanner : Tomographie par Emission de Positron scanner

WAIS : WeschlerAdult Intelligence Scale, Échelle de l'intelligence de Wechsler

TMT : TrailMaking Test

BVRT :Benton Visual Retention Test

BNT : Boston Naming Test

CVLT : California Verbal Learning Test

AVLT : Auditory Verbal Learning Test

SPALT : Spatial PairedAssociate Learning Test

BDI : Beck Depression Inventory

RBANS : RepeatableBattery for the Assessment of NeuropsychologicalStatus

DSM IV :Diagnostic and StatisticalManual of Mental Disorders 4ème version

CASI : Cognitive Abilities Screening Instrument

NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke/Alzheimer'sDisease and RelatedDisorders Association

RI-48 : Rappel Indiqué à 48 items

RAVLT :Rey Auditory Verbal Learning Test

WMS : Wechsler Memory Scale

EBMT : East Boston Memory Test

GMS :Geriatric Mental State




CAMDEX :Cambridge of Mental Disorders of ElderlyExamination





NINDS-AIREN : National Institute of NeurologicalDisorders and Stroke (NINDS) and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN).

## **ANNEXES :**



Occurrence des scores cognitifs utilisés comme critère de jugement dans les études incluses pour la revue de la littérature (n=22).




<b>Critères de jugement</b>	<b>Nombre de fois utilisé</b>
MMSE	8
Fluence verbale	7
Digit span test	4
TMT	3
DSM	3
WAIS	2
Hamilton	2
Hopkins (HVLТ)	2
BVRT	2
CVLT	2
AVLT/RAVLT	2
Digit symbol WAIS DSST	2
WMS	2
Rappel différé	2
NINCDS-ADRDA	2
autres critères (18)	n=1

Numéro	Titre	Auteur pays Année	Revue Impact factor	Type étude Durée	Population	Critère de jugement principal	Supplémentation	Principaux Résultats	Résultats chiffrés	conflit intérêt	Finance-ment	Evaluation, critère qualité
18	Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease	Moussa USA 2017	Journal of Neuroinflammation 3,404	essai contrôlé phase 2 randomisé en double aveugle multicentrique; sur 52 semaines.	38 patients avec démence légère à modérée due à la MA, sans moyenne d'âge ni SR donné; réparti en 2 groupes: 19 référent (resvératrol) et 19 placebo.	<ul style="list-style-type: none"> <li>H: resvératrol a des effets anti-inflammatoires puissants dans le cerveau des personnes atteintes de la MA.</li> <li>CJP: biomarqueurs de la MA (plasma Aβ40 et Aβ42, LCR Aβ40, Aβ42, tau et phospho-tau181); MMSE et ADCS-ADL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Référent: resvératrol 500 mg per os 1/1, augmentation de la dose de 500 mg toutes les 13 semaines, pour finir avec 1000 mg 2/1.</li> <li>Contrôle: placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pas d'amélioration significative du MMSE pour le groupe référent à 52S.</li> <li>pas d'association significative entre le MMSE et biomarqueurs du LCR ou plasma au début et à 52S.</li> <li>ADCS-ADL abaissé à 52 S dans les groupes placebo (p&lt;0.001) et resvératrol (p&lt;0.001); la différence de score ADL entre placebo et resvératrol étant non significative p=0.0565.</li> <li>Pas d'association significative entre Prot tau total du LCR et le groupe resvératrol.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LCR Aβ42 a été réduit de manière significative dans le groupe placebo et le groupe resvératrol à 52 S par rapport à T0. Et, la baisse du taux de LCR Aβ42 dans le groupe placebo à 52S est non significative par rapport à celle du groupe resvératrol p=0.0618.</li> <li>LCR Aβ40 a été réduit de manière significative (p&lt;0.01) dans le groupe resvératrol et placebo à 52S par rapport au niveau de référence, avec une diminution plus importante dans le groupe placebo.</li> <li>CIS: MMP9 du LCR réduit de manière significative dans le groupe Resvératrol</li> </ul>	aucun	public	consort 31% 
35	Examining the impact of grape metabolism on brain metabolism and cognitive function in patients with mild decline in cognition: A double-blind placebo controlled pilot study	Lee USA 2015	Experimental Gerontology 3,080	Un essai randomisé prospectif, contrôlé par placebo et en double aveugle; sur 6 mois.	10 patients, moyenne âge: 72.2 ± 4.7 ans; 50% de F; exclusion: MA ou autre démence; tt en cours pour MA; inclusion: tout changement personnel/compportement depuis 6mois.	<ul style="list-style-type: none"> <li>H: Identifier les changements métaboliques cérébraux cognitifs et régionaux associés à la consommation de poudre de raisin sur un déclin cognitif léger.</li> <li>CJP: à 0 et 6 mois: TEP scanner injecté des zones atteinte dans la MA, MMSE, WAAS, TMT, hamilton, sous-échelle cognitive/ADAS-Cog, Hopkins, Test de rétention visuelle de Benton BVRT, fluence verbale, BNT.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Référent: poudre de raisin lyophilisée faite de raisins frais californiens rouges, verts et bleu-noirs, 2/1</li> <li>Contrôle: placebo, 2/1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>au TEP, le groupe placebo a subi un déclin significatif du métabolisme du cortex cingulaire postérieur droit (p=0.01) et du cortex temporal postéro-latéral supérieur gauche (p=0.04). Aucun déclin significatif du métabolisme observé dans formulation active.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>comparaison tests neuropsychologique entre les bras: pas d'avantages significatifs du raisin.</li> <li>cortex pariétal sup droit et cortex temporal ant inf gauches=&gt; corrélation avec tests cognitifs de l'attention/mémoire de travail WAIS-III Digital Span, au sein du groupe référent (r=-0.69, p=0.04)</li> </ul>	polyphénols fournis par une entreprise, conflit d'intérêt		consort 40% 
19	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease	Turner USA 2015	American Academy of Neurology 8,05	essai randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle et chez des personnes atteints de la MA légère à modérée. sur 52 semaines;	119: 64 resvératrol (65,2%F et âge 69.8) - 55 placebo (50,9%F et âge 73) et un sous-groupe (n = 15) a été randomisé 4:1 (12 traités, 3 placebo) pour la pharmacocinétique	<ul style="list-style-type: none"> <li>H: hypothèse que le resvératrol modifierait les trajectoires des biomarqueurs de la MA</li> <li>CJP: évaluer la tolérance du resvératrol; évaluer l'effet sur le plasma et le LCR Aβ42 et Aβ40, le LCR tau et le phospho-tau 181, et l'IRM volumétrique au début et à la fin du tt; et examiner la pharmacocinétique.</li> <li>CJS: MMSE, échelle d'évaluation cognitive de la MA, ADCS-ADL, au Clinical Dementia Rating-sum of boxes, APOE; métabolisme de l'insuline et du glucose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Référent: resvératrol 500 mg per os 1/1 (augmentation de la dose par paliers de 500 mg toutes les 13S, pour finir à 1 000 mg 2/1)</li> <li>Contrôle: placebo, même schéma.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le resvératrol et ses principaux métabolites ont pénétré la barrière hémato-encéphalique.</li> <li>IRM a révélé que le volume du cerveau a davantage diminué dans le groupe traité (p = 0.025) avec une augmentation du volume ventriculaire (p = 0.05) à la semaine 52.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>taux d'Ab40 dans le LCR et dans le plasma ont davantage diminué dans le groupe placebo que dans le groupe traité au resvératrol à 52S (p&lt;0.002 et p&lt;0.024 respectivement).</li> <li>aucun effet significatif du resvératrol sur le plasma Aβ42, le LCR Aβ42, le LCR tau, le LCR phospho-tau 181, le volume de l'hippocampe, l'épaisseur du cortex entorhinal, le MMSE, le CDR, l'ADAS-cog, le NPI ou le métabolisme du glucose ou de l'insuline.</li> </ul>	aucun	public	consort 92% 





33	Effects of resveratrol on memory performance, hippocampus connectivity and microstructure in older adults – a randomized controlled trial	Huhn Allemagne 2018	NeuroImage 5,812	essai contrôlé randomisé double aveugle; sur 26 semaines	53 personnes âgées, moy âge 68,6 ans pour resveratrol et 67,5 pour placebo; sex ratio resveratrol (14F/13H), placebo (14F/12H) Et MMSE initial identique dans les 2 groupes moyenne=28	<ul style="list-style-type: none"> <li>•H : La supplémentation en resveratrol (200 mg/j) entraîne une amélioration des performances de la mémoire</li> <li>•CJP : version allemande du California Verbal Learning Task (CVLT)</li> <li>•CIS : baisse du taux d'HbA1c; TG, TMT, Mod Bent (test allemand, reconnaissance formes), L'IRM anatomique pour la volumétrie de l'hippocampe ;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réfèrent : 2cp/j;1cp: 100mg de resveratrol et 160 mg de quercétine pour améliorer la biodisponibilité</li> <li>•Contrôle : même schéma avec un placebo.</li> </ul>	Pas d'effets significatifs de 26 semaines de consommation de resveratrol, par rapport au placebo, sur la performance de la mémoire verbale mesurée	Il n'y a pas eu d'interaction significative par groupe de temps dans l'analyse principale des performances de la CVLT après la période d'intervention/placebo selon MANOVARM, $p=0.29$ ; Pas d'avantage significatif du resveratrol pour le ModBent test $p=0.052$ ; ni pour le TMT $p=0.33$ . Les mesures de la sous-zone Hippocampus MANOVARM n'a révélé aucun effet significatif $p=0.46$	Public	<b>CONSORT 88%</b> 
22	Effects of Resveratrol on Memory Performance, Hippocampal Functional Connectivity, and Glucose Metabolism in Healthy Older Adults	Witte Allemagne 2014	The Journal of Neuroscience 6,074	essai randomisé en double aveugle contre placebo; sur 26 semaines	46 personnes avec BMI (25-30), moy âge 64,8 ans pour resveratrol et 63,7 pour placebo; sex ratio resveratrol (9F/14H), placebo (9F/14H); Inclusion si MMSE >26	<ul style="list-style-type: none"> <li>•H : évaluer les effets du resveratrol sur les performances de la mémoire dans une cohorte d'adultes âgés en bonne santé</li> <li>•CJP : Test d'apprentissage verbal auditif (AVLT) ; l'hippocampe exploré à l'aide de l'IRM</li> <li>•CIS : HbA1c, l'épaisseur du milieu de l'intima carotidien (CIMT).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réfèrent : 23 sujets devaient suivre une prise quotidienne de quatre gélules (au total 200 mg de resveratrol et 320 mg de quercétine) ;</li> <li>•Contrôle : même schéma avec placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Aucun changement significatif dans le volume total de matière grise ou dans le volume ou la microstructure de l'hippocampe n'a été noté <math>p=0.64</math>.</li> <li>•Les sujets du groupe resveratrol ont montré des augmentations significatives de la connectivité fonctionnelle de l'hippocampe dans les zones frontale, pariétale et occipitale par rapport au placebo <math>p&lt;0.05</math></li> </ul>	gélules ont été fournies par un laboratoire ;  Public	<b>CONSORT 70%</b> 	
34	Effects of 90 Days of Resveratrol Supplementation on Cognitive Function in Elders: A Pilot Study	Anton USA 2018	THE JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE 1,395	essai contrôlé randomisé double aveugle; sur 90 jours.	32 adultes âgés (79+/14 ans) moyenne=73ans en bonne santé, vivant en communauté et en surpoids (lmc entre 25 et 35) ; SR 50/50, MMSE>ou=24; réparés au hasard dans l'un des trois groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> <li>•H : la supplémentation en resveratrol, par rapport à un placebo, améliorerait les performances cognitives</li> <li>•CJP : Digit span; Digit Symbol Substitution test DSST; la fluence verbale; Controlled oral word association ; la capacité cognitive d'alternance et la vitesse psychomotrice ; Trail Making ; Erikson-Flanker ; inhibition; Hopkins : Test d'apprentissage verbal ; et changement de tâche.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•resveratrol à faible dose (300mg/jour) ; n=12 ;</li> <li>•resveratrol à forte dose (1000mg/jour) : n=10;</li> <li>•placebo : n=10</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•suggère que la supplémentation en resveratrol à une dose de 1000mg/jour peut améliorer la vitesse psychomotrice TMT partie A <math>p=0.02</math>; mais ne peut pas améliorer la partie B du test TMT: résultats non significatifs <math>p=0.77</math></li> </ul>	oui pour l'auteur principal: a été consulté pour Resverage Organics, le fournisseur du produit resveratrol utilisé dans cet essai.  Public	<b>CONSORT 44%</b> 	
36	Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment	Krikorian USA 2009	British Journal of Nutrition 3,302	essai contrôlé, randomisé simple aveugle; sur 12 semaines	12 personnes, 78+/2ans, (8H et 4F) ; recrutés dans la communauté sur publicité dans les journaux. Répartition : 7 placebo et 5 référent.	<ul style="list-style-type: none"> <li>•H : évaluer l'effet d'une supplémentation en jus de raisin Concord (sépage) sur les performances de la mémoire chez des adultes âgés présentant un déclin de la mémoire précoce lié à l'âge.</li> <li>•CJP : Le California Verbal Learning Test ; apprentissage verbal et la rétention, et le Spatial Paired Associate Learning Test ; la mémoire non verbale.</li> <li>•CIS : glucose et insuline sérique, GDS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Réfèrent : P=1 54-64kg) recevaient 444 ml/j de jus Concord/J ; P=(65-76 =&gt; 532 ml/j ; P=(77-91)=&gt;621 ml/j).</li> <li>•Contrôle : même schéma avec un placebo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pas d'avantage significatif du resveratrol par rapport au placebo pour les test CVLT et SPALT.</li> <li>•augmentation de l'insuline à jeun pour ceux qui ont reçu du jus de raisin en l'absence de changements de poids et de tour de taille <math>p=0.03</math>.</li> </ul>	Privé, entreprise Concord Welch food	<b>Consort 33%</b> 	






23	Cognitive and mood improvements following acute supplementation with purple grape juice in healthy young adults	Haskell-Ramsay UK 2017	European Journal of Nutrition 4,449	Essai contrôlé randomisé, en double aveugle et croisé. Les participants ont eu d'abord des tests cognitifs en pré-dose puis ont absorbé 230 ml de jus et ont à nouveau effectué les tests cognitifs 20 min plus tard ; et inversement 1 semaine après avec l'autre jus.	20 participants (7 hommes ; âge moyen de 21,05 ans, écart-type de 0,89), pas d'antécédents, pas d'alcool. Les participants sont leur propre témoin.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• H : examiner les effets aigus sur la cognition et l'humeur d'une portion individuelle de 230 ml de jus de raisin violet disponible dans le commerce chez de jeunes adultes en bonne santé 20 min après ingestion.</li> <li>• CJP : système informatisé: COMPASS, composée de la mémoire épisodique, de travail et de l'attention.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Référent : boisson de 230 ml contenant 200 ml de jus de raisin violet ;</li> <li>• Contrôle : 200 ml de jus de raisin blanc, plus 10 ml de cordial au goût de cassis et 20 ml d'eau froide.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• la consommation aiguë de jus de raisin violet peut améliorer certaines performances cognitives et de l'humeur chez les jeunes adultes.</li> <li>• Mais aucune association significative entre le jus violet et les scores cognitifs composites n'a été observée <b>p&lt;0,05</b>.</li> </ul>	aucun	public	<p><b>Consort 32%</b></p> 
37	a randomised double blind, clinical trial on effects of a vitis vinifera extract on cognitive function in healthy older adults	calapai Italie 2017	frontiers in pharmacology 4,400	essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo. randomisation par blocs de 3 (2 + 1); sur 12 semaines,	111 sujets, moyenne âge 66 ans (entre 55-75 ans), 54H/57F, sans maladie neuro cognitive sous jacente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• H : la consommation d'extrait de vitis vinifera 250mg/J pourrait améliorer les fonctions cognitives et l'état neuropsychologique des personnes âgées en bonne santé, contre placebo.</li> <li>• CJP : MMSE, du Beck Depression Inventory (BDI), de la Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) et de la Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Référent : supplémentation orale une fois par jour de 250 mg de Cognigraphe® pendant 12 S</li> <li>• Contrôle : même schéma avec placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• un potentiel neuroprotecteur de l'extrait de V. vinifera sur la fonction cognitive chez les adultes âgés en bonne santé.</li> <li>• score RBANS a été augmenté par Cognigraphe par rapport aux niveaux de base et au placebo (r = 0,55, 0,95% CI 0,48, 6,07 ; <b>p &lt; 0,001</b>) ; sur l'attention, le langage, le rappel immédiat et différé.</li> </ul>	Public, capsules cognigrap fournies par un laboratoire	<p><b>Consort 75%</b></p> 	

Numéro	Titre	Auteur pays Année	Revue Impact factor	Type étude Durée	Population	Critère de jugement principal	Evaluation des apports alimentaire	Principaux Résultats	Résultats chiffrés	conflit intérêt	Financement	Evaluation, critère qualité
42	Pattern of polyphenol intake and the long-term risk of dementia in older persons	Lefèvre-Arbogast France 2018	American Academy of Neurology 8,055	cohorte prospective française, de 12 ans.	1329 personnes de 3 villes : bordeaux, dijon et montpellier, moyenne âge 75,8; femmes 62% .	<ul style="list-style-type: none"> <li>H : consommation de polyphénols serait associé au risque de démente et de MA, modèle de Cox. <ul style="list-style-type: none"> <li>CJP : neurologues valident le diagnostic de démente avec Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux DSM IV.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>apports en polyphénols déterminés par un rappel alimentaire de 24 h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>un modèle de polyphénols était associé à un risque de démente plus faible.</li> <li>Le modèle a combiné plusieurs flavonoïdes (dihydroflavonoïdes, anthocyanines, isoflavonoïdes, flavanones), stilbènes ( resvératrol), lignanes et autres sous-classes</li> </ul>	sur analyses multivariées: modèle de polyphénols est resté associé à un risque plus faible de démente <b>p&lt;0.007</b> , également risque plus faible de MA <b>p=0.047</b> .	aucun	public	 strobe =66%
31	Fruit and Vegetable Juices and Alzheimer's Disease: The Kame Project	Dai USA 2006	The American Journal of Medicine 5,003	cohorte issue du projet Kame, étude observationnelle, prospective, évaluation CJP tous les 2 ans. sur 11 ans.	<ul style="list-style-type: none"> <li>1836 Américains d'origine japonaise (96 à 100%) qui étaient exempts de démente au départ (1992-1994) et qui ont été suivis jusqu'en 2001. <ul style="list-style-type: none"> <li>SR : 50/55% de femmes et moyenne âge : 71,8</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>H : consommation de jus de fruits et légumes, serait protectrice et retarderait l'apparition de la MA</li> <li>CJP : Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI); critères de démente du Manuel diagnostique et statistique, quatrième édition (DSM IV); les critères du NINCDS-ADRDA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>quantité de polyphénols consommé : questionnaire semi-quantitatif pour les populations asiatiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>la consommation fréquente de jus de fruits et de légumes était associée à une diminution du risque de MA. Cette association inverse était plus forte après ajustement sur facteurs de confusion.</li> <li>pas d'association significative entre vitamines C/E / β-carotène, thé et MA (p non disponible).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le risque de MA a considérablement diminué avec l'augmentation de la fréquence de consommation de jus, après ajustement des apports alimentaire, sexe, BMI, activité physique..: HR de 0,24 (intervalle de confiance [C] de 95 % = 0,09-0,61) <b>p &lt; 0,01</b>.</li> </ul>	aucun	public	 strobe 60%
44	Flavonoid Intake and Cognitive Decline over a 10-Year Period	Letenneur France 2007	American Journal of Epidemiology 4,473	cohorte PAQUID, prospective de 1990 à 2000; de 10 ans.	1 640 participants âgées de 65 ans. Moy âge 76,98 ans. SR (687H/953F), exempts de MA au départ.	<ul style="list-style-type: none"> <li>H : déterminer si l'association entre apport en flavonoïde et déclin cognitif existe.</li> <li>CJP : psychologue pour entretien en 1988-1989; et 1, 3, 5, 8, 10 et 13 ans après; avec MMSE, BVRT, Isaacs SetTest.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>alimentaire : 169 sujets ont été interrogés puis extrapolation aux 1640 patients; quantité de flavonoïdes dans les aliments répartis en quartiles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>consommation élevée de flavonoïde à partir de l'alimentation est associée à un meilleur fonctionnement cognitif au départ et aussi à une évolution plus favorable des performances cognitives sur une période de 10 ans.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>scores MMSE, Isaacs Set Test, et BVRT des quartiles supérieurs de flavonoïdes sont significatifs à 10 ans si ajustés que âge, sexe, éducation <b>p=0,0097 et 0,037</b>.</li> <li>l'admission de flavonoïde a été associée à de meilleurs scores MMSE au départ (<b>p=0,019</b>) et en fonction du temps (<b>p=0,046</b>). Mais 10 ans après avec analyse ajustée (sexe, âge, tabac, BMI, éducation), résultats MMSE non significatifs, <b>p=0,24</b>.</li> </ul>	Mixte, laboratoire Novartis	 strobe 54%	



40	Flavonol Intake and Cognitive Decline in Middle-Aged Adults	Root USA 2015	Journal of Medicinal Food 1,955	cohorte prospective de 1987 à 1998; sur 11 ans.	10,041 personnes, MA 53,98; SR: 44,7% H	<ul style="list-style-type: none"> <li>H : une consommation élevée de flavonols alimentaires chez les adultes d'âge moyen est associée à une diminution des taux de déclin cognitif.</li> <li>CIP : rappel différé, DSST digit symbol WAIS-R, fluidité verbale: multilingual aphasia examination.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Questionnaire alimentaire 66, extrapolé la quantité de polyph notemment flavonol dans les aliments; répartis en 5 quartiles.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>l'augmentation de consommation de flavonols a été significativement associée à la préservation de la fonction cognitive combinée (<math>P &lt; 0,001</math>).</li> </ul>	aucun	public	<p>mais quand on prend en détail les CIP : pour digit symbol WAIS-R, résultat significatif <math>p &lt; 0,001</math>; pour le rappel différé et fluence verbale, pas d'association significative <math>p = 0,582</math> et <math>p = 0,137</math>.</p> 
43	Total and specific polyphenols Intakes in Midlife Are Associated with Cognitive Function Measured 13 Years Later	Kesse-Guyot France 2012	The Journal of Nutrition 3,592	Cohorte étude SU.VI.MAX 2 (2007-2009), issue de la population (SU.VI.MA X 1994-1996 de 2 ans.	population adulte 2574 participants, 45 à 60 ans au départ(1994-1996) ; âge moyen 66 ans en 2007-2009 moyenne de 54,9% d'hommes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>évaluer l'association à long terme entre la consommation totale de polyphénols (et par classe) et les performances cognitives 13 plus tard.</li> <li>CIP : Les troubles de la mémoire autodéclarés (oui/non) ont été enregistrés au départ (1994), puis entre 2007-2009 : mémoire épisodique a été évaluée à l'aide du RI-48; fluence verbale : le TMT Delis-Kaplan et Digit span test.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>remplir un dossier diététique sur 24 heures tous les 2 mois, 6 dossiers/an</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>un apport total de polyphénols est associé de façon significative <math>p = 0,01</math> au langage et mémoire verbale (fluence verbale et RI48); flavonoïdes et flavonols (<math>p = 0,03</math> et <math>0,01</math>). •Mais pas d'association significative entre polyphénols et fonction exécutive (Digit span et TMT) <math>p = 0,09</math></li> </ul>	Mixte	<p>association négative significative entre les scores du Digit-Span et la prise de dihydrochalcones (<math>P = 0,01</math>), de catéchines (<math>P = 0,01</math>), de proanthocyanidines (<math>P = 0,01</math>) et de flavonols (<math>P = 0,01</math>) ont été détectées.</p> 	
32	Polyphenol-Rich Foods in the Mediterranean Diet are Better Cognitive Function in Elderly Subjects at high Cardiovascular Risk	Valls-Pedretta Espagne 2012	Journal of Alzheimer's Disease 3,92	cohorte octobre 2004 à décembre 2009, soit 5 ans.	447 personnes, âgées espagnole, moy 66,9 (54,7-80,2), 52% de femmes. Pop tirée de la cohorte de l'étude PREDIMED: avec un diabète ou avec au moins 3 FDR CV; tabagisme, HTA, la dyslipidémie, le surpoids.	<ul style="list-style-type: none"> <li>H : déterminer si la consommation d'aliments riches en antioxydants issus du régime méditerranéen était associée à de meilleures performances cognitives.</li> <li>CIP : MMSE ; le test d'apprentissage verbal auditif de Rey (RAVLT) ; le test d'association verbale: WMS; digit span test ; le test couleur: fonction exécutive; test fluence verbale.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>questionnaire de fréquence alimentaire (FFQ) valide de 137 points et converties en apports quotidiens, complété de l'excrétion urinaire de polyphénols, un biomarqueur objectif de l'apport en phénols.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>l'excrétion urinaire de polyphénols a été associée de manière indépendante aux performances de la mémoire seulement sur le rappel immédiat du RAVLT.</li> <li>corrélation inverse entre polyphénols urinaire et la CRP.</li> <li>argument supplémentaire en faveur des aliments riches en antioxydants.</li> </ul>	aucun	Public	<p>Association indépendante du RAVLT rappel immédiat avec l'excrétion urinaire de polyphénols par analyse de régression linéaire multiple sur le genre, éducation, âge (sur 10 ans) <math>p = 0,015</math> ; sauf pour RAVLT rappel tardif avec le diabète <math>p = 0,053</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pas d'association significative <math>p &gt; 0,05</math> entre polyphénols urinaire et MMSE, fluence verbale et WMS-digit span test.</li> </ul> 
41	Flavonoid intake in relation to cognitive function in the later life in the Lothian Birth Cohort 1936	Butchart UK 2011	British Journal of Nutrition 3,302	étude longitudinale, le, cohorte multicentrique écossaise, Lothian Birth Cohort de 1936 à 2004/2007; sur 3 ans.	étude longitudinale, même pop à 11 et 70 ans ; 882 personnes 48% hommes, Capacité cognitive initiale mesurée en 1936 par tests QI à 11ans.	<ul style="list-style-type: none"> <li>H : le rôle potentiel des flavonoïdes dans la réduction du déclin cognitif, après ajustement des capacités cognitives antérieures et d'autres variables confusionnelles potentielles.</li> <li>CIP : en 1936 le QI et en 2004/2007 : test de Moray (QI), MMSE (NART) : prononciation de mots irréguliers, et la fluence verbale ; WAIS et WMS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>alimentaire : version 7.0 du FFQ (foof frequency) énumère 168 aliments au cours des 2 ou 3 mois précédents.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Résultats significatifs initialement que pour : flavonoïdes (quand ajusté sur âge et sexe) pour QI, NART et fluence verbale <math>\rightarrow p &lt; 0,01</math>; mais quand on ajuste sur le QI 11ans, tabagisme, le groupe socio-économique, les années d'études ; ce n'est plus significatif.</li> </ul>	aucun	Public	<p>Résultats significatifs initialement que pour : flavonoïdes (quand ajusté sur âge et sexe) pour QI, NART et fluence verbale <math>\rightarrow p &lt; 0,01</math>; mais quand on ajuste sur le QI 11ans, tabagisme, le groupe socio-économique, les années d'études ; ce n'est plus significatif.</p> 

39	Dietary intake of berries and flavonoids in relation to cognitive decline	Devore USA 2012	Annals of Neurology 9,4	cohorte prospective de femmes âgées dans une étude de santé des infirmières, sur 21 ans.	16010 femmes infirmières, MA =74,2	<ul style="list-style-type: none"> <li>H: une plus grande consommation de baies et de flavonoïdes serait associée à des taux plus lents de déclin cognitif</li> <li>CJP: Entretien téléphonique: MMSE; East Boston Memory Test - rappels immédiats et différés ; fluidité verbale; et digit span</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>questionnaire semi-quantitatif de Willett à 61 questions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>une consommation totale de flavonoïdes plus élevée a été associée à des taux plus faibles de déclin cognitif (moy des scores des CJP) dans les modèles ajustés sur l'âge et du niveau d'éducation <b>p= 0,029</b>; mais quand ajusté sur âge, éducation, sport, IMC, de l'apport calorique total et du revenu annuel du ménage; résultats non significatif <b>p=0,053</b>.</li> </ul>	aucun	public	<ul style="list-style-type: none"> <li>consommation myrtilles et de fraises a été associée à des taux plus faibles de déclin cognitif <b>p=0,014 et p= 0,022</b>.</li> <li>les femmes ayant une consommation plus élevée de baies et de flavonoïdes totaux semblaient avoir retardé le vieillissement cognitif de pas moins de 2,5 ans; après ajustement .</li> </ul> 	<b>stroke=57%</b>
38	Dietary antioxidants and long-term risk of dementia	Devore Pays Bas 2010	archives of neurology 7,271	cohorte prospective sur 14 ans,	5395 participants présentant un risque de démence incidente, MA=67,7 , pas de Sex ratio donné	<ul style="list-style-type: none"> <li>H:évaluer les associations entre la vitamine E, la vitamine C, le bêta-carotène et les flavonoïdes et le risque de démence à long terme</li> <li>CJP: cognitif :MMSE, état mental gériatrique GMS ; et +/- CAMDEX si MMSE &lt;26 ou GMS &gt;0. Démence : DSM-III-R, MA (NINCDS-ADRDA) et la démence vasculaire (NINDS-AIREN)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>questionnaire semi-quantitatif (SFFQ) sur l'année écoulée, 170 aliments.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nous n'avons constaté aucune interaction significative entre la vitamine C, le bêta-carotène ou les flavonoïdes <b>p=0,6</b> en fonction du temps par rapport au risque de démence et ou MA.</li> </ul>	aucun	public	<ul style="list-style-type: none"> <li>apport plus élevé en vitamine E au départ a été associé à un risque moindre de démence à long terme <b>p=0,02 =&gt; 1/3 sup des vitE avaient 25% de chance en moins de développer une démence par rapport au 1/3 inf : HR=0,75 ICI(0,59-0,95); résultats ajustés</b></li> </ul> 	<b>stroke 59%</b>

Numéro	Titre	Auteur pays Année	Revue Impact factor	Type étude	Matériel	Hypothèse/Objectif Critère de jugement principal	Méthode	Principaux Résultats	Résultats chiffrés	conflit intérêt	Financement	Evaluation, critère qualité
30	The protective effects of polyphenols on Alzheimer's disease: A systematic review	Colizzi Pays Bas 2018	Alzheimer's Association, 3,92	revue systématique de la littérature : études pertinentes sur les effets bénéfiques des polyphénols sur la MA.	Issues de Pubmed et web of science	<ul style="list-style-type: none"> <li>but de cette revue systématique était de rassembler et d'évaluer toutes les études pertinentes sur les effets bénéfiques des polyphénols sur la MA.</li> <li>Critères de qualité sur 10 points basée sur l'échelle du Dr Jessica Kiefe-de Jong et valeurs p de chaque étude.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>études observationnelles et essais randomisés sur l'homme ont été inclus datant des 10 dernières années</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>24 études sélectionnées au final;</li> <li>50% ont montré une association + entre polyph et MA (études obs et essai contrôlé randomisés);</li> <li>29% résultats mixtes et</li> <li>21% association négative.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La note moyenne globale sur la qualité des études était de 6,3/10.</li> <li>Moyenne de 6/10 pour association+ entre polyph et MA;</li> <li>6,4 pour association négative et 7 pour résultats mixtes.</li> </ul>	aucun	public	prisma 74% 
20	Ultrastructural alterations of Alzheimer's disease paired helical filaments by grape seed-derived polyphenols	Ksiazak-Reding USA 2012	Neurobiology of Aging 4,398	étude in vitro	4 cerveaux humain entre 74 et 91 ans, 2 hommes 2 femmes, diagnostic de leur vivant MA	<ul style="list-style-type: none"> <li>CJP : examiner un effet direct de GSPE (extrait de proanthocyanidines des pépins de raisin) sur Prot tau isolées à partir de cerveaux malade de la MA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Référent : incubation des prot tau avec la GSPE entre 0-24 heures;</li> <li>Contrôle : bleu de méthylène.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GSPE perturbe la structure des Prot tau des cerveaux MA: désintégration des PHF en fragments plus petits. GSPE peut interagir de manière non covalente et se lier de manière plus ou moins sélective à certaines parties des prot tau</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>après un traitement d'une heure avec 100 µM de SPGE, le nombre de filaments est tombé à 55 à 9 % (écart-type moyen, n 4, <b>p 0,01</b>) par rapport aux contrôles.</li> </ul>	aucun	public	ND
24	Resveratrol Induces Differentiation of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells into Neuron-Like Cells	Chine Guo 2017	Stem Cells International, 3,902	étude in vitro	cellules souches humaine ombilicales	<ul style="list-style-type: none"> <li>H : selon laquelle le resvératrol induit une différenciation des CSM-HUC (cellules souches ombilicales) en cellules de type neuronal.</li> <li>CJP : cytométrie de flux a été utilisée pour déterminer les antigènes de surface à différents stades des CSM-HUC (P2, P5 et P10). La nestine, la neurospécificité-énolase (NSE) et la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) ont été détectées par immunocytochimie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CSM-HUC ont été traitées avec du resvératrol à différentes concentrations : 0;7,5;15 et 30 mg/L</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>effet dose : resvératrol peut induire la différenciation des CSM-UCH en cellules de type neuronal de manière efficace à certaines concentrations. avec le traitement au resvératrol (30,0 mg/L) des CSM-UCH pendant 1 h, le rapport des cellules de type neuronal a atteint 50 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le tt au resvératrol a augmenté le nombre de cellules positives pour la nestine et les ESN à des [C] de 15 et 30 mg/L 4h après le tt, <b>p&lt;0,01</b>. Le tt au resvératrol à 7,5 mg/L n'a pas modifié le nombre de cellules positives pour la nestine et les ESN p &gt; 0,05.</li> <li>L'expression négative de la GFAP dans les CSM-UC indique que la surcharge n'a pas entraîné de différenciation des CSM-UC dans les cellules gliales.</li> </ul>	aucun	Public	ND
21	Molecular Hairpin: A Possible Model for Inhibition of Tau Aggregation by Tannic Acid	Yao Chine 2013	American Chemical Society 2,584	étude in vitro	R3 (prot Tau) synthétisée	<ul style="list-style-type: none"> <li>H : étudier l'activité inhibitrice de l'acide tannique sur l'agrégation prot tau au niveau atomique, en utilisant une protéine modèle R3. Utilisation d'un polyphénol végétal polymérique, l'acide tannique AT, en comparaison avec son monomère moléculaire, l'acide gallique AG.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les prot tau sont mises en présence de l'AT à différentes concentrations et en comparaison avec l'AG.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>le peptide tau interagit de manière reconnaissable et significative <b>p&lt;0,05</b> avec l'AT en formant une structure en épingle à cheveux, une caractéristique structurelle clé nécessaire pour inhiber la polymérisation du tau, en plus de la liaison hydrogène, de l'interaction hydrophobe et de l'interaction électrique statique,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>les niveaux d'agrégats entre AT et R3 diffèrent en fonction du temps d'incubation : désagrégation observée au stade précoce (0-30 min), mais désagrégation modérée observée au stade ultérieur (30-60 min) =&gt; désagrégation des 1er intermédiaires de R3 tels que oligomères.</li> <li>sans TA, le filament R3 était épais et long ; avec 3 µM TA, le fibrils est devenu court et mince (26 nm en largeur et 1.1 µm en Longueur) ; et avec 15 µM TA, seule une quantité infime de filaments (24 nm en l et 0.5 µm en L) a été observée.</li> </ul>	aucun	Public	ND

# Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles



*French translation of the STROBE Reporting Guidelines for writing and reading observational studies in epidemiology*

Laboratoire ER3S (Atelier SHERPAS), Unité de recherche pluridisciplinaire Sport, Santé, Société - Université d'Artois

## RÉSUMÉ

Cet article présente sommairement les lignes directrices STROBE sous forme d'une fiche synthétique.

STROBE est prévue pour rapporter les études observationnelles (suivi de cohorte, études cas-témoins, études transversales).

Une traduction française originale de la liste de contrôle est proposée.

Cette traduction est mise à disposition en accès libre selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](#).

Niveau de preuve. – Non adapté.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Open access under [CC BY-NC-ND license](#).

## SUMMARY

*This article presents guidelines STROBE as a summary sheet.*

*STROBE is provided for reporting observational studies (cohort, case-control studies, cross-sectional studies).*

*An original French translation of the checklist is proposed.*

*This translation is open access under a [Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License](#).*

*Level of evidence. – Not applicable.*

© 2014 Elsevier Masson SAS. Open access under [CC BY-NC-ND license](#).

**Michel Gedda**  
(Directeur général des Instituts de formation en masso-kinésithérapie et ergothérapie de Berck-sur-Mer, Rédacteur en chef de « Kinésithérapie, la Revue »)

## Mots clés

Édition  
Étude observationnelle  
Évaluation  
Pratique factuelle  
Qualité  
Lecture  
Recherche  
Rédaction  
Responsabilité  
Standard  
Transparence

## Keywords

Edition  
Observational study  
Assessment  
Evidence-based practice  
Quality  
Reading  
Research  
Reporting  
Responsibility  
Standard  
Transparency

DOIs des articles originaux :

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.006>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.004>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.009>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.002>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.007>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.010>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.005>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.001>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.011>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.008>

Adresse e-mail :  
[direction@a-3pm.org](mailto:direction@a-3pm.org)



Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE.

	Item N°	Recommandation
<b>Titre et résumé</b>	1	(a) Indiquer dans le titre ou dans le résumé le type d'étude réalisée en termes couramment utilisés (b) Fournir dans le résumé une information synthétique et objective sur ce qui a été fait et ce qui a été trouvé
<b>Introduction</b>		
Contexte/justification	2	Expliquer le contexte scientifique et la légitimité de l'étude en question
Objectifs	3	Citer les objectifs spécifiques, y compris toutes les hypothèses <i>a priori</i>
<b>Méthodes</b>		
Conception de l'étude	4	Présenter les éléments clés de la conception de l'étude en tout début de document
Contexte	5	Décrire le contexte, les lieux et les dates pertinentes, y compris les périodes de recrutement, d'exposition, de suivi et de recueil de données
Population	6	(a) <i>Étude de cohorte</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes de sélection des sujets. Décrire les méthodes de suivi <i>Étude cas-témoin</i> – Indiquer les critères d'éligibilité, et les sources et méthodes pour identifier les cas et sélectionner les témoins. Justifier le choix des cas et des témoins <i>Étude transversale</i> – Indiquer les critères d'éligibilité et les sources et méthodes de sélection des participants  (b) <i>Étude de cohorte</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de sujets exposés et non exposés <i>Étude cas-témoin</i> – Pour les études appariées, indiquer les critères d'appariement et le nombre de témoins par cas
Variables	7	Définir clairement tous les critères de résultats, les expositions, les facteurs de prédiction, les facteurs de confusion potentiels, et les facteurs d'influence. Indiquer les critères diagnostiques, le cas échéant
Sources de données/mesures	8*	Pour chaque variable d'intérêt, indiquer les sources de données et les détails des méthodes d'évaluation (mesures). Décrire la comparabilité des méthodes d'évaluation s'il y a plus d'un groupe
Biais	9	Décrire toutes les mesures prises pour éviter les sources potentielles de biais
Taille de l'étude	10	Expliquer comment a été déterminé le nombre de sujets à inclure
Variables quantitatives	11	Expliquer comment les variables quantitatives ont été traitées dans les analyses. Le cas échéant, décrire quels regroupements ont été effectués et pourquoi
Analyses statistiques	12	(a) Décrire toutes les analyses statistiques, y compris celles utilisées pour contrôler les facteurs de confusion (b) Décrire toutes les méthodes utilisées pour examiner les sous-groupes et les interactions (c) Expliquer comment les données manquantes ont été traitées  (d) <i>Étude de cohorte</i> – Le cas échéant, expliquer comment les perdus de vue ont été traités <i>Étude cas-témoin</i> – Le cas échéant, expliquer comment l'appariement des cas et des témoins a été réalisé <i>Étude transversale</i> – Le cas échéant, décrire les méthodes d'analyse qui tiennent compte de la stratégie d'échantillonnage (e) Décrire toutes les analyses de sensibilité
<b>Résultats</b>		
Population	13*	(a) Rapporter le nombre d'individus à chaque étape de l'étude – par exemple : potentiellement éligibles, examinés pour l'éligibilité, confirmés éligibles, inclus dans l'étude, complètement suivis, et analysés (b) Indiquer les raisons de non-participation à chaque étape (c) Envisager l'utilisation d'un diagramme de flux
Données descriptives	14*	(a) Indiquer les caractéristiques de la population étudiée (par exemple : démographiques, cliniques, sociales) et les informations sur les expositions et les facteurs de confusion potentiels (b) Indiquer le nombre de sujets inclus avec des données manquantes pour chaque variable d'intérêt (c) <i>Étude de cohorte</i> – Résumer la période de suivi (par exemple : nombre moyen et total)

## Traduction de dix lignes directrices pour les articles de recherche

**Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle STROBE (suite).**

	Item N°	Recommandation
Données obtenues	15*	<i>Étude de cohorte</i> – Rapporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés au cours du temps
		<i>Étude cas-témoin</i> – Reporter le nombre de sujets pour chaque catégorie d'exposition, ou les indicateurs du niveau d'exposition mesurés
		<i>Étude transversale</i> – Reporter le nombre d'évènements survenus ou les indicateurs mesurés
Principaux résultats	16	(a) Indiquer les estimations non ajustées et, le cas échéant, les estimations après ajustement sur les facteurs de confusion avec leur précision (par exemple : intervalle de confiance de 95 %). Expliciter quels facteurs de confusion ont été pris en compte et pourquoi ils ont été inclus (b) Indiquer les valeurs bornes des intervalles lorsque les variables continues ont été catégorisées (c) Selon les situations, traduire les estimations de risque relatif en risque absolu sur une période de temps (cliniquement) interprétable
Autres analyses	17	Mentionner les autres analyses réalisées—par exemple : analyses de sous-groupes, recherche d'interactions, et analyses de sensibilité
<b>Discussion</b>		
Résultats clés	18	Résumer les principaux résultats en se référant aux objectifs de l'étude
Limitations	19	Discuter les limites de l'étude, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécisions. Discuter du sens et de l'importance de tout biais potentiel
Interprétation	20	Donner une interprétation générale prudente des résultats compte tenu des objectifs, des limites de l'étude, de la multiplicité des analyses, des résultats d'études similaires, et de tout autre élément pertinent
« Généralisabilité »	21	Discuter la « généralisabilité » (validité externe) des résultats de l'étude
<b>Autre information</b>		
Financement	22	Indiquer la source de financement et le rôle des financeurs pour l'étude rapportée, le cas échéant, pour l'étude originale sur laquelle s'appuie l'article présenté

\*Indiquer l'information séparément pour les cas et les témoins dans les études cas-témoins et, le cas échéant, pour les groupes exposés et non-exposés dans les études de cohorte et les études transversales.

**Remarque** : Un article d'élaboration et d'explication traite chaque item de la liste de contrôle et indique le cadre méthodologique de référence accompagné d'exemples publiés dont la rédaction est claire. La liste de contrôle STROBE s'utilise mieux à l'aide de cet article (disponible gratuitement sur les sites Web de PLoS Medicine - <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine - <http://www.annals.org/>, et Epidemiology - <http://www.epidem.com/>).



# Traduction française des lignes directrices CONSORT pour l'écriture et la lecture des essais contrôlés randomisés



## *French translation of the CONSORT Reporting Guidelines for writing and reading parallel group randomised trials*

Laboratoire ER3S (Atelier SHERPAS), Unité de recherche pluridisciplinaire Sport, Santé, Société - Université d'Artois, France

**Michel Gedda**  
(Directeur général des Instituts de formation en masso-kinésithérapie et ergothérapie de Berck-sur-Mer, Rédacteur en chef de « Kinésithérapie, la Revue »)

### RÉSUMÉ

Cet article présente sommairement les lignes directrices CONSORT 2010 sous forme d'une fiche synthétique.

CONSORT est prévue pour la rédaction des essais contrôlés randomisés.

La traduction française de la liste de contrôle et de son diagramme de flux est reprise.

Niveau de preuve. – non adapté.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Open access under [CC BY-NC-ND license](#).

### SUMMARY

*This article presents guidelines CONSORT 2010 as a summary sheet.*

*CONSORT is provided for reporting parallel group randomised trials.*

*The French translation of the checklist and his flow diagram is included.*

*Level of evidence. – not applicable.*

© 2014 Elsevier Masson SAS. Open access under [CC BY-NC-ND license](#).

### Mots clés

Édition  
Évaluation  
Pratique factuelle  
Qualité  
Lecture  
Recherche  
Rédaction  
Responsabilité  
Standard  
Transparence

### Keywords

*Edition  
Assessment  
Evidence-based practice  
Quality  
Reading  
Research  
Reporting  
Responsibility  
Standard  
Transparency*

DOIs des articles originaux :

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.006>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.003>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.004>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.009>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.007>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.010>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.005>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.001>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.011>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.008>

Adresse e-mail :  
[direction@a-3pm.org](mailto:direction@a-3pm.org)



**Tableau I. Traduction française de la liste de contrôle CONSORT 2010 proposée par Cannac et al. [6].**

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
<b>TITRE &amp; RÉSUMÉ</b>			
	1a	Identification en tant qu' "essai randomisé" dans le titre	
	1b	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats et conclusions (pour une aide spécifique voir CONSORT pour <i>Abstract</i> )	
<b>INTRODUCTION</b>			
Contexte et objectifs	2a	Contexte scientifique et explication du bien-fondé	
	2b	Objectifs spécifiques et hypothèses	
<b>MÉTHODES</b>			
Plan de l'essai	3a	Description du plan de l'essai (tel que : groupes parallèles, plan factoriel) en incluant les ratios d'allocation	
	3b	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tel que les critères d'éligibilité), en expliquer la raison	
Participants	4a	Critères d'éligibilité des participants	
	4b	Structures et lieux de recueil des données	
Interventions	5	Interventions pour chaque groupe avec suffisamment de détails pour pouvoir reproduire l'étude, en incluant comment et quand elles ont été véritablement conduites	
Critères de jugement	6a	Critères "a priori" de jugement principal et secondaires entièrement définis, en incluant comment et quand ils ont été évalués	
	6b	Changement quelconque de critères de jugement après le début de l'essai, en expliquer la raison	
Taille de l'échantillon	7a	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminée ?	
	7b	Quand cela est applicable, explication des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt	
<b>RANDOMISATION</b>			
Production de la séquence	8a	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort	
	8b	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction (comme par ex. : par blocs, avec la taille des blocs)	
Mécanisme d'assignation secrète	9	Mécanisme utilisé pour mettre en œuvre la séquence d'allocation randomisée (comme par exemple : l'utilisation d'enveloppes numérotées séquentiellement), en décrivant chaque mesure prise pour masquer l'allocation jusqu'à l'assignation des interventions.	
Mise en œuvre	10	Qui a généré la séquence d'allocation, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants à leurs groupes	
Aveugle	11a	Au cas où, décrire qui a été en aveugle après l'assignation des interventions (par exemple, les participants, les administrateurs de traitement, ceux qui évaluent les résultats) et comment ont-ils été empêchés de savoir	
	11b	Si approprié, description de la similitude des interventions	
Méthodes statistiques	12a	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires	
	12b	Méthodes utilisées pour des analyses supplémentaires, telles que des analyses de sous-groupes ou des analyses ajustées	
<b>RÉSULTATS</b>			
Flux des participants (un diagramme est fortement conseillé)	13a	Pour chaque groupe, le nombre de participants qui ont été assignés par tirage au sort, qui ont reçu le traitement qui leur était destiné, et qui ont été analysés pour le critère de jugement principal	
	13b	Pour chaque groupe, abandons et exclusions après la randomisation, en donner les raisons	
Recrutement	14a	Dates définissant les périodes de recrutement et de suivi	
	14b	Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu	
Données initiales	15	Une table décrivant les caractéristiques initiales démographiques et cliniques de chaque groupe	
Effectifs analysés	16	Nombre de participants (dénominateur) inclus dans chaque analyse en précisant si l'analyse a été faite avec les groupes d'origine	



## Traduction française de dix lignes directrices pour les articles de recherche

**Tableau I. Traduction française de la liste de contrôle CONSORT 2010 proposée par Cannac et al. [6] (suite).**

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
Critères de jugement et estimations	17a	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, donner les résultats pour chaque groupe, et la taille estimée de l'effet ainsi que sa précision (comme par ex. : intervalle de confiance à 95 %)	
	17b	Pour les variables binaires, une présentation de la taille de l'effet en valeurs absolues et relatives est recommandée	
Analyses accessoires	18	Résultats de toute analyse supplémentaire réalisée, en incluant les analyses en sous-groupes et les analyses ajustées, et en distinguant les analyses spécifiées a priori des analyses exploratoires	
Risques	19	Tous les risques importants ou effets secondaires inattendus dans chaque groupe (pour un conseil détaillé voir ' <i>CONSORT for harms</i> ')	
<b>DISCUSSION</b>			
Limitations	20	Limitations de l'essai, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécision, et au cas où, en tenant compte de la multiplicité des analyses	
"Généralisabilité"	21	"Généralisabilité" (validité externe, applicabilité) des résultats de l'essai	
Interprétation	22	Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	
<b>INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES</b>			
Enregistrement	23	Numéro d'enregistrement de l'essai en précisant le registre utilisé	
Protocole	24	Où le protocole complet de l'essai peut-il être consulté, si possible	
Financement	25	Sources de financement et autres ressources (par ex. : fourniture de médicaments), rôle des donateurs	

Il est instamment recommandé de lire cette liste CONSORT 2010 à l'aide du document '*CONSORT 2010 Explanation and Elaboration*' pour mieux comprendre les clarifications apportées à cette nouvelle version. Si opportun, il est aussi recommandé de lire les extensions CONSORT pour les essais en grappes randomisées, les essais de non-infériorités et d'équivalence, les traitements non médicamenteux, les interventions à base d'herbes, les essais pragmatiques. D'autres futures extensions sont attendues. Pour ces extensions et pour des références récentes en rapport avec cette liste CONSORT 2010, aller à : <http://www.consort-statement.org/consort-statement/overview/>

# Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses



## French translation of the PRISMA Reporting Guidelines for writing and reading systematic reviews and meta-analyses

Laboratoire ER3S (Atelier SHERPAS), Unité de recherche pluridisciplinaire Sport, Santé, Société - Université d'Artois, France

**Michel Gedda**  
(Directeur général des Instituts de formation en masso-kinésithérapie et ergothérapie de Berck-sur-Mer, Rédacteur en chef de « Kinésithérapie, la Revue »)

### RÉSUMÉ

Cet article présente sommairement les lignes directrices PRISMA sous forme d'une fiche synthétique.

PRISMA est prévue pour rapporter les revues systématiques et les méta-analyses.

Une traduction française originale de la liste de contrôle et de son diagramme de flux est proposée.

Cette traduction est mise à disposition en accès libre selon les termes de la [Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International](#).

Niveau de preuve. – non adapté.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

### SUMMARY

*This article presents guidelines PRISMA as a summary sheet.*

*PRISMA is provided for reporting systematic reviews and meta-analyses.*

*An original French translation of the checklist and his flow diagram is proposed.*

*This translation is open access under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License](#).*

*Level of evidence. – not applicable.*

© 2014 Elsevier Masson SAS.

### Mots clés

Édition  
Évaluation  
Méta-analyse  
Pratique factuelle  
Qualité  
Lecture  
Recherche  
Rédaction  
Responsabilité  
Revue systématique  
Standard  
Transparence

### Keywords

*Edition  
Assessment  
Meta-analysis  
Evidence-based practice  
Quality  
Reading  
Research  
Reporting  
Responsibility  
Systematic review  
Standard  
Transparency*

DOIs des articles originaux :

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.006>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.003>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.009>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.002>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.007>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.010>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.005>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.001>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.011>  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.008>

Adresse e-mail :  
[direction@a-3pm.org](mailto:direction@a-3pm.org)

## Traduction de dix lignes directrices pour des articles de recherche

**Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009.**

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
<b>TITRE</b>			
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.	
<b>RÉSUMÉ</b>			
Résumé structuré	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.	
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (PICOS <sup>a</sup> ).	
<b>MÉTHODE</b>			
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.	
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.	
Sources d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.	
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.	
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).	
Extraction des données	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.	
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.	
Risque de biais inhérent à chacune des études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.	
Quantification des résultats	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : <i>risk ratio</i> , différence entre les moyennes).	
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : $I^2$ ) pour chaque méta-analyse.	
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).	
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues <i>a priori</i> .	



**Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009 (suite).**

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
<b>RÉSULTATS</b>			
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.	
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.	
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).	
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les amplitudes d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt ( <i>forest plot</i> ).	
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.	
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).	
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).	
<b>DISCUSSION</b>			
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).	
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).	
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.	
<b>FINANCEMENT</b>			
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.	

<sup>a</sup>Note du traducteur : *Patient, problem or population, Intervention, Comparison, control or comparator, Outcomes, Study design*

## SERMENT HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.





## **RESUME :**

**Introduction:** La Maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie fréquente du système nerveux central. En 2016 les inhibiteurs de la cholinestérase ont été déremboursés par la Haute Autorité de Santé et aucune molécule n'est disponible dans le traitement de la MA. Ce constat renforce l'importance de la prévention primaire. Ainsi certains facteurs de risque comme l'alimentation ou le mode de vie ont été identifiés dans la littérature. Cette étude s'intéresse au rôle des polyphénols du raisin dans la prévention de la MA. L'objectif principal de ce travail était de rassembler les études regroupant les polyphénols du raisin et la MA.

**Matériel et méthode :** Une revue non systématique de la littérature a été réalisée. Seules les études sur l'Homme explorant et évaluant au moins un type de polyphénol du raisin sur au moins un facteur de la pathologie de la MA ont été incluses. Elles ont été évaluées selon les critères de qualité des grilles Consort, Strobe ou Prisma. Il a été décidé de retenir les critères de jugement retrouvés dans au moins trois études différentes (sauf pour l'Imagerie par Résonance Magnétique).

**Résultats:** Vingt-deux études ont été incluses. Pour le critère de jugement scores cognitifs, 4 études sur 13 ont retrouvé une association significative entre polyphénols et score cognitifs; dont le résultat de rigueur méthodologique est moyen (aux alentours de 57%). Aucun résultat significatif n'a été retrouvé pour le critère IRM. Pour les marqueurs biologiques, 2 études sur 4 ont retrouvé un lien significatif entre polyphénols du raisin et le dosage protéine Tau. Enfin, pour les deux études qui ont retrouvé une association significative avec le dosage des marqueurs A $\beta$ 40-A $\beta$ 42, les scores de qualité oscillaient entre 31 % et 92%.

**Conclusion :** De rares liens significatifs entre les polyphénols du raisin dans la prévention de la MA sont retrouvés dans la littérature, avec des scores de rigueur méthodologique assez faibles.

**Mots clés :** maladie d'Alzheimer, polyphénols du raisin, revue de la littérature, étude comparative, qualité méthodologique.

**MeSH terms :** Brain Diseases[Mesh], Grape Seed Extract[Mesh], Polyphenols[Mesh].