

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Constantine 1
Faculté des Science de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale



Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master II

Domaine : *Sciences de la Nature et de la Vie*
Filière : *Biologie Animale*
Spécialité : *Toxicologie et Santé*

Intitulé:

Implication du stress oxydant dans la maladie d'Alzheimer

Présentée et soutenu par: MENAD AWATIF

le :23 /06/2014

KENDOULI HOURIA

Jury

Président :	LALAOUI korichi	Professeur	Université Constantine1
Rapporteur :	BOULKANDOUL Ramzi	MA	Université Constantine1
Examineurs :	HABBACHI Wafa	MC	Université Constantine1
	BAALI Nacira	MA	Université Constantine1

Année universitaire
2013/2014

Dédicace

*Je dédie ce travail à mes parents qui m'ont m'aide à
continuer mes études dans les meilleures conditions,
que Dieu les protègent*

*A mes frères Abdallah et Abdeltkader que Dieu les
protègent*

Remerciements

En prime abord, nous remercions Dieu le tout puissant, qui nous a donné la force et la patience pour réaliser ce travail.

Nous exprimons nos sincères remerciements à notre encadreur Monsieur, BOULKANDOUL Ramzi d'avoir accepté de diriger notre travail.

Nous exprimons notre grande considération et nos remerciements au Professeur LALAOUI korrichi d'avoir présider responsable de parcours toxicologie et santé, qui a fait honneur de présider notre jury d'évaluation. C'est avec très grande plaisir que nous remercions infiniment Mme HABACHI Wafa, d'avoir accepté juger notre travail, qu'elle trouve ici notre profonde gratitude

Nous voudrions exprimer également notre sincère reconnaissance à Mme BALAI Nacera qui nous fait honneur d'accepter évaluer notre travail.

Nous tenons à remercier l'équipe de toxicologie en particulier professeur Mme AMEDDAAH Souad responsable du parcours de licence Physio-toxicologie.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements au Professeur Mme ZAAMA Djamila pour son aide conseils, ses, encouragements durant notre formation.

Merci à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Table de matière

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
I-Introduction	1
II. Données bibliographique	3
1. Le système nerveux	3
1.1. Le système nerveux central (SNC)	3
1.1.1 .L'Organisation macroscopique	3
1.1.2 .L'Organisation microscopique	7
2.-La maladie d'Alzheimer (MA)	12
2.1.-Epidémiologie de la MA	12
2.1.1-Facteurs de risques	13
2.2. les-stades de MA	14
2.3 Physiopathologie moléculaire de MA	16
2. 3.1 Caractéristiques macroscopiques de MA	16
2. 3. 2 Caractéristiques microscopique MA	16
2. 3. 2 .1 Lésions positives	16
2. 3.2.1.1. Les Plaque amyloïde	17
2.3.2.1.1.1.Toxicité d'A β	20
2.3.2.1.2. protéine Tau	22
2.3.2.2. Lésions négatives	24
2.3.2.2 .1. Perte neuronale	24
2.3.2.2.2. Perte synaptique	25
3. le Stress oxydant	26
3.1. Les espèces oxygénés réactives ROS	26
3.2. Conséquences des ROS	27
3.2.1. Conséquences ROS sur les lipides	27
3.2.2. Conséquence des ROS sur les protéines	28
3.2.3.Conséquence ROS sur L'ADN	29
3.3. Antioxydant et le contrôle des ROS	30
3.4. Stress oxydant et MA	31
3.4. 1.L'A β , ions métalliques et ROS	32

3.4.2. L'A β et le stress nitrosatif	35
3.4.3. L'A β et la membrane cellulaire	36
3.4.4. Dysfonctionnement mitochondrial et ROS	37
3.5 Conséquences du stress oxydant durant la maladie d'Alzheimer	39
3.5.1. Dysfonctionnement des synapses	39
3.5.1.1. L'excès en glutamate	40
3.5.1.2. Déficit en acétylcholine	40
3.6. Facteur de transcription nucléaire NF-KB et ROS	42
3.7. L'A β et cycle cellulaire Déficit en acétylcholine	42
4. Le stress oxydants et la mort des cellules cérébrales	43
III-Conclusion	46
IV-Résumé	49
VII-Références bibliographiques	52

Liste des abréviations

Ache : Acétylcholine

AChE : Acétylcholine estérase

ACT : Acétylcholine transférase

ADDL: A β -Derived Diffusible Ligands

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ADN: Acide désoxyribonucléique

AGPI: Acides gras poly-insaturés

AICD: Domaine intracellulaire de l'APP

Apaf-1: Facteur-1 d'activation des protéases apoptotiques.

Apo E4: Apolipoprotéine de génotype E4.

ApoE : Apolipoprotéine E

APP : Amyloid protein precursor (Précurseur de la protéine amyloïde)

ATP: Adénosine triphosphate.

A β : Peptide A β ou peptide β -amyloïde

A β •: A β Radical libre.

C=O : carbonyl

C83 :fragment C83 (possédant 83 acides aminés) de l'APP

C99 :fragment C99 (possédant 99 acides aminés) de l'APP

Ca: Calcium.

CAD : caspase-activated DNase

caspsases : Cystein ASPartate proteASES

CAT : catalase

CAT : catalase

CK: Créatine kinase.

COX : Cyclo-oxygénase

COX1 :cyclooxygénase de type 1

DA : Dépôt amyloïde

DNF : Dégénérescence neurofibrillaire

DNF : Dégénérescence neurofibrille

GLAST : glutamate/aspartate transporter

GLT-1 : glutamate transporter-1

GPx : Glutathion Peroxydase

GPx : Glutathione peroxydase
GR : glutathion réductase
GR : Glutathione réductase
GS: Glutamine-synthétase.
GSH : glutathion réduit
GSH: Glutathion
H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène
HNE :4-hydroxy-2-nonèn-1-al
HNE: 4-Hydroxy-2-nonèn-1-al
JNK : Kinase c-Jun N-terminale
L•: Radical lipide libre chargé sur le carbone insaturé.
LCR : Liquide céphalorachidien
LOO•: Lipide peroxydé.
LOOH: Lipide hydroperoxydé.
LOX : Lipo-oxygénase
LTD : Dépression à long terme
LTP : Potentialisation à long terme
LTP : Potentialisation à long terme
MA : Maladie d'Alzheimer
MAP : Microtubule associates protein
MPT: Transitions de perméabilité mitochondriale.
NF-KB: Facteur nucléaire KB.
NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate
NMDA : Méthyl-D-spartate
nNOS: Synthase d'oxyde nitrique neuronale
NO : Monoxyde d'azote
PHF : Paired helical filaments (Filaments appariés en hélice)
PS : plaque sénile
PS1 : Préséniline 1
PS2 : Préséniline 2
P-Tau : Protéine Tau phosphorylée
ROS: Espèces réactives de l'oxygène
ROS: Espèces réactives oxygénées.
SH : Sulfhydrile

Listes des figures

SNA : Système nerveux autosome

SNC : Système nerveux central

SNE : Système nerveux entérique

SNP : Système nerveux périphérique

SOD : Superoxide dismutase

SOD: superoxyde dismutase

Tau : Unité d'Association à la Tubuline

TOM : récepteur importation mitochondriale

UCH1-1: Hydrolase carboxy-terminale L-1.

VDAC : voltage-dependent anion channel

N° de Figure	Titre	Page
Figure 1	Structure de la synapse	10
Figure 2	Fonctionnement normal d'une synapse glutaminergique	11
Figure 3	Distribution des causes de la charge de morbidités des maladies neuropsychiatriques en Algérie	13
Figure 4	Caractéristiques macroscopiques de la MA	16
Figure 5	L'accumulation extracellulaire d'A β et l'accumulation intracellulaire de protéine Tau.	17
Figure 6	Immunohistochimie ; immunofluorescence des plaques amyloïdes	18
Figure 7	Le précurseur de la protéine amyloïde (APP)	18
Figure 8	Différents processus protéolytiques de la protéine APP et les fragments générés	20
Figure 9	Organisation en feuillets parallèles et antiparallèles.	21
Figure 10	Les mécanismes toxiques attribuables à l'A β	22
Figure 11	Représentation d'un ancrage de la protéine Tau permettant la stabilisation des microtubules de façon transverse.	23
Figure 12	phosphorylation normale et pathologique de la protéine Tau dans la MA	23
Figure 13	Perte synaptique dans la MA	25
Figure 14	l'origine des différents radicaux ROS impliqués en biologie	26
Figure 15	Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés	28
Figure 16	nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire	29
Figure 17	Lésion de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules	30
Figure 18	Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leur cofacteur métallique	31
Figure 19	Modèle de fixation proposée pour les sites de fixation du Cu ²⁺ sur A β .	33
Figure 20	Modèle de fixation proposée pour les sites de fixation du Cu ²⁺ sur A β	33
Figure 21	Formation des ponts dityrosine	34
Figure 22	Modèle de formation des 4-HNE et protéine carbonyle par A β	34
Figure 23	Interaction de l'A β avec la membrane plasmique et formation du pore	36
Figure 24	Le dysfonctionnement mitochondrial et ROS	38
Figure 25	La voie des récepteurs membranaires	41
Figure 26	La réactivation du cycle cellulaire	43
Figure 27	Libération des agents pro-apoptiques de l'espace inter-membranaire	44
Figure 28	L'apoptose induite par la voie mitochondriale	44

Liste Des Tableaux

N°	Titres	Page
Tableau 1	L'organisation macroscopique du. (SNC)	4
Tableau 2	L'organisation microscopique du. (SNC)	7
Tableau 3	Facteurs de risques	14
Tableau 4	Les différents stades correspondant à une progression de la pathologie a travers des différentes régions cérébrales	15
Tableau 5	Les protéines mitochondriales altérées par les ROS	39

I- INTRODUCTION

I. Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) a été décrite pour la première fois en 1907 par Aloïs Alzheimer, elle représente 75-80% de tous les cas de la démence, et affecte 5% de la population âgée plus de que 65 ans, et 30% de la population âgée plus de 85 ans. La MA se définit comme une affection neurodégénérative qui entraîne une détérioration progressive et définitive des cellules nerveuses, en particulier les neurones, et induit des altérations progressives des fonctions nerveuses, souvent irréversibles et pouvant conduire au décès. Le décès est lié aux régions du système nerveux atteintes au cours de l'évolution la MA. L'origine des maladies neurodégénératives est multifactorielle : génétique, environnementale, mais leurs causes premières restent toujours en débat [1].

La physiopathologie de la MA est complexe. L'atteinte inflammatoire, les lésions multiples dues à la protéine amyloïde (A β), les atteintes en liaison avec une susceptibilité de gènes, les perturbations du métabolisme calcique et du fonctionnement mitochondrial, toutes co-existent, en plus d'une intervention de multiples interfaces du stress oxydant [2].

Le rôle étiologique du stress oxydant dans les mécanismes de la mort cellulaire au cours des maladies neurodégénératives a été évoqué depuis plusieurs années. Ces maladies caractérisées sur le plan neuropathologique par une perte sélective des groupes neuronaux associées à des accumulations du matériel intracytoplasmique caractéristique, peuvent impliquer l'existence de mécanismes physiopathologiques, le vieillissement et les mécanismes de neurodégénération [3].

Les plaques séniles et la dégénérescence des neurofibrilles ont été considérées dès le début comme des lésions cérébrales étroitement liées à la MA. Cependant jusqu'à ce jour, les causes exactes de l'apparition de ces lésions demeurent encore inconnues. En quête de réponses, les chercheurs étudient les facteurs qui semblent avoir une influence importante sur la progression de la MA, ce sont les «facteurs de risque». [4]

L'effet pro-oxydant manifesté par le l'A β a été largement lié a la détection directe des radicaux libres. Cependant, le mécanisme précis par lequel un tel effet oxydant se produit est encore en discussion [5]. Le stress oxydant semble jouer un rôle important dans la MA.

Un des marqueurs de la maladie est la présence de plaques amyloïdes constituées du peptide A β et certaines révélations indiquent qu'il y aurait une corrélation entre le stress oxydatif et la formation des plaques amyloïdes. En effet, la production du peptide A β est

considérée comme une réponse à l'augmentation du stress oxydant au niveau du cerveau. Par ailleurs, une fois que l'A β atteint une concentration suffisante, il induit la production des radicaux libres liés à la complexation des ions métalliques possédant un caractère redox. Donc plus il y a d'A β plus il y a de radicaux libres qui, à leur tour, entraînent la production de l'A β , c'est un cercle vicieux [6]. Comme dans plusieurs pathologies neurologiques dégénératives, la question de savoir si le stress oxydant est la cause ou la conséquence de la maladie reste entière.

Les thérapeutiques à effets anti-radicalaires semblent plus efficaces que dans d'autres affections. Bien que la séquence des événements délétères conduisant à la mort cellulaire ne soit pas élucidée, il existe de nombreuses thèses qui impliquent le stress oxydant. Ces données ont conduit à l'élaboration de stratégies thérapeutiques anti-oxydantes dont les effets ont été évalués par des essais thérapeutiques donnant des résultats variables selon les pathologies incriminées [7].

L'objectif de cette approche analytique vise à mieux comprendre les processus impliqués dans le développement de la MA à fin de mieux concevoir les mécanismes moléculaires de cette maladie et donner des éléments d'une réponse scientifique et objective concernant l'implication du stress oxydant. Ceci nous permettrait d'envisager des pistes thérapeutiques et protectrices via le renforcement alimentaire adéquat surtout chez les individus âgés.

**II- DONNEES
BIBLIOGRAPHIQUES**

II. Données bibliographique

2. Le système nerveux

Le système nerveux s'acquitte de tâches nombreuses et complexes. Il nous permet de percevoir différentes odeurs (sensations), de parler (langage) et de nous rappeler les événements (mémoire); il émet aussi les signaux qui déterminent les mouvements du corps et régule le fonctionnement des organes internes. Ces tâches se regroupent en trois fonctions fondamentales: la fonction sensorielle, la fonction intégrative et la fonction motrice [8] Il est formé de deux sous-systèmes: le système nerveux central (SNC), qui se compose de l'encéphale et de la moelle épinière, et le système nerveux périphérique (SNP), qui comprend toutes les parties du système nerveux situées à l'extérieur du SNC [9]

Le SNC intègre toutes sortes de messages sensoriels afférents. Il est en outre le siège des pensées, des émotions et des souvenirs. La plupart des influx nerveux qui provoquent la contraction des muscles et l'activité sécrétrice des glandes proviennent du SNC. Le SNP comprend les nerfs crâniens et les nerfs spinaux de même que leurs ramifications respectives, ainsi que les ganglions et les récepteurs sensoriels. [10]

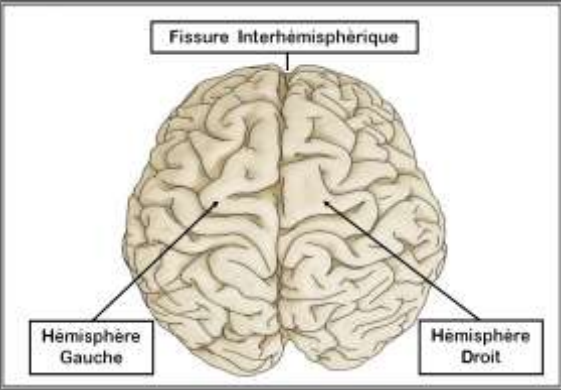
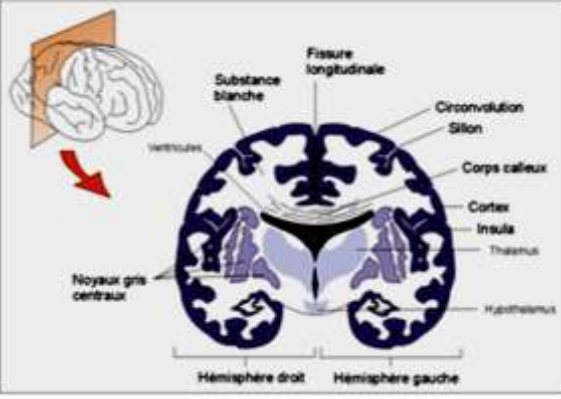
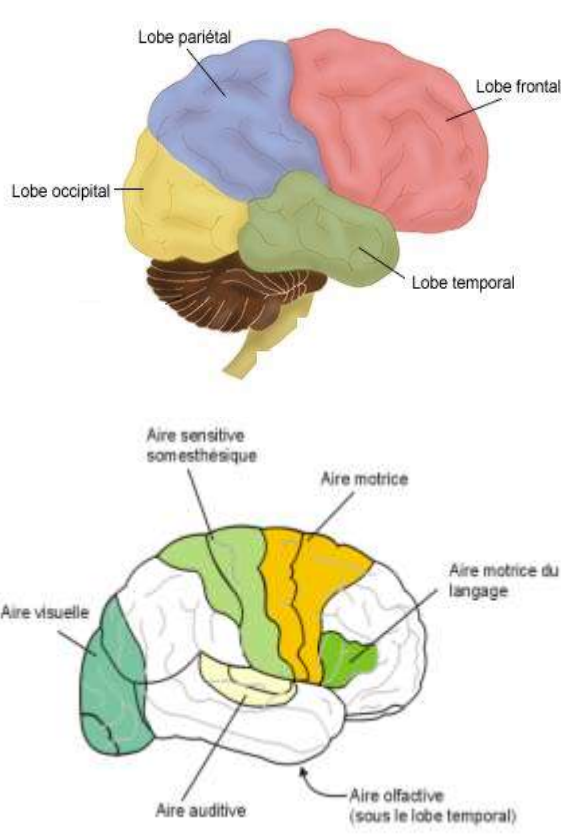
Le SNP se subdivise en trois parties: le système nerveux dit somatique (SNS), le système nerveux dit autonome (SNA) et le système nerveux entérique (SNE) [11]

1.1. Le système nerveux central (SNC)

1.1.1 .L'Organisation macroscopique :

L'Organisation macroscopique du système nerveux central figure dans le tableau 1

Tableau 1 : L'organisation macroscopique du. (SNC)

<p>Le cerveau : situé en entier dans l'espace sus-tentorial, formé de deux hémisphères droit et gauche, incomplètement séparés, reliés entre elles par un ensemble de fibres nerveuses appelées corps calleux.</p>	 <p>A diagram of the human brain from a superior view. A horizontal line at the top is labeled 'Fissure Interhémisphérique'. Below it, the brain is divided into two halves. The left half is labeled 'Hémisphère Gauche' and the right half is labeled 'Hémisphère Droit'.</p>
<p>Le cortex, (substance grise) est la partie extérieure, La partie intérieure, les axones myélinisés (substance blanche) (SB) [12].</p>	 <p>A coronal cross-section of the brain. Labels include: 'Fissure longitudinale' at the top; 'Substance blanche' in the center; 'Circunvolution', 'Sillon', 'Corps calleux', 'Cortex', 'Insula', 'Thalamus', and 'Hypothalamus' on the right side; 'Ventricules' on the left side; and 'Noyaux gris centraux' at the bottom. The two halves are labeled 'Hémisphère droit' and 'Hémisphère gauche'.</p>
<p>Le cortex présent des plis, qui permettent de diviser le cerveau en lobes. La scissure de Sylvius et la scissure de Rolando sont les deux principales scissures. Les scissures définissent le cortex cérébral en des lobes qui sont le lobe frontal, le lobe pariétal le lobe occipital et le lobe temporal [13]</p> <p>Le cortex contient plusieurs aires :</p> <ul style="list-style-type: none"> -l'aire motrice commande le mouvement du muscle -aire associative non spécifiques ingèrent les informations des aires sensorielles et motrices -les champs sensoriels reçoivent les entrées sensorielles et les convertissent en perception (conscience) [14]. 	 <p>Two diagrams illustrating brain anatomy. The top diagram shows the four lobes of the cerebral cortex: 'Lobe pariétal' (blue), 'Lobe frontal' (red), 'Lobe occipital' (yellow), and 'Lobe temporal' (green). The bottom diagram shows functional areas: 'Aire sensitive somesthésique' (green), 'Aire motrice' (yellow), 'Aire motrice du langage' (orange), 'Aire visuelle' (teal), 'Aire auditive' (light green), and 'Aire olfactive (sous le lobe temporal)' (yellow).</p>

Le système limbique : se situe à la périphérie des hémisphères cérébraux après le cortex. Le système limbique est donc la couche du milieu [15].

1-Les noyaux gris centraux : ganglions de la base, ils pour les axones provenant de la moelle épinière ou du cortex :

2-Le thalamus : est constitué de neurones qui relie différentes parties de l'encéphale entre elles. -assure la régulation de la conscience, de la vigilance et du sommeil.

3-L'hypothalamus : aide à la régulation du milieu interne de l'organisme et de certains aspects du comportement

-Renferme des neurones qui régissent la Tension artérielle, Rythme cardiaque, Température corporelle, Soif et faim, Émotions

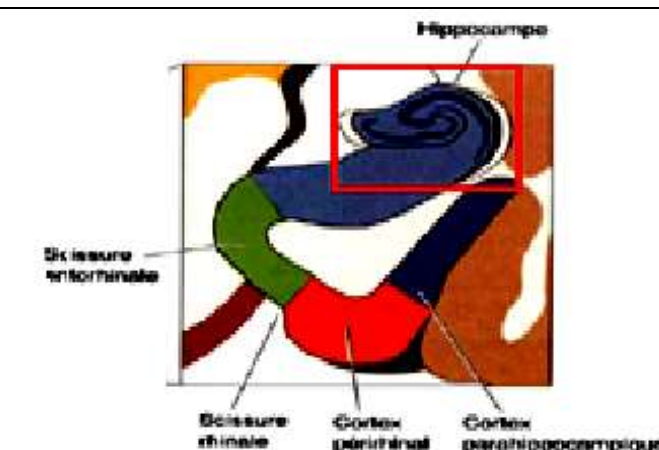
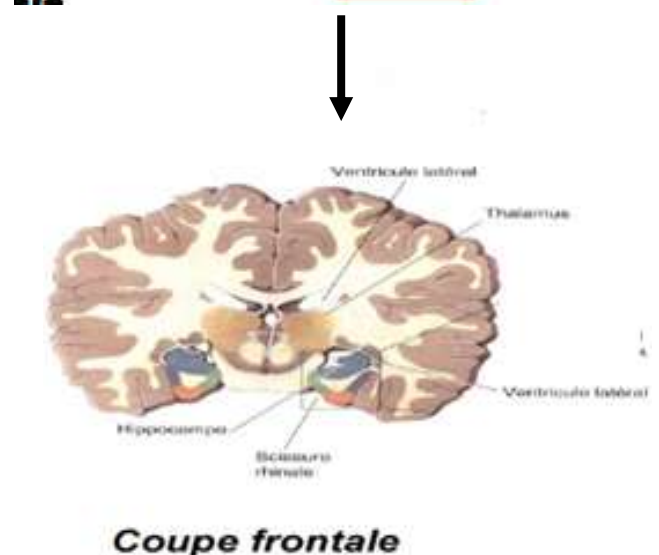
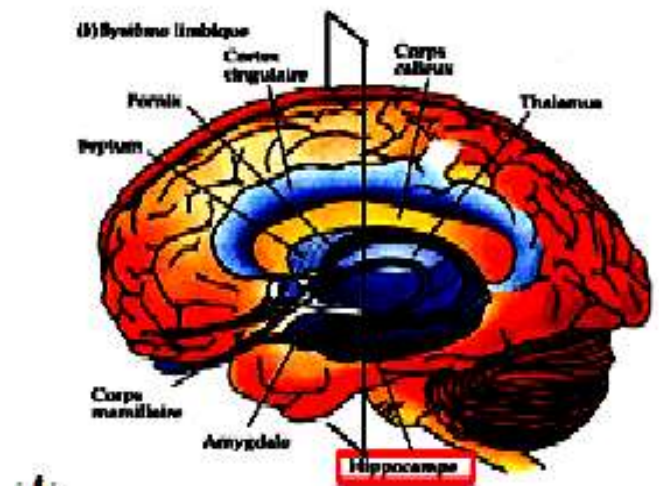
-Assure l'homéostasie en influençant: appétit, soif, désire sexuelle, température du corps, horloge interne

-Contrôle l'hypophyse

4-Amygdale : Emotion et mémoire

5-Hippocampe :

Structure corticale ancienne bilatérale et symétrique, du système limbique; repliée sur elle-même. face médiane du lobe temporal.

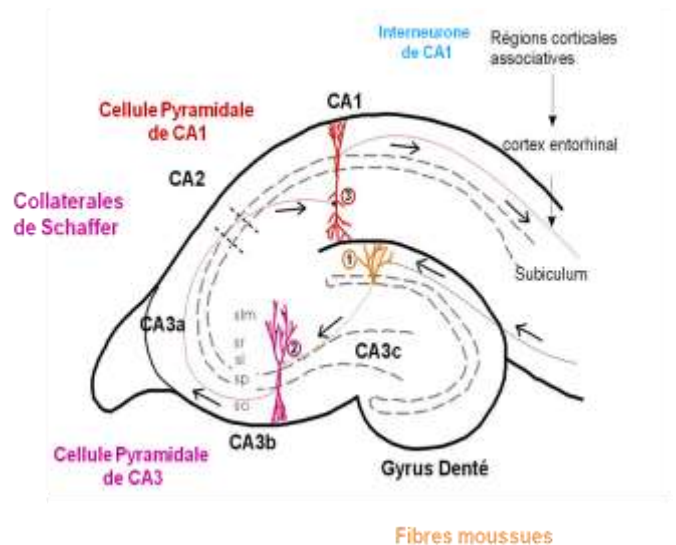


- corne d'Ammon à 3 couches cellulaires : moléculaire, pyramidale et en corbeille et subdivisée en 3 parties (CA1, 2 et 3)
- Gyrus denté à deux couches cellulaires : granulaire et moléculaire.
- Structures para-hippocampiques d'entrée : cortex entorhinal et de sortie : subiculum.

l'hippocampe: assure :

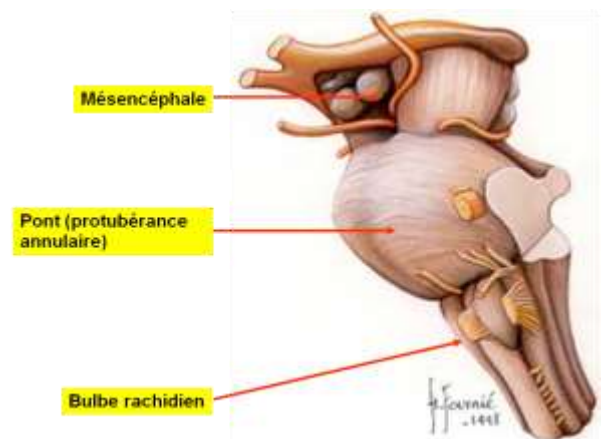
- La construction rapide de mémoires événementielles complexes ou mémoire épisodique, mémorisation des souvenirs à long terme et construction des images mentales.
- La fonction mémorielle due à des structures auto-associatives : liens entre les informations issues des couches corticales éloignées et convergeant vers l'hippocampe via le cortex entorhinal.
 - zone où se régénèrent les neurones qui continuent de se former tout au long de la vie : plasticité cérébrale [16].

Differentes cellules de l'hippocampe



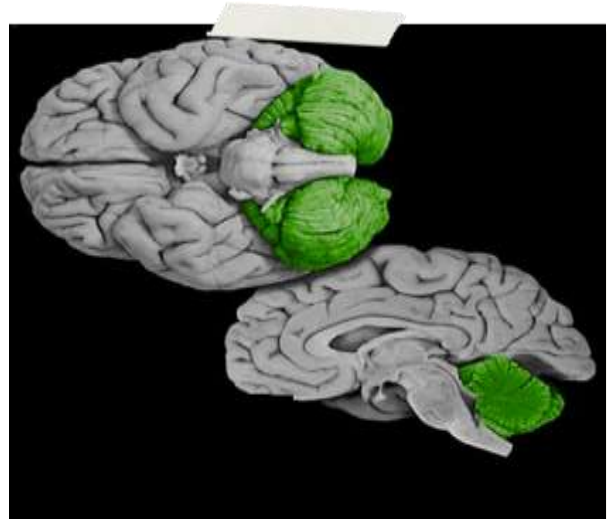
Tronc cérébral

Située au niveau de la fosse postérieure entre le cerveau et la moelle en distingue trois niveaux; le mésencéphale, la protubérance annulaire, et le bulbe rachidien. Il assure le maintien de la conscience, la régulation des cycles biologiques, le contrôle de la respiration, du rythme cardiaque. Lieu d'émergence de la majorité des nerfs crâniens [17]



Le cervelet :

Situé sous le lobe occipital, en arrière du tronc cérébral et relié au cerveau par les pédoncules cérébelleux. Il est impliqué dans la coordination des mouvements, la marche et station debout et le tonus. [18]

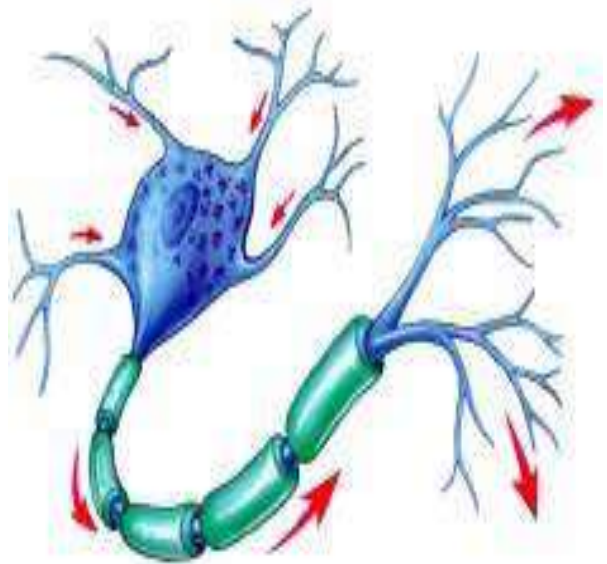
**1.1.2 .L'Organisation microscopique :**

Le tissu nerveux comporte deux grandes catégories de cellules : les cellules nerveuses (neurones, estimées à 100 milliards dans le cerveau) et la glie (cellules gliales, encore plus nombreuses) qui forment un réseau de tissu entre les neurones [19].

a. Les cellules nerveuses

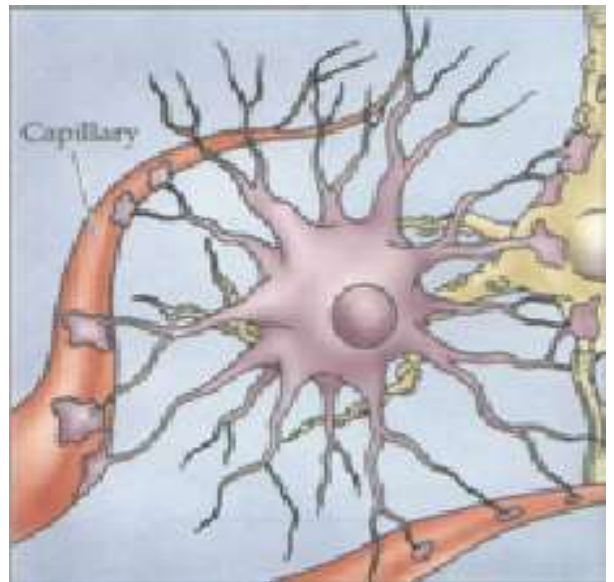
Tableau 2 : L'organisation microscopique du. (SNC)

Le neurone : est constitué d'un corps cellulaire comporte un noyau unique, et du cytoplasme d'où partent des prolongements de deux types, les dendrites et l'axone [3]. les dendrites sont multiples, a ramification nombreux et l'influx nerveux se propage vers le corps cellulaire l'axoneunique, parfois très long, conduit l'influx nerveux à partir du corps cellulaire jusqu'à ses cibles et certains axones sont entourés par une gaine de myéline qui les isole électriquement et augmente considérablement la vitesse de propagation de l'influx nerveux [20]

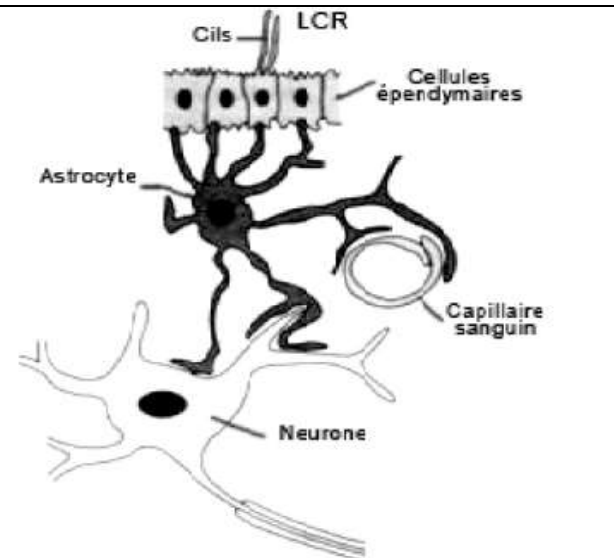


La glie (ou névroglie) : Elle sert de maintien au système nerveux et nourrit les neurones. Elle se renouvelle tout au long de la vie contrairement à la plus grande majorité des neurones.

Les astrocytes : assurent le contact entre les neurones et les vaisseaux sanguins, ils renferment de glycogène et ils jouent un rôle important dans la SEP. D'une part, ils interviennent aux côtés de la microglie comme cellules présentatrices de l'antigène et d'autre part, ils prolifèrent activement dans les plaques et y édifient progressivement une sorte de cicatrice gliale qui exerce sans doute un effet défavorable sur la remyélinisation des axones dénudés et la repousse des axones lésés. [21]

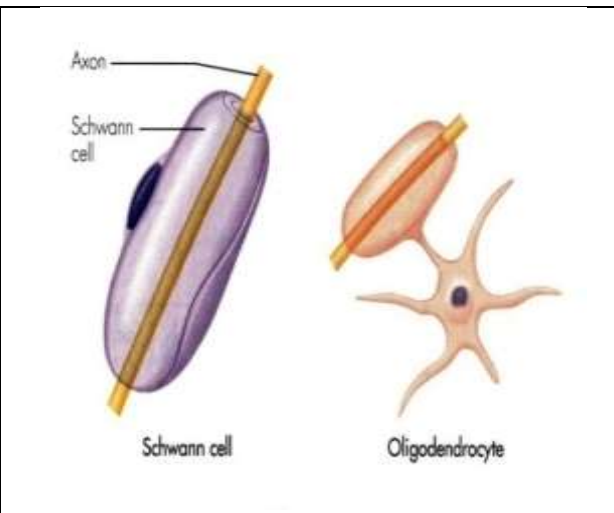


Les cellules épendymales : Elles assurent le revêtement des cavités ventriculaires du SNC et jouent ainsi un rôle dans les échanges entre le SNC et le liquide céphalo-rachidien (LCR) contenu dans ces cavités [22]



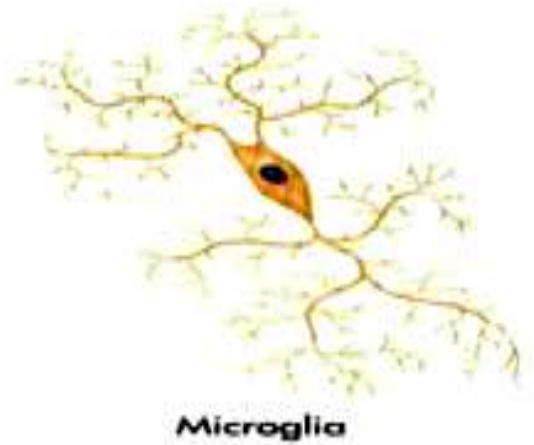
Oligodendrocytes :

s'enroule autour du neurone pour modifier et ainsi favoriser son fonctionnement. La plus connue est la cellule de Schwann qui forme la myéline [23].



Les microglies :

Elles dérivent des monocytes cellule extrêmement petite qui a pour rôle de filtrer virus et bactérie pour protéger le neurone. [24]

**b. Synapses et neurotransmetteurs**

La synapse chimique est une spécialisation cellulaire permettant la communication entre neurones. Chez l'homme adulte, la neurotransmission est essentiellement médiée par l'intermédiaire de synapses.

- La jonction entre un neurone et une autre cellule (à l'exception des cellules gliales qui sont les cellules nourricières et de soutien des neurones de l'encéphale) s'appelle une synapse.
- Au niveau des synapses les informations sont transmises par voies chimique par l'intermédiaire de molécules : les neuromédiateurs ou neurotransmetteurs.

Les molécules de neurotransmetteurs se fixent sur des récepteurs post-synaptiques spécialisés. Cette association permet de recréer un message nerveux qui va véhiculer le long des nerfs jusqu'à une nouvelle synapse, et ainsi de suite.

- Synthèse et stockage des neurotransmetteurs dans les vésicules synaptiques
- Dépolarisation suite à un influx nerveux
- Libération des neurotransmetteurs dans la fente synaptique
- Liaison des neurotransmetteurs aux récepteurs de la membrane post synaptique

Dégradation, recaptage ou diffusion des neurotransmetteurs [25]

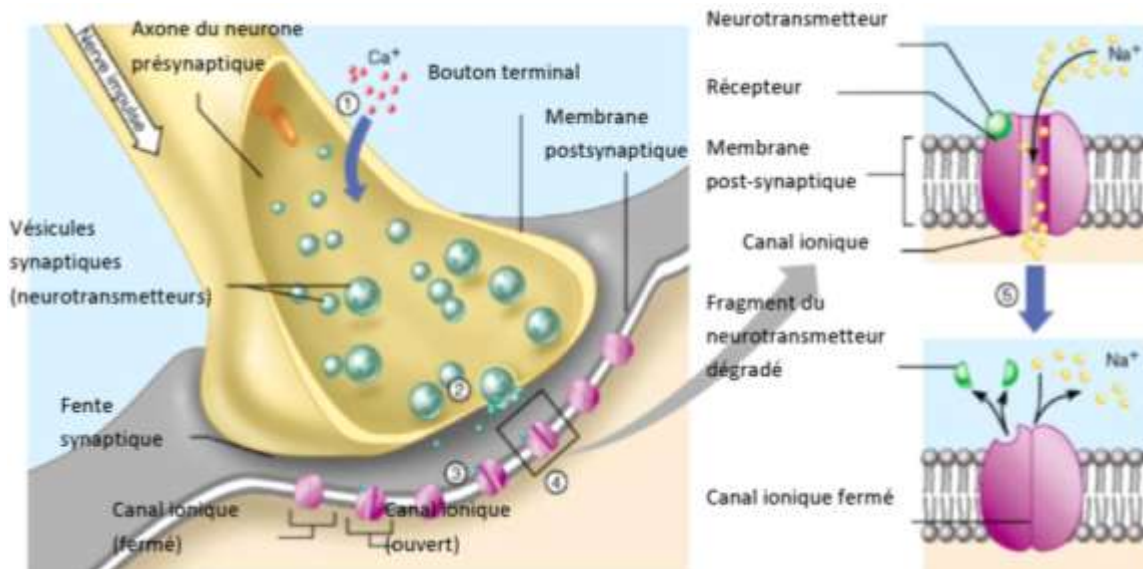


Figure 1 : Structure de la synapse [26]

b1.Le glutamate

Est le principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau. Il est utilisé par de nombreux neurones du cortex cérébral. Ses principales fonctions consistent d'une part, en communication neuronale et d'autre part en la modification de la connectivité qui est à la base de l'apprentissage. Le. Physiologiquement, il se lie à un récepteur glutamatergique post-synaptique, dont le plus courant est le récepteur NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) couplé à un canal ionique membranaire voltage-dépendant perméable au calcium (Figure 2) [27].

Au repos, le neurone post-synaptique est polarisé et des ions Mg²⁺ bloquent le canal ionique des récepteurs NMDA. La concentration intracellulaire de Ca²⁺ dans le neurone post-synaptique est faible. Ainsi, en cas d'activation, le neurone pré-synaptique libère transitoirement du glutamate qui va activer les récepteurs AMPA (voisins des NMDA), ceux-ci permettant l'entrée d'ions Na⁺ et provoquant une dépolarisation de la membrane post-synaptique. Cette dépolarisation, à son tour, provoque le départ des ions Mg²⁺. Le canal ionique n'étant plus bloqué, ceci permet l'entrée des ions Ca²⁺ dans le neurone post-synaptique et l'augmentation de la concentration cytosolique; ce qui déclenche une cascade de signaux [28].

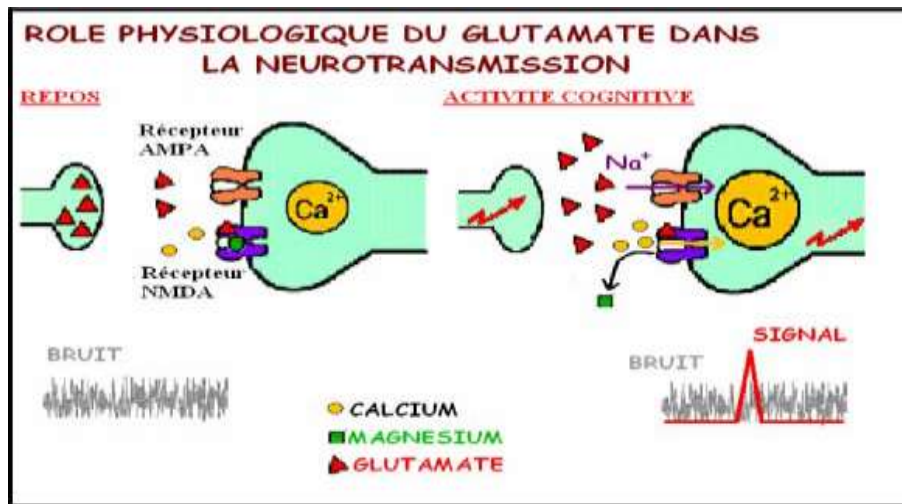


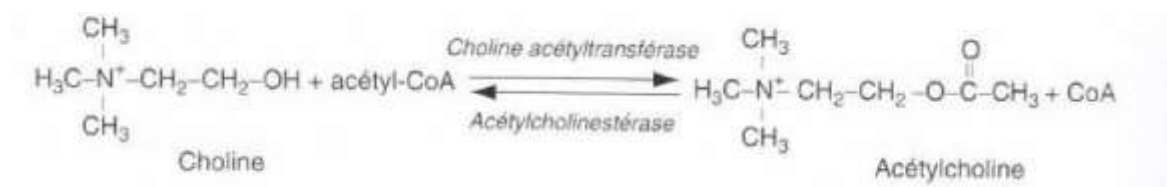
Figure 2: Fonctionnement normal d'une synapse glutaminergique [29]

b2. L'acétylcholine :

Est un neurotransmetteur excitateur que l'on retrouve dans les jonctions neuromusculaires mais aussi dans le système nerveux central. On différencie deux classes principales de récepteurs à l'acétylcholine : les récepteurs nicotiques et les récepteurs muscariniques. On retrouve dans le cerveau deux systèmes cholinergiques :

- Le premier inclut les noyaux médians du septum et le noyau basal de Meynert et innerve les aires corticales et sous corticales notamment les régions hippocampique et amyloïde.
- Le second se localise dans le mésencéphale et innerve essentiellement le thalamus [30]

La choline provient de l'hydrolyse d'un lipide membranaire : la lécithine. Elle est ensuite acétylée au niveau du cerveau par une enzyme nommée choline-o-acétyl-transférase (CAT) pour produire l'acétylcholine (Ach). L'acétylcholine est par la suite dégradée au niveau de la fente synaptique par l'acétylcholinestérase (AchE) [31]



Réaction de formation et dégradation de l'acétylcholine [32].

À travers ces projections, l'acétylcholine joue un rôle fondamental dans les modifications de la connectivité neuronale afin de former de nouvelles mémoires (des faits ou des compétences motrices [33]).

2.-La maladie d'Alzheimer (MA) :

La MA est définie comme une affection neurodégénérative qui provoque une détérioration progressive et définitive des cellules nerveuses en particulier les neurones. Elle induit des altérations progressives des fonctions nerveuses, souvent irréversibles, qui peuvent conduire à un décès dépendant des régions atteintes du système nerveux, au cours de son évolution.. La MA est la cause la plus fréquente des démences chez les sujets âgés. La démence de type Alzheimer a deux formes présentant les mêmes caractéristiques anatomopathologiques qui sont les plaques séniles dont le constituant majeur est le peptide A β et la dégénérescence neurofibrillaire dont le constituant important est la protéine Tau [34].

2.1.-Epidémiologie de la MA :

L'MA représente 75-80% de tous les cas de la démence, elle affecte 5% de la population âgée plus de 65 ans, et 30% de la population âgée plus de 85 ans [35]. L'incidence de cette maladie a augmenté durant les dernières décennies en raison de l'importante expectative de la durée de vie, entre d'autres raisons. Il est estimé que cette incidence va augmenter approximativement tous les 20 ans [36]. En 2005, la prévalence mondiale de la MA a été estimée à être plus de 24.3 millions de patients, avec une incidence annuelle de 4.6 millions de nouveaux cas [37,1]. En 2001, plus de 60% de cas de MA ont été recensés dans les pays développés et, selon certaines prévisions, ce nombre augmentera jusqu'à 71% vers l'année 2040 [38]. Il est estimé que 90% des cas de la MA sont sporadiques et seulement 10% présentent un modèle hérité (Généralement un type autosomal) et il est aussi lié à un début précoce (<65 ans) [39].

La MA apparaît soit de manière précoce (la forme familiale ou héréditaire) caractérisée par un développement précoce des symptômes (avant 65 ans et voire vers 30-35 ans dans les cas les plus extrêmes) chez des sujets porteurs de mutations génétiques familiales [40]; et dans ce cas elle est généralement plus sévère et accompagnée d'une progression plus rapide [60,61], soit de manière tardive (forme sporadique ou non héréditaire) caractérisée par une déclaration des symptômes à partir de 65 ans, et cette forme la plus fréquente (70 % des cas) de nombreux facteurs génétiques et environnementaux agissent seuls ou en synergie induisant probablement une susceptibilité individuelle au développement de ces formes [41]. Une étude effectuée en Algérie en 2004 signale que la MA représente 0,416 % des maladies neuropsychiatriques (Figure 3).



Figure 3 : Distribution des causes de la charge de morbidités des maladies neuropsychiatriques en Algérie (2004) [42].

2.1.1-Facteurs de risques :

Bien que les mécanismes physio-pathogéniques responsables du début de la MA ne sont pas connus en détail, un ensemble important de facteurs possibles impliqués sont actuellement en discussion, le tableau 3 les récapitule.

Tableau 3 : Facteurs de risques:

Type	facteur de risque	ref
Age	la prédominance double tous les 5 ans après 65 ans	[43].
Sexe	les femmes plus que les hommes : - diminution des taux d'œstrogènes suite à la ménopause - dérégulation des systèmes de transport des métaux	[44].
génétique	-mutations de la protéine précurseur amyloïde du (APP) et les presenilins 1 (PS1) et 2 (PS2), localisés dans les chromosomes 21, 14, et 1, respectivement - L'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E (APOE): le gène APOE situé sur le chromosome 19 possède trois variantes allyliques : APOE2, APOE3 et APOE4 et Les personnes possédant deux copies de APOE4 ont un risque plus élevé - d'autres locus chromosomiques (les chromosomes 1, 7 et 8)	[45].
nutritionnels	- acides gras polyinsaturés oméga-3 : trop faibles - Les carences en vitamine (notamment C et E),	[46].
désordres vasculaires	-l'ischémie, l'hypertension, hyperhomocystéinémie	[47].
environnementaux	- Les traumatismes crâniens, , consommation du tabac	[48].
désordres métaboliques	-régime, dyslipidémie, diabète	[49].
stress oxydant	-l'insuffisance des antioxydants, les métaux de transition,	[50].

2.2. Les-stades de MA

Les changements cérébraux ont une distribution topographique et une évolution temporelle qui caractérisent la MA; néanmoins, selon l'aspect pathologique (les plaques amyloïdes, les désordres neurofibrillaires, etc..., cette distribution peut varier d'une manière considérable [4]. Ces changements sont principalement localisés dans le cortex transentorhinal, le hippocampe, les amygdales, le cerveau basique antérieur, et même dans les noyaux diencephaliques, le tronc cérébral, et les noyaux de striatum [51].

Tableau 4: Les différents stades correspondant à une progression de la pathologie à travers des différentes régions cérébrales

Stade S	Regions atteintes	Symptoms :	ref
léger	-S0 : -S1: cortex trans- entorhinal -S2 : cortex entorhinal -S3: Hippocampe	- Défaillances des mémoires:les les informations nouvelles ne sont pas ou mal mémorisées; - Difficulté à trouver les mots; - Désorientation dans l'espace, surtout dans les environnements nouveaux ; - Désorientation dans le temps ; - Perte de l'intérêt pour ce qui l'entoure, perte d'initiative et de motivation ; - Agitation, voire légère agressivité.	[52]
modéré	-S4 : cortex temporal antérieure -S5: cortex temporal inferieure -S6: cortex temporal moyen	- Troubles plus marqués de la mémoire à courte terme ; - Accentuation des difficultés de langage et de compréhension ; - Difficulté dans les actes au quotidien - Désorientation dans l'espace familier - Oubli de l'heure, de la date, de la saison, de l'année - Hallucinations, visions, voire délires ; - Accès d'agressivité.	[53]
sévère :	-S7: cortex polymodal associatif -S8:Aire de Broca -S9: cortex primaire sensitif, visuel ou moteur -S10: totalité du néocortex Nombreux noyau sous-corticaux	- Troubles de la mémoire à long terme, oubli de sa propre histoire ; - Ne reconnaît plus ses proches ; - Les automatismes de l'alimentation (mâcher, avaler) peuvent disparaître ; - Incontinence ; - Perte totale d'autonomie ; - Faiblesse et augmentation du risque d'infections.	[54]

2.3 Physiopathologie moléculaire de la MA

2.3.1 Caractéristiques macroscopiques de MA

Lors de la MA, le volume du cerveau se diminue de façon hétérogène, cette diminution concerne principalement la région hippocampique, l'amygdale temporale et le pôle du lobe temporal. Cette atrophie du cortex ne porte pas seulement sur la substance grise, elle concerne également la substance blanche (où passent les axones et les dendrites des neurones situés dans la substance grise). Le cortex tel qu'il peut être visualisé en coupe apparaît comme un long ruban, replié sur lui-même en circonvolutions [55] (Figure 4).

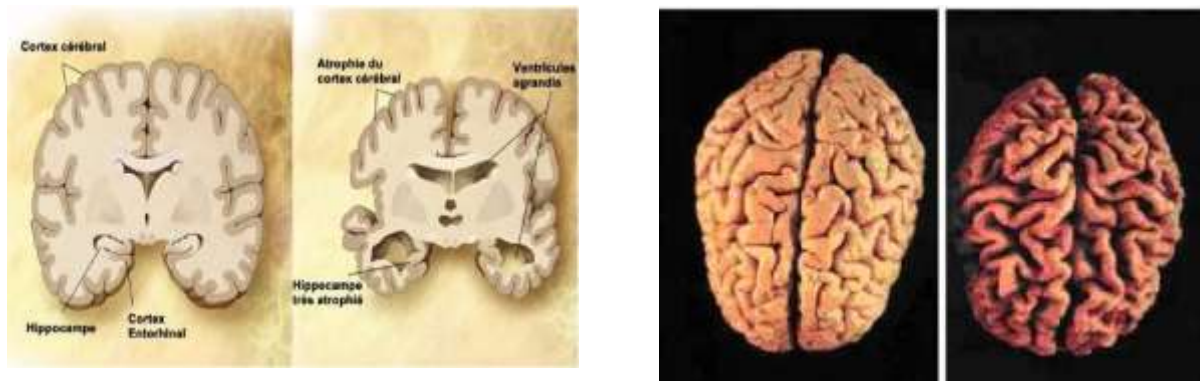


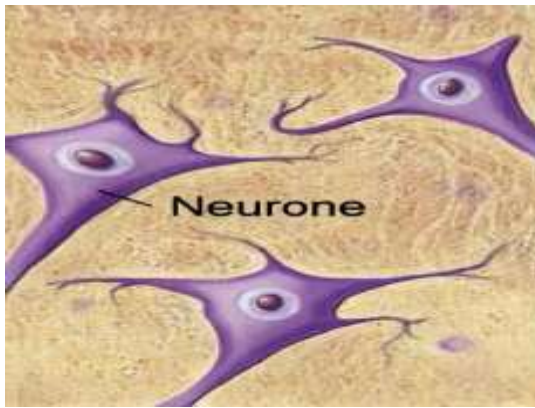
Figure 4 : Caractéristiques macroscopiques de la MA [56].

2.3.2 Les caractéristiques microscopiques de la MA

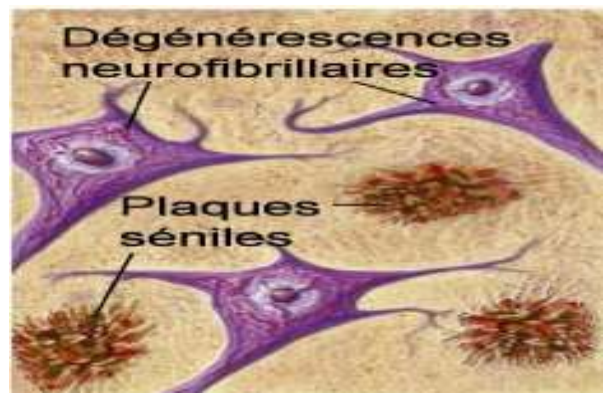
La MA présente des lésions qui peuvent être classées en deux catégories : celles qui consistent en modifications positives (les deux principales sont les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires) et celles qui sont en rapport avec des modifications négatives (perte de neurones et de synapses) [57].

2.3.2.1 Les lésions positives

Les deux lésions positives sont l'accumulation extracellulaire de peptide bêta amyloïde ($A\beta$) (les plaques séniles) et l'accumulation intracellulaire de protéine Tau (Les dégénérescences neurofibrillaires) (Figure 5) [58].



Normale



AM

Figure 5: L'accumulation extracellulaire d'A β et l'accumulation intracellulaire de protéine Tau. [59]

2. 3.2.1.1. Les plaques amyloïdes

Ces peptides, impliqués dans la pathogenèse de la MA, sont des lésions extracellulaires, sous forme d'agrégats sphériques denses de protéines organisées en fibrilles. Le A β constituée d'un polymère d'un fragment protéique de 40 à 42 acides aminés [13] résiste aux procédés habituels de solubilisation et échappe aux divers systèmes biologiques d'élimination enzymatiques ou cellulaires. Ces lésions extracellulaires sont présentes principalement dans les régions limbiques du cerveau telles que l'hippocampe et le complexe amygdalien, ainsi que dans les régions corticales et subcorticales spécifiques [60].

Le A β se retrouve à des concentrations minimales (< 7 pmol/g) dans le tissu cérébral chez les personnes âgées non atteintes de la MA alors que chez les patients atteints, sa quantité est 500 à 4 000 fois plus élevée. La concentration de A β est probablement plus élevée localement puisque celui-ci s'agrège pour former des plaques [61] (Figure 5).

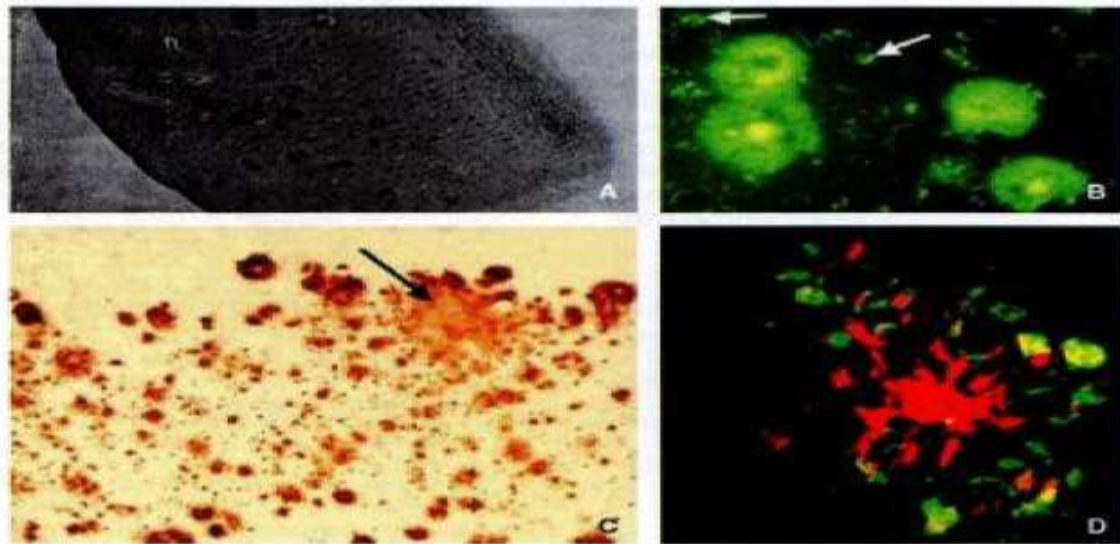


Figure 6: Immunohistochimie; immunofluorescence des plaques amyloïdes [62]

a. Le précurseur de la protéine amyloïde (APP)

L'A β provient d'une glycoprotéine trans-membranaire appelée protéine précurseur de l'amyloïde (APP), c'est une protéine transmembranaire de 695-770 acides aminés. Il se présente dans plusieurs types de cellules, intégrée non seulement à la membrane plasmique mais aussi à d'autres membranes, comme celles de l'appareil de Golgi et des endosomes. Son rôle ne semble pas vital. Dans les cellules nerveuses, cette protéine est transportée le long des axones et s'accumule au niveau des terminaisons pré-synaptiques, où elle pourrait servir de récepteur pour un ligand non identifié [61].

Le gène des protéines APP est situé sur le chromosome 21; son épissage alternatif conduit à la formation de plusieurs ARN messagers et par la suite à des glycoprotéines dont 3 isoformes principales ont une longue partie N-terminale située dans la partie extracellulaire, une partie transmembranaire et une courte région C-terminale située dans le cytoplasme (figure 7) [63].

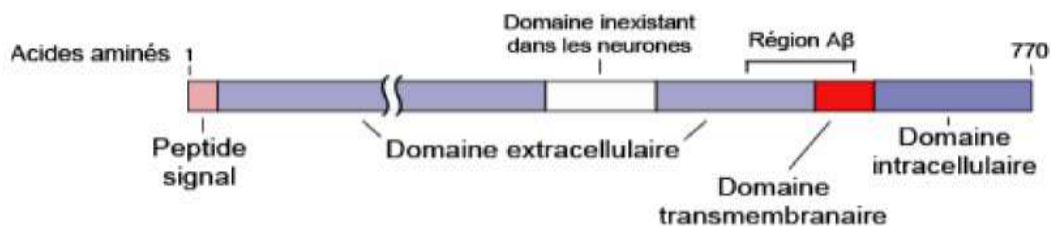


Figure 7: Le précurseur de la protéine amyloïde (APP) [64]

a. Le clivage de l'APP

La protéine APP est métabolisée *via* deux voies biologiques, la voie non-amyloïdogénique (qui ne produit pas de peptides amyloïdes) et la voie amyloïdogénique. Ces deux voies se distinguent par les enzymes de clivage et par les métabolites [65]

b.1. Voie non- amyloïdogénique :

Dans la voie non-amyloïdogénique, la première étape de la protéolyse est principalement réalisée par des enzymes ayant l'activité de α -sécrétase. Il existe plusieurs α -sécrétases qui sont toutes des métallo-protéases qui appartiennent à la famille des désintégrines qui empêchent la formation de peptide $A\beta$ ou réduisent son taux [34] via la coupure de cette enzyme au milieu de la séquence $A\beta$ portée par la APP [66]

Ces enzymes scindent l'APP dans l'ectodomain qui correspond au fragment $A\beta$. Ce processus produit des grands fragments solubles, ainsi il évite la formation de petits fragments tels l' $A\beta$. L'action des α -sécrétase libère le domaine extracellulaire de N- de l'APP, appelé le $sAPP$ soluble, qui possède différentes propriétés neurotrophiques et neuroprotective [66, 67].

En plus, le fragment terminal-C de l'APP qui demeure ancré à la membrane (C83) est protéolysé de nouveau par la γ -sécrétase qui produit les fragments p3 ($A\beta$ 17-40/42) dotés de propriétés toxiques moins potentielles. Simultanément, le domaine intracellulaire de l'APP (AICD), qui a certaines propriétés neuroprotectives est libéré à l'intérieur de la cellule (Figure 8) [61].

b.2. Voie amyloïdogénique :

Elle peut avoir lieu dans la voie endosomale-lysosomale. L'APP protéolysé d'abord par la β -sécrétase, ce qui aboutit à la formation d'un gros fragment N-terminal (APP- β) et d'un plus petit fragment C-terminal (C99 ou CTF- α) qui demeure fixé à la membrane [68].

γ -sécrétase : enzyme libère l'extrémité C-terminale par un clivage de l'APP- β au niveau de son insertion dans la membrane, pour générer et déterminer la longueur du peptide $A\beta$ [24] engendrant les couples $A\beta$ 40/ et $A\beta$ 42/ [69, 70, 71].

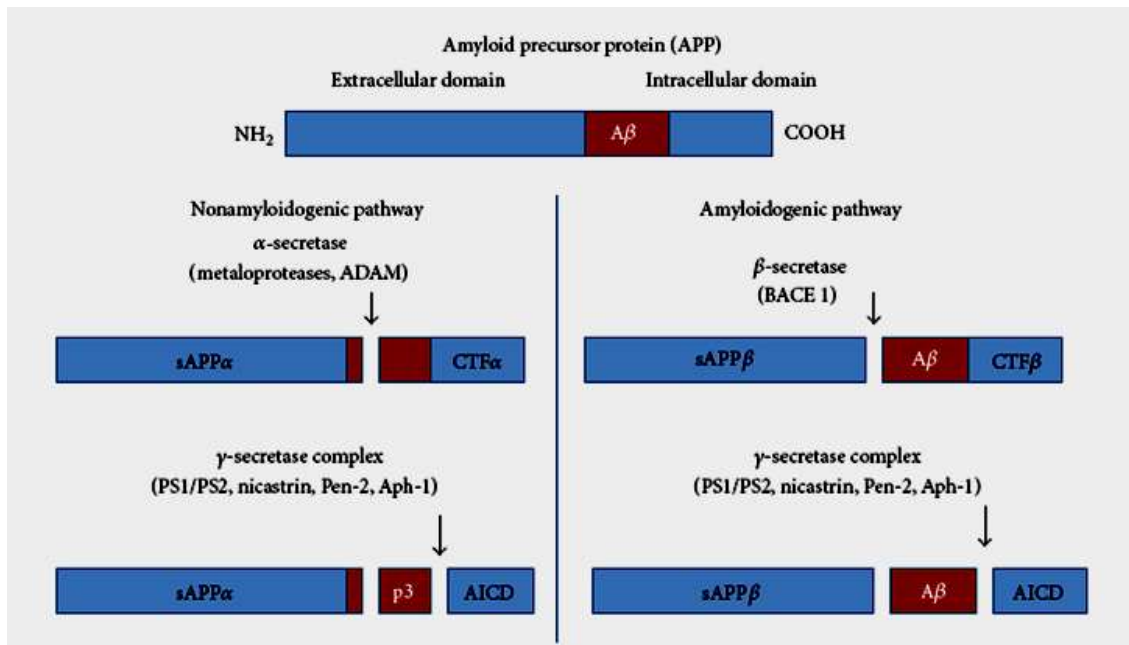


Figure 8 : Différents processus protéolytiques de la protéine APP et les fragments générés . [61.]

Le fragment Aβ est un peptide amyloïde, il résulte du clivage de la protéine APP par deux voies : voie amyloïdogénique et voie non amyloïdogénique. Il se termine parfois à l'acide aminé 42 (Aβ 42) qui constitue principalement les dépôts diffus, parfois à l'acide aminé 40 (Aβ 40) et constitue principalement les dépôts vasculaires . l'Aβ 42 est plus fibrillogène et neurotoxique que l'Aβ 40 [72]; La séquence du peptide Aβ 42 est comme suit, la partie en gras correspond au domaine intra membranaire [73]

Asp¹-Ala-Glu-Phe-Arg-His⁶-Asp-Ser-Gly-Tyr¹⁰-Glu-Val-His¹³-His¹⁴-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met³⁵-Val-Gly-Gly-Val-Val⁴⁰-Ile⁴¹-Ala⁴²

2.3.2.1.1.1. Toxicité d'Aβ

Le terme de peptide amyloïde soluble regroupe l'ensemble des formes restées en solution après une centrifugation d'extraits bruts de cerveaux à 100 000 g. Parmi ces espèces se retrouvent des monomères, des dimères, des trimères ainsi que des oligomères. Les formes oligomères sont plus actives (plus toxiques) et se présentent à des taux élevés dans les cerveaux de patients atteints de la MA [74].

L'augmentation du peptide Aβ induit leur agrégation qui provient d'une modification des propriétés structurales du peptide, il s'enrichit en feuillets β-pliés (Figure 9) et devient

insoluble. Il se précipite dans le milieu extracellulaire et forme des oligomères, qui pourraient avoir une grande importance physiopathologique [75].

L'activité neurotoxique d'A β dépend de sa conformation et de son état d'agrégation. Certaines études ont démontré que les fibrilles constituant les plaques séniles sont composées de A β ayant une conformation en feuillet β . En fait, la conformation en feuillet β est nécessaire pour la formation de fibrilles et l'activité neurotoxique d'A β [76]. La toxicité d'A β pourrait se manifester par plusieurs mécanismes [77] dont la figure 10 récapitule les principaux.

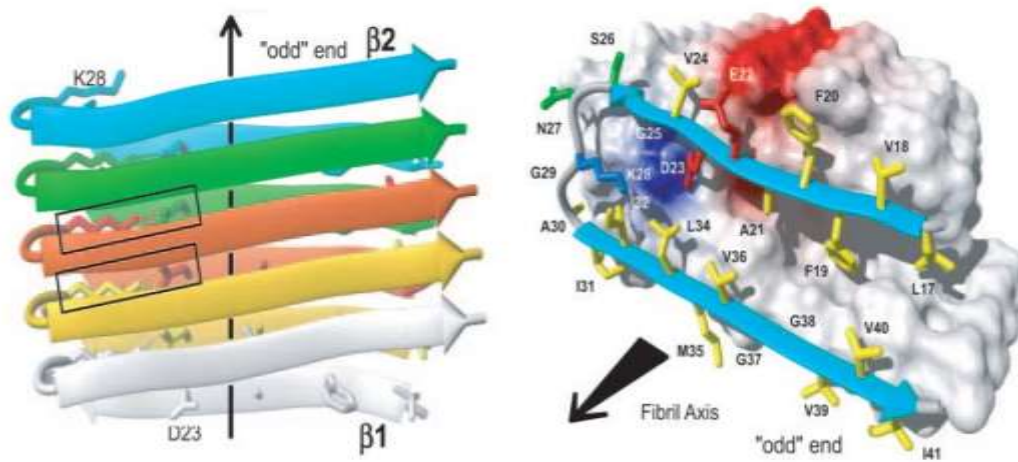


Figure 9: Organisation en feuillets parallèles et antiparallèles. [78]

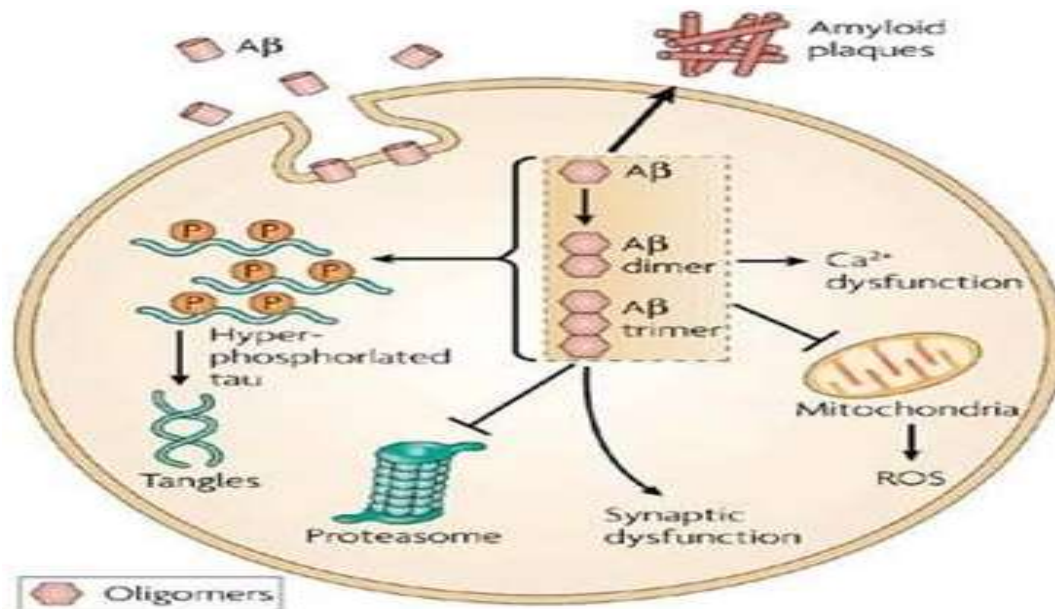


Figure10: Les mécanismes toxiques attribuables à l'Aβ [79]

2.3.2. 1. 2. La protéine Tau

La protéine Tau appartient à la famille des protéines MAP (microtubules associated proteins). Elle a été identifiée dans le cerveau et elle est particulièrement abondante dans le cortex, l'hippocampe et le cervelet. C'est une protéine normale codée par un gène situé sur le chromosome 17 au locus 17q21 [44]. Les protéines tau permettent l'assemblage de la tubuline en microtubules en diminuant l'instabilité de la tubuline. Ces protéines sont impliquées dans le transport axonal [80].

La protéine a 6 iso-formes qui diffèrent entre elles par la taille (352 à 441), le poids moléculaire (45 à 65 kDa) [46], et la présence des segments répétitifs de 31 acides aminés (noté R) dans la partie C-terminale (exon 10) [81]. Ce motif R constitue le point d'ancrage de la protéine tau sur les microtubules et une partie N-terminal de 29 ou 58 acides aminés, selon isoformes. Cette extrémité n'est pas associée aux microtubules et constituerait un domaine de projection qui s'oriente vers l'extérieur du microtubule [53] où il pourrait interagir avec des éléments du cytosquelette et avec la membrane plasmique. Ce domaine déterminerait l'espace entre les microtubules dans l'axone et pourrait augmenter le diamètre axonal [82]

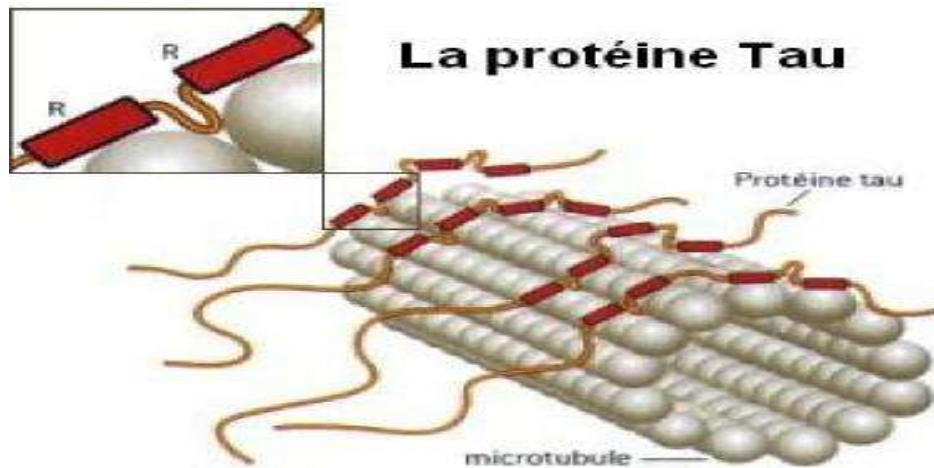


Figure 11: Représentation d'un ancrage de la protéine Tau permettant la stabilisation des microtubules de façon transverse. [83]

Une hyperphosphorylation de la protéine tau par l'A β diminue son affinité pour les microtubules, ce qui peut entraîner leur déstabilisation et par conséquent une désorganisation du cytosquelette. La protéine tau se lie aux filaments d'actine et de spectrine [84].

Grâce à ces interactions, la protéine tau permet aux microtubules de se lier avec d'autres éléments du cytosquelette tels que les neurofilaments ce qui diminue leur flexibilité, le domaine de projection de tau dans la voie de transduction des tyrosines kinases. Il pourrait agir sur les filaments d'actine, donc sur la forme de la cellule nerveuse [85]

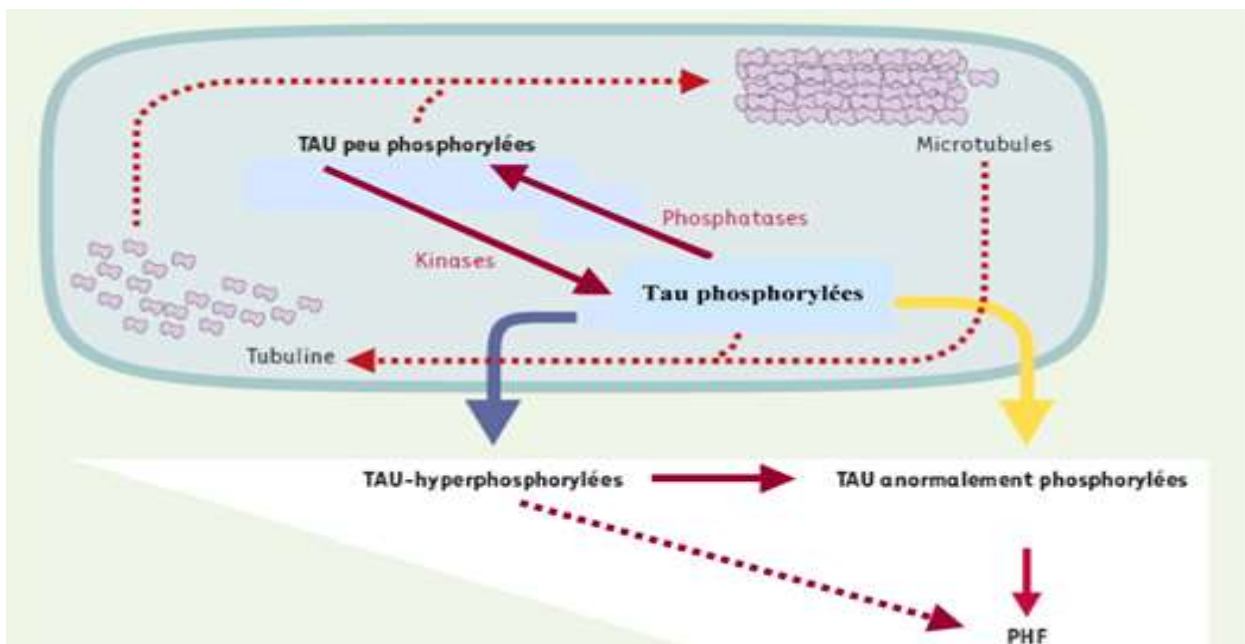


Figure12: Phosphorylation normal et pathologique de la protéine Tau dans la MA [86]

Dans la MA la protéine Tau est le composant majeur des parties de filaments en hélice qui constituent les dégénérescences neurofibrille (DNF) dans les neurones, et cette lésion comporte à la fois des formes Tau 3R et Tau 4R, les unes et les autres sont anormalement phosphorylés [87]. La protéine Tau est flexible et soluble dans de nombreuses circonstances. Cependant, de nombreux fragments peptidiques de Tau s'agrègent facilement. Les séquences C-terminal répétées semblent être impliquées dans la fibrillogenèse de Tau au cours de leur agrégation. En revanche, les acides aminés en N-terminal de la protéine inhiberaient la fibrillogenèse [88].

L'agrégation de Tau est le fruit de plusieurs événements et que la participation des modifications post-traductionnelles pathologiques telles que l'oxydation, l'ubiquitination, la glycation, la glycosylation ou la protéolyse pourrait être nécessaire. De nombreux autres facteurs, comme l'ApoE, pourraient influencer la fibrillogenèse et cette agrégation se fait en 3 stades [89].

-la formation d'un dimère stable par oxydation et la formation des ponts disulfures ou dimères instables ou par des liaisons ioniques

-La nucléation ultérieure qu'est l'assemblage des dimères et caractérise par l'accélération en présence de polyanions (ARN, poly-Glu, héparine)

- L'élongation qui dépend aussi des polyanions et de la stabilité des di-/oligomères [90].

2.3.2.2. Lésions négatives :

La perte neuronale et la perte synaptique sont les deux principales lésions négatives.

2.3.2.2 .1. Perte neuronale :

Elle constitue un élément essentiel et précoce de la physiopathologie, c'est l'origine directe des symptômes. Pour d'autres auteurs, au contraire, elle survient tardivement à une phase de la maladie où les symptômes sont déjà installés [91]. Le mécanisme de la mort pourrait être provoqué par les DNF elles-mêmes. La perte neuronale est en effet marquée dans les régions où les DNF sont nombreuses. Une relation entre les marqueurs de l'apoptose et la présence de DNF a été rapportée [92]. L'expression, par certains neurones en dégénérescence, de protéines impliquées dans la régulation du cycle cellulaire a conduit à formuler l'hypothèse selon laquelle le neurone, normalement post-mitotique, tenterait d'entrer dans une phase de prolifération. L'impossibilité de se diviser le conduirait à la mort [93]

2.3.2.2.2. Perte synaptique :

La taille des synapses augmente tandis que leur nombre diminue. Aux derniers stades de la maladie, une diminution du nombre des synapses ainsi qu'une diminution de la zone de contact synaptique seraient observées [94]. De nombreuses études ont prouvé que la sévérité de la perte synaptique est bien corrélée avec le dommage cognitif (cérébral) chez les patients MA, plutôt que le nombre d'A β déposés ou le désordre neurofibrillaires [95]. Certaines études ont signalé la diminution de 25-30% du nombre de synapses corticales chez les patients MA, et diminution de 15-35% du nombre de synapses de chaque neurone. D'autres études ont indiqué une réduction de protéine présynaptique et pos synaptique chez les patients MA [96]. Aussi il a été confirmé que les perturbations de la transmission synaptique se manifestent longtemps avant le développement des lésions neuropathologie typiques dans les modèles transgéniques MA [97].

Les études *in vivo* et les coupes tissulaires ont prouvé que les oligomères solubles d'A β , que ce soient synthétiques ou naturellement sécrétées, peuvent réduire à long terme le processus de potentialisation (LTP). Il a été signalé que l'A β est aussi capable de dérégler les récepteurs AMPA (GluR1) et NMDA glutaminergique via plusieurs mécanismes [98] tels l'endocytose, la réduction de l'expression de certaines sous-unités et ainsi de suite. En plus, il a été révélé que les oligomères de différentes origines peuvent stimuler d'autres processus synaptiques plastiques, tels la dépression à long terme (LTD) dans les neurones CA1 des hippocampes [99].

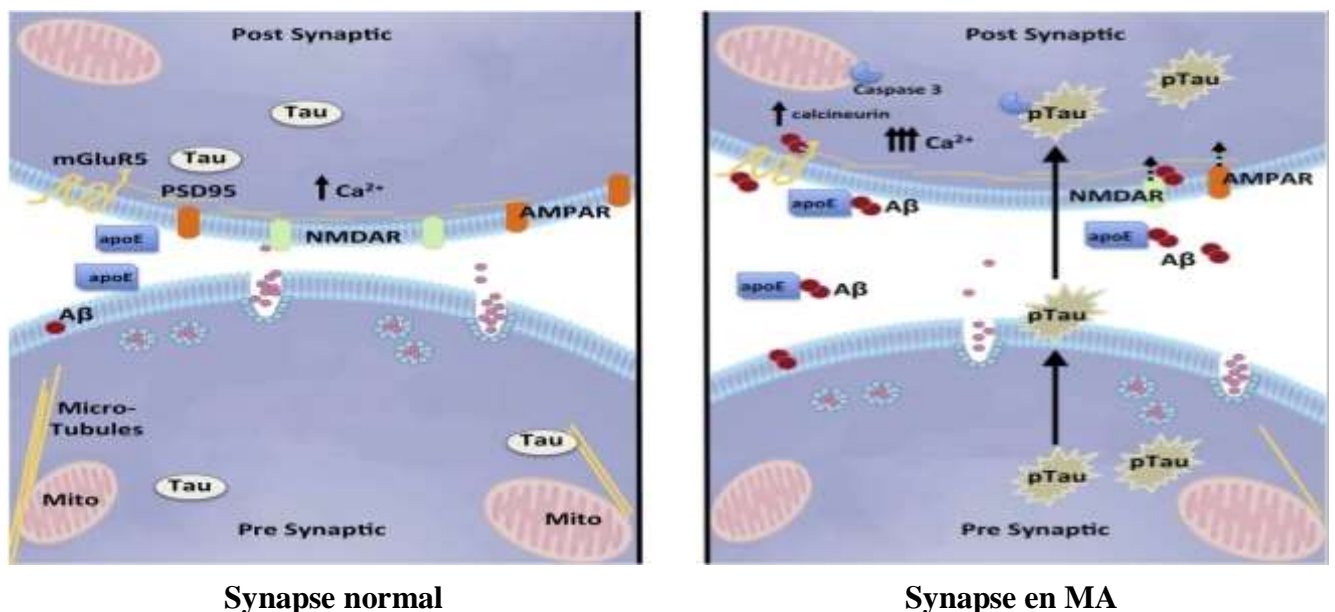


Figure 13: Perte synaptique dans la MA [100]

3. le Stress oxydant :

3.1. Les espèces réactives oxygénés ROS

Le stress oxydatif peut être défini comme une perturbation de l'équilibre entre la production de radicaux libres et l'activité antioxydante de la cellule. Lors de cette perturbation, les molécules oxydées vont s'accumuler et entraîner des dysfonctionnements. Dans le cas des cellules très sensibles comme les neurones, l'absence de défense vis-à-vis de la production de radicaux libres va conduire à la mort neuronale. Dans les conditions physiologiques, les radicaux libres, produits à partir de l'oxygène moléculaire présent dans les cellules, sont le superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le radical hydroxyle (HO^{\cdot}) et l'oxyde nitrique (NO^{\cdot}). Le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le peroxyde nitrite ($ONOO^{\cdot}$) ne sont pas des radicaux libres mais sont des oxydants de la cellule et peuvent conduire à la formation de radicaux libres via différentes réactions chimiques [100]

La faible réactivité de ces deux radicaux permet d'ailleurs leur utilisation par l'organisme comme médiateurs régulant des fonctions biologiques telles la vasodilatation capillaire, la prolifération ou le message de neurones. Ces radicaux libres de l'oxygène ou de l'azote, même réactifs, ne sont pas uniquement toxiques; au contraire, ils sont produits par divers mécanismes physiologiques afin de détruire des bactéries au sein des cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaires) ou pour réguler des fonctions cellulaires létales telle la mort cellulaire programmée ou apoptose [101].

L'inflammation est par ailleurs une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées qui sont le siège d'un phénomène appelé explosion oxydative [102]

Le monoxyde d'azote, est elle aussi produite par les systèmes enzymatiques qui sont les différentes NO synthases (ou NOS), à des fins de médiation par les neurones, les cellules endothéliales ou les macrophages. Rappelons que la production concomitante dans un même lieu de NO^{\cdot} et de superoxyde s'avère très dommageable en donnant naissance au peroxyde nitrite. [103]

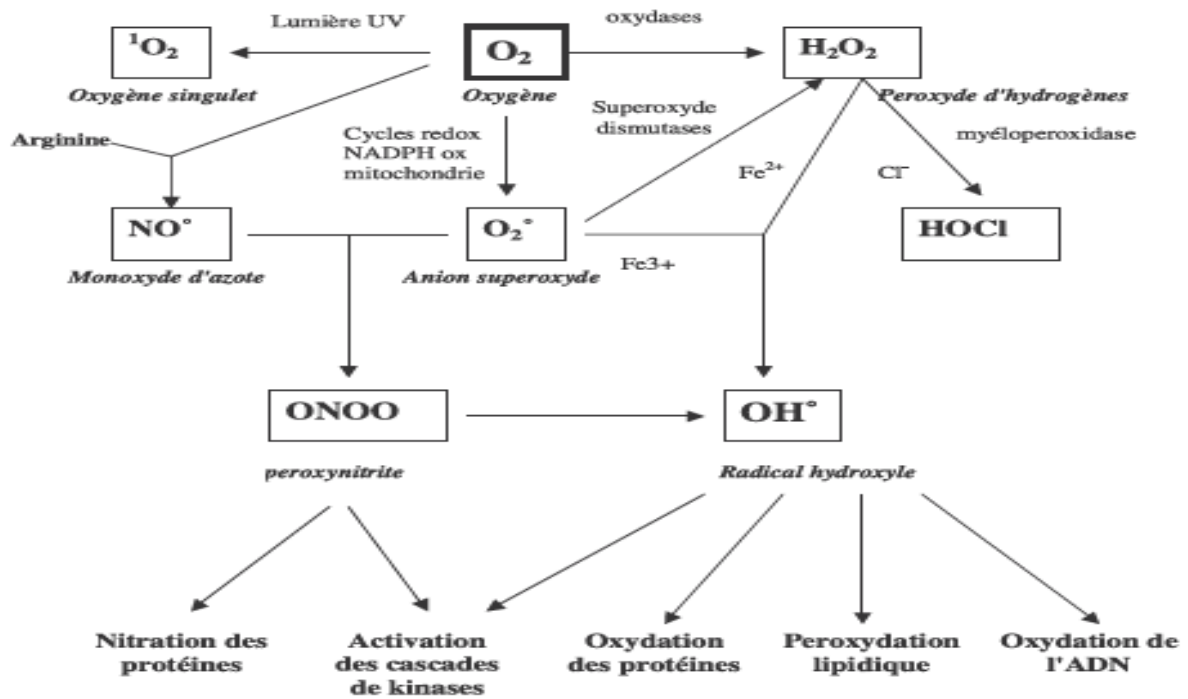


Figure14 : L'origine des différent radicaux ROS impliqués en biologie [104]

3.2. Conséquences des ROS :

La production excessive de ROS provoque des lésions directes des molécules biologiques (oxydation des lipides, protéines, polysaccharides, ADN).

3.2.1. Conséquences des ROS sur les lipides :

Les lipides sont très vulnérables au stress oxydatif dû à la présence de chaînes polyinsaturées. La peroxydation des lipides est initiée par la présence d'un radical libre. Les hydro peroxydes résultants sont instables et en se décomposant ils vont donner de nouveaux radicaux libres provoquant des oxydations des biomolécules, ainsi que des aldéhydes réactifs (MDA, 4HNE) qui feront des adduits sur les groupements NH_2 des biomolécules (acides nucléiques, protéines) (Figure 15) [105].

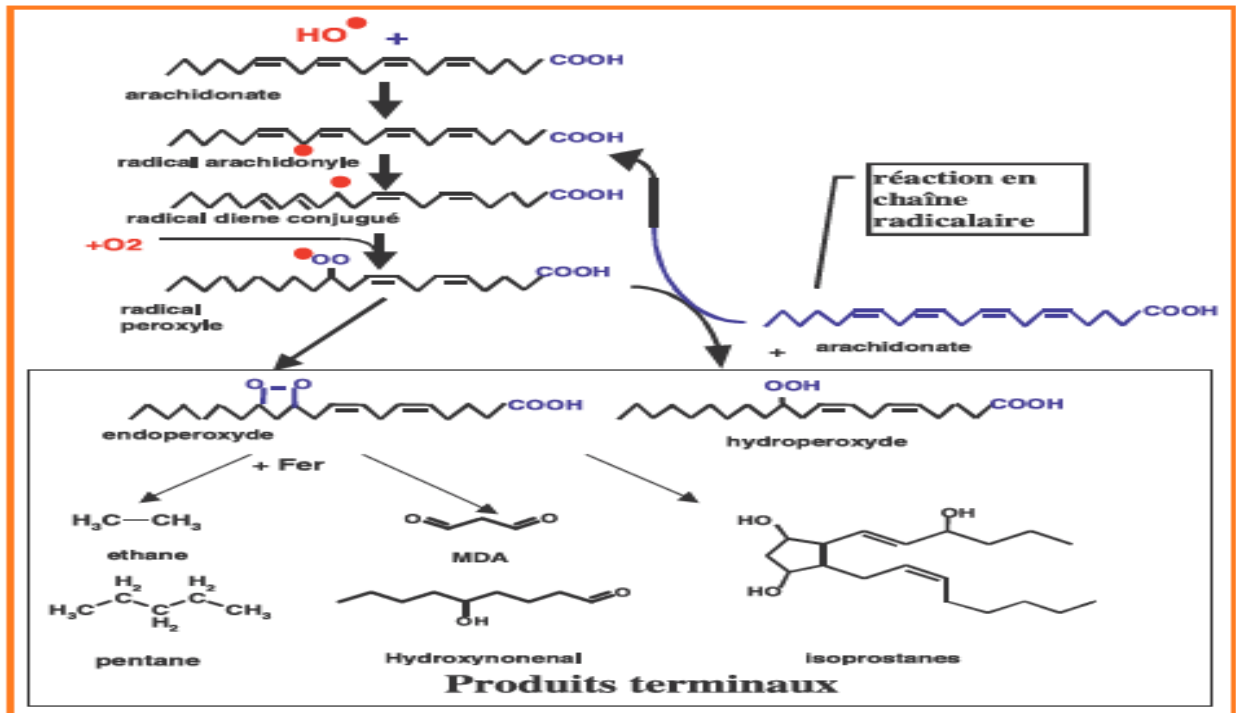


Figure15: Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés [104]

3.2.2. Conséquence des ROS sur les protéines :

Les protéines les plus susceptibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent un groupement sulfhydryle (SH). C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydées et inactivées. D'autres lésions irréversibles conduisent à la formation d'un intermédiaire radicalaire [102].

Les multiples modifications des protéines (Protéine carbonylés) se caractérisent par la présence des groupes carbonyle ($\text{C}=\text{O}$) c'est une modification covalente des protéines provoquée par les ROS qui peuvent oxyder la base d'une protéine et les chaînes de côté d'acides aminés ou par des composés d'aldéhyde produits par peroxydation lipidique tel le MDA. Les dégâts oxydatifs des protéines sont une des modifications de dénaturation ou fragmentation et perte de la fonction catalytique ou structurale (Figure 16) [106].

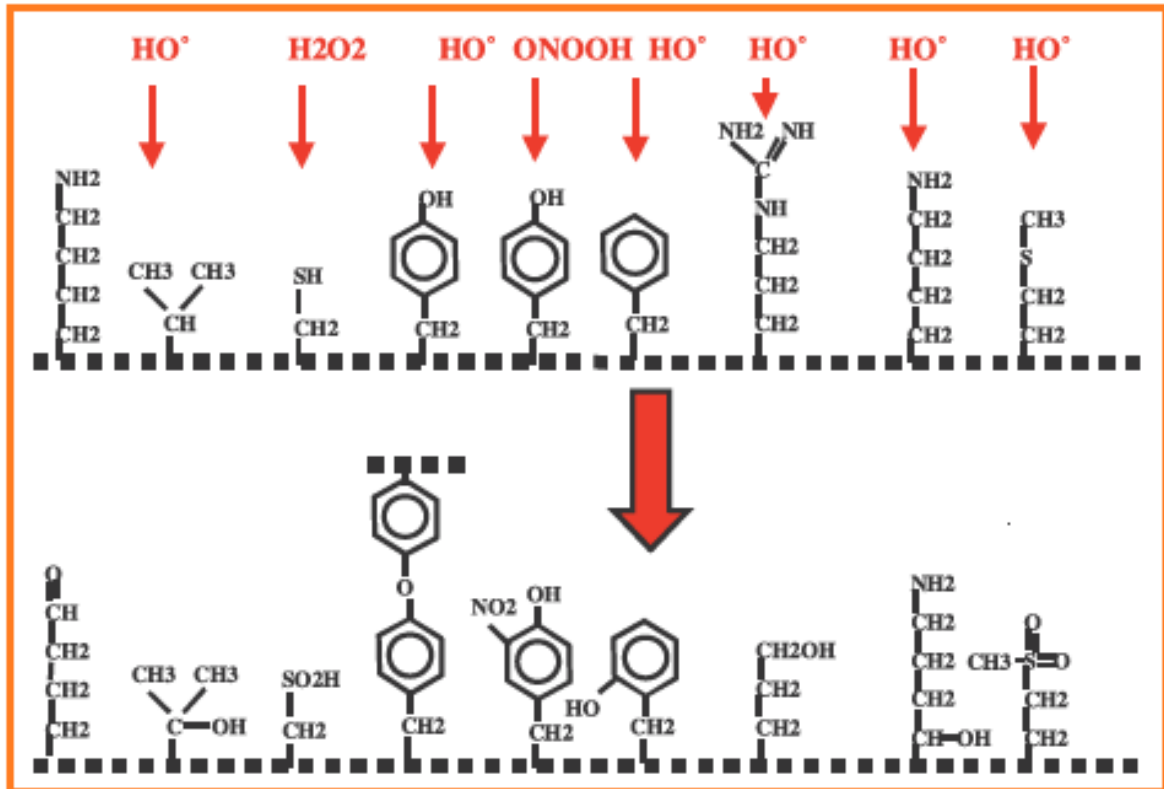


Figure 16: Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire [104]

3.2.3. Conséquence des ROS sur L'ADN :

Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîne l'oxydation des bases, engendrant par conséquent un grand nombre de bases modifiées telles 8 oxo guanine, 8 nitro guanine. Le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaque le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin. Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dont la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine (Figure 17) [107].

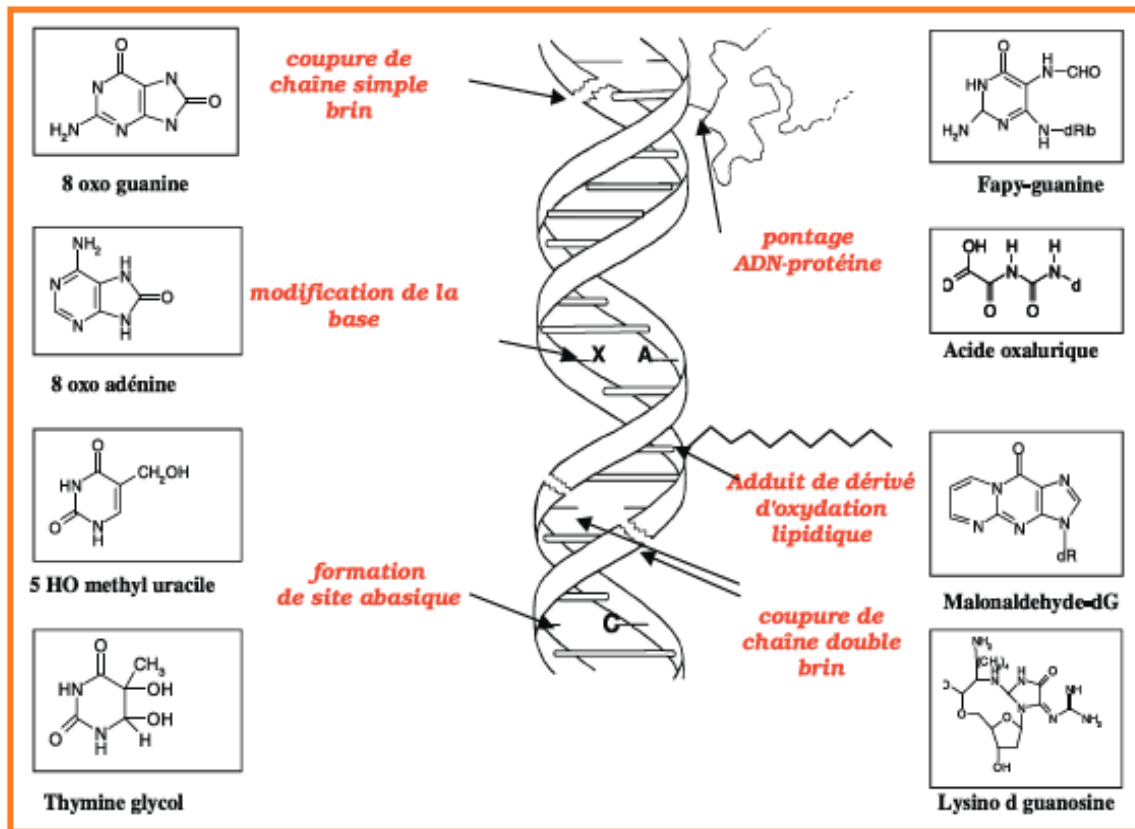


Figure 17: Lésion de l'AND formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules [104]

3.3. Les antioxydants et le contrôle des ROS

Il existe plusieurs composés endogènes synthétisés par les cellules qui contrôlent les ROS; les plus importants sont le glutathion réduit qui protège non seulement contre ROS, mais aussi contre les peroxydes ou le NO^\bullet . D'autres composés endogènes jouent aussi un rôle important: les thioredoxines, les glutaredoxines, les métallothionéines. [108]

D'autres composés de nature enzymatique, visent à détruire les su peroxydes et peroxydes. Ainsi, les superoxydes-dismutases (SOD) sont capables d'éliminer l'anion superoxyde par une réaction de dismutation. Les superoxydes-dismutases existent sous plusieurs isoformes. Les principales enzymes capables de détruire le peroxyde d'hydrogène sont les catalases à cofacteur fer, présentes dans les hématies et les peroxysomes hépatiques, et les glutathions peroxydases à cofacteur sélénium [109]. Il existe de nombreuses autres enzymes antioxydantes telles les peroxyredoxines, l'hème oxygénase, la glutathion transférase, la glutathion réductases, les thioredoxines, ou les thioredoxines peroxydases (Figure 18) [110].

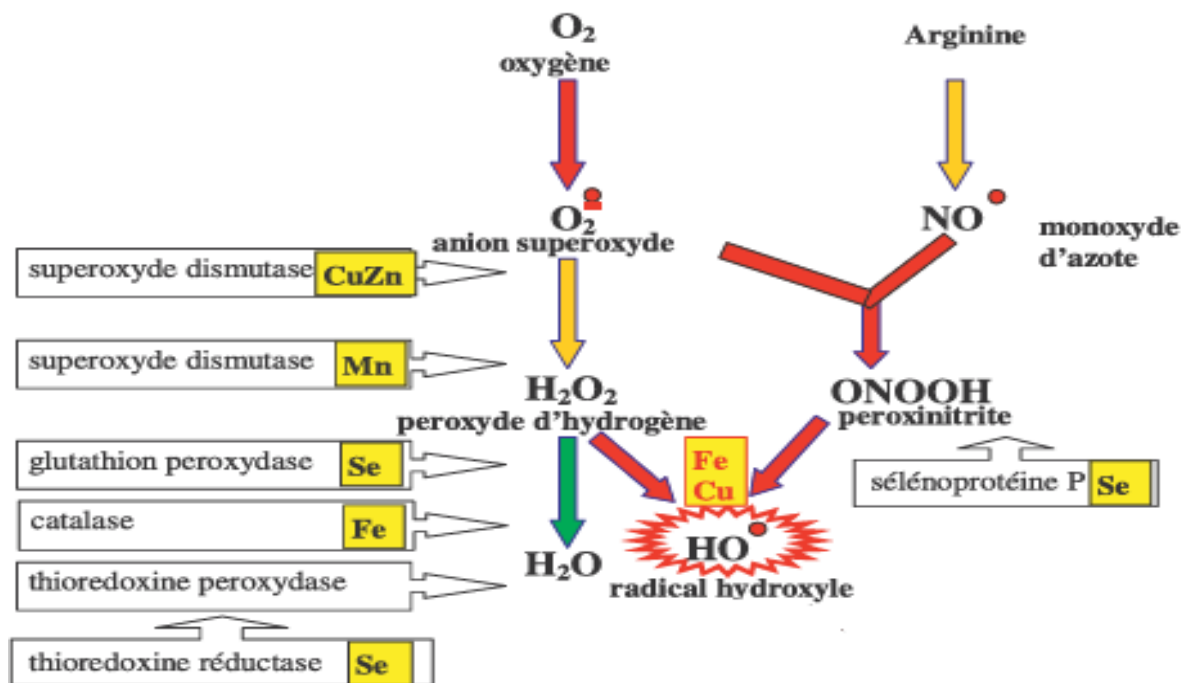


Figure 18: Mode d'action des principaux système enzymatique antioxydant et de leur cofacteur métallique [104]

3.4. Le stress oxydant et la MA :

Le stress oxydant, qui est le plus souvent déclenché par une concentration excessive en ROS, se manifeste par l'oxydation de protéines et la peroxydation de lipides conduisant à une altération structurale et fonctionnelle des tissus neuronaux. Le rôle du stress oxydant dans la maladie d'Alzheimer a été nettement établi [111]. L'A β apparaît comme un acteur de premier ordre dans son apparition. L'A β possède des caractéristiques biologiques antagoniques et différentes, il a une multitude de mécanismes toxiques [112]. Plusieurs études ont révélé que les propriétés toxiques de l'A β -42 sont atténuées par plusieurs processus, tels le stress oxydant, la diffusion mitochondriale, l'altération de la perméabilité des membranes, l'inflammation, le dysfonctionnement synaptique, l'excitotoxicité via son interaction avec des récepteurs [61].

L'A β sous sa forme oligomérique soluble, s'insérerait dans la membrane plasmique des neurones et des cellules gliales et générerait (ROS), notamment H_2O_2 , OH^{\cdot} , et $O_2^{\cdot -}$ [113].

Le stress oxydant semble jouer un rôle important dans la MA. L'un des marqueurs de la maladie c'est la présence de plaques amyloïdes constituées de l'A β . Certains indices indiquent qu'il y aurait une corrélation entre le stress oxydatif et la formation des plaques amyloïdes. En effet, la production l'A β est considérée comme une réponse à l'augmentation du stress oxydant au niveau du cerveau. Par ailleurs, une fois que le peptide l'A β atteint une concentration suffisante, il va induire la production de ROS liée à la complexation des ions

métalliques possédant un caractère redox. Donc plus il y a de peptides plus il y a des ROS qui entraînent la production de peptide l'Aβ générant ainsi un cycle sans fin [114].

L'Aβ est en grande partie responsable du stress oxydant observé dans la MA. D'abord, la présence de macromolécules oxydées et l'activation d'enzymes antioxydantes ont été constatées principalement dans les zones du cerveau où il y a accumulation importante de plaques séniles, soit l'hippocampe et le cortex, [115]. Dans les cellules neuronales en culture primaire, l'addition de l'Aβ mène à la production rapide de H₂O₂, l'augmentation des ROS intracellulaires, la peroxydation des lipides et à la mort neuronale, ce qui démontrant que les dommages par des radicaux libres ont un rôle à jouer dans sa toxicité

Une étude effectuée sur les souris transgéniques Tg2576 en modélisant l'accumulation du l'Aβ dans la MA, on a observé une augmentation de la peroxydation lipidique [116]. Des études effectuées sur des tissus de cerveau en *post-mortem* provenant de patients ayant eu la MA ont révélé la présence de marqueurs de la peroxydation des lipides notamment dans le cortex frontal, le cortex temporal [117]. Et dans l'hippocampe, Certaines études ont aussi démontré la présence de protéines oxydées, l'augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes (Mn-SOD, GPx, GR et CAT) et l'oxydation d'acides nucléiques [118].

Toutes ces études démontrent que le l'Aβ entraîne la production de ROS et de H₂O₂, participant ainsi au stress oxydant observé dans la MA.

3.4. 1. L' Aβ, ions métalliques et ROS :

Les ions métalliques présentent une forte activité redox dans les conditions physiologiques. Leur forte présence dans les plaques amyloïdes permet d'anticiper qu'ils jouent un rôle dans le processus d'agrégation du peptide Aβ et dans la toxicité qui résulte l'augmentation des concentrations en ions métalliques dans de nombreux tissus, en particulier dans le cerveau, avec l'âge [119]. De nombreuses études ont montré que le métabolisme des ions métalliques est altéré chez les MA et les concentrations en cuivre, zinc et fer sont plus élevées que la normale, plus particulièrement au niveau des plaques amyloïdes et dans leur environnement immédiat comme au niveau des neuropiles [120].

En effet, les espèces les plus toxiques sont supposées être les espèces oligomériques qui vont pouvoir produire des ROS suite à leur métallation avec les ions cuivre et/ou fer. De la même façon, la complexation au zinc va favoriser la formation des plaques amyloïdes. [121].

L'Aβ a certains sites se liant aux métaux dans ses 15 premiers acides aminés constitués par les histidines 6, 13, et 14 et la tyrosine en position 10. Ces sites sont bien connus et ils se lient d'une manière très puissante aux métaux et en particulier le Cu²⁺ [122]. Il a été aussi démontré que le Cu²⁺ peut être lié par les atomes d'azote renfermés dans le cycle imidazol des histidines (Figure19) et il a été suggéré que l'oxygène nécessaire facilitant cette liaison

pourrait être provenu soit du groupement hydroxyle de la tyrosine 10 de la chaîne latérale carboxylée de Glu5, du groupes amino terminal soit de la molécule d'eau [123].

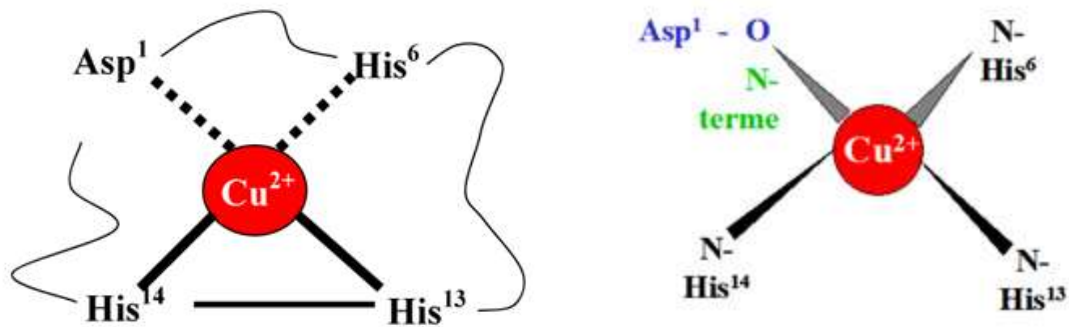


Figure 19: Modèle de fixation proposée pour les sites de fixation du Cu^{2+} sur A β . [117].

L'A β possède la capacité de réduire le Cu^{2+} et le Fe^{3+} en Cu^{+1} et Fe^{2+} . Via cette voie, l'oxygène moléculaire peut réagir avec les métaux réduits et par conséquent il produit l'anion de superoxyde qui se combine avec deux atomes d'hydrogène pour former le peroxyde d'hydrogène. Il pourrait par ailleurs faciliter la formation (ROS) par la réaction de Fenton et le cycle de Haber-Weiss qui entraînent la formation du radical hydroxyle (OH^\bullet) en présence des métaux de transition tel le fer et le cuivre [124].

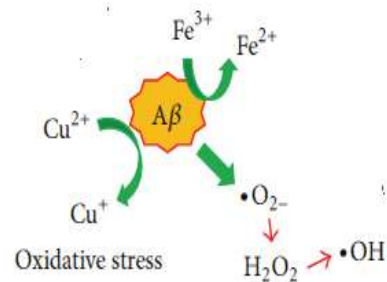
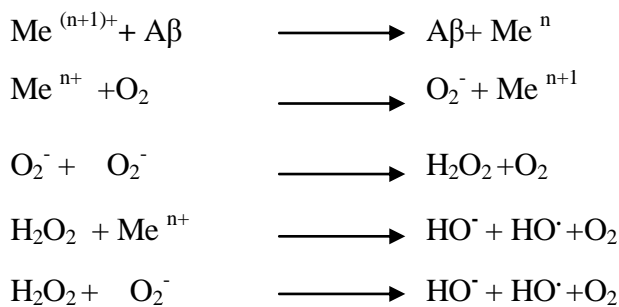


Figure 20: Modèle de fixation proposé pour les sites de fixation du Cu^{2+} sur A β [125].

L'A β dans sa forme radicale peut extraire des protons à partir des lipides ou des protéines en voisinage, ainsi il se produit des peroxydes et des carbonyles [126]. Il est cru que la réduction de ces métaux est facilitée par une méthionine localisée dans la position 35 de laquelle le groupe sulfide a la capacité d'oxyder puis, par la suite, donner facilement des électrons. Dans ce sens, plusieurs études ont indiqué que quand cet acide aminé est substitué, les propriétés oxydantes d'A β sont complètement éliminées. En parallèle à l'hypothèse de

Met35 comme source de l'électron impliqué dans la réduction des métaux, on a proposé aussi l'existence d'un réducteur externe, telle la dopamine ou l'ascorbate [127].



En plus, la formation des radicaux tyrosyles à partir de 10 tyrosines de l'Aβ est impliquée dans le lien de dityrosine par un pont croisé entre deux molécules d'Aβ, ainsi elle contribue à la formation d'un oligomère Aβ. Ainsi il a été suggéré que de telles altérations de l'homéostasie du fer pourraient contribuer à une augmentation du stress oxydant provoqué par l'Aβ [128].

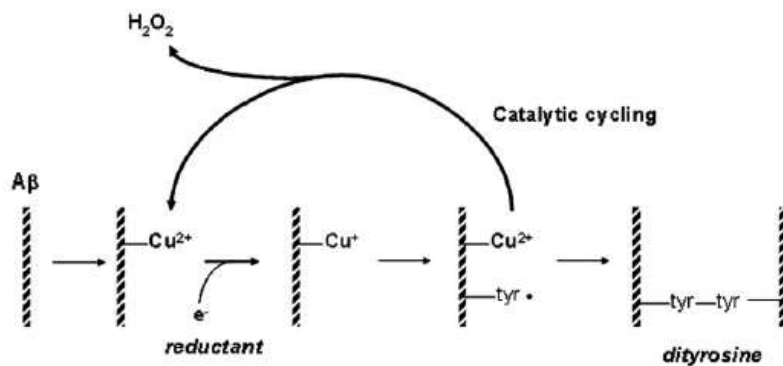


Figure 21: Formation des pont dityrosine [128].

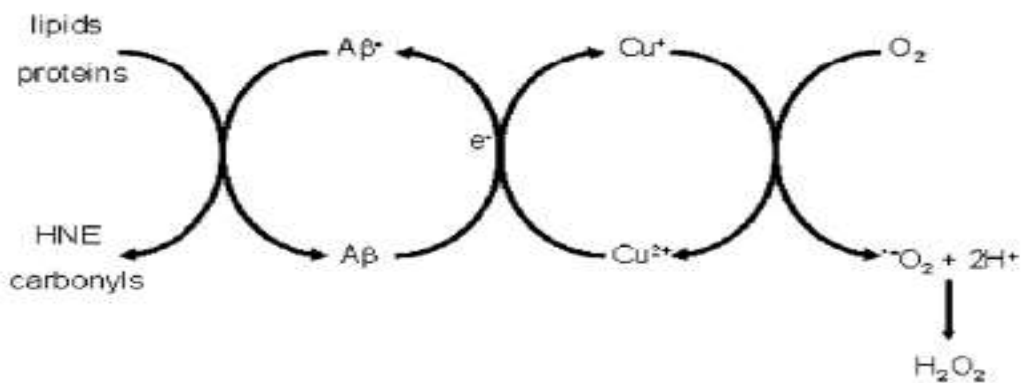


Figure 22 modèle de formation des 4-HNE et protéine carbonyle par Aβ [128].

Des coupes de cerveaux atteints de la MA ont montré une diminution des acides gras polyinsaturés qui sont normalement abondants dans cet organe, une augmentation d'un aldéhyde toxique (4HNE) et des acides gras polyinsaturés oxydés (neurotoxiques) ainsi qu'une baisse de la fluidité des membranes cytoplasmiques [129].

Une augmentation de la présence de protéines et de lipides oxydés a en effet été identifiée par des méthodes histochimiques à l'intérieur des enchevêtrements neurofibrillaires et des plaques séniles chez des patients atteints de la MA [130]. Cette oxydation peut modifier la structure des protéines, telles la 3-actine et les créatine-kinases, et des altérations de la glycolyse neuronale. Des troubles du cytosquelette et des facteurs neurotrophiques ont également été notés, avec intervention du stress oxydant neuronal [131].

3.4.2. L' A β et le stress nitrosatif

Plusieurs populations de neurones contenant l'oxyde nitrique synthase (NOS) ont été localisées dans différentes parties du système nerveux central tels le cortex cérébral, le cervelet, l'hippocampe et l'hypothalamus. Donc, le NO joue un rôle important dans le contrôle de l'activité neuronale de ces régions. Il conduit à la production d'oxyde nitrique NO \cdot et à la formation du peroxydinitrite ONOO $^-$ avec O $_2\cdot^-$. La formation des plaques amyloïdes et les modifications oxydantes sur A β entraînent l'activation microgliale et l'apparition d'astrocytes produisant ainsi du monoxyde d'azote NO [132].

Pendant une réaction inflammatoire, la quantité de NO produite est suffisante pour entrer en compétition avec la SOD. Le NO est capable de réagir avec l'anion superoxyde qui est l'origine d'une production supplémentaire de peroxyde d'hydrogène(H $_2$ O $_2$) et de peroxydinitrite (ONOO $^-$) [133].

Le peroxydinitrite induit l'oxydation et la nitration de molécules d'intérêt biologique en les affectant dans leurs fonctions. Les cibles intracellulaires du peroxydinitrite comprennent les thiols et les centres de métaux lourds [134].

Une autre activité du peroxydinitrite *in vivo* qui est cependant mineure, implique la formation du radical hydroxyle (OH $^\circ$) qui peut initier toute une chaîne de réactions radicalaires comme la peroxydation lipidique. Le peroxydinitrite inhibe de manière irréversible des enzymes ayant des métaux de transition dans leurs cycles catalytiques et provoque des lésions de l'ADN. En effet, l'interaction entre les radicaux libres oxygénés ou le ONOO $^-$ et les protéines peut former des résidus protéines-carbonyles, qui sont détectés en quantité anormalement élevée dans le cortex moteur et la moelle épinière des patients. [135].

3.4.3. L'Aβ et la membrane cellulaire

Le calcium est le messager intracellulaire le plus important du cerveau. Il joue un rôle essentiel dans le développement neuronal, la transmission synaptique, la plasticité et la régulation des différentes voies métaboliques. L'incapacité des neurones à réguler l'homéostasie du calcium est un aspect de la MA impliqué dans le dysfonctionnement des neurones et de leur mort [136].

L'Aβ se lie fortement et rapidement aux membranes cellulaires. En outre, il est bien établi que l'exposition cellulaire à l'Aβ provoque une augmentation du calcium intracellulaire, qui est étroitement lié à plusieurs processus des dommages et de la mort cellulaire [137]. Un grand ensemble de récepteurs activés par l'Aβ et des canaux sont impliqués. Seulement il est connu également que d'Aβ peut réagir directement avec les composés lipidiques de la membrane cellulaire, formant des pores ou canaux ioniques qui aident avec Ca^{2+} sa pénétration dans la cellule (Figure 23) [138].

Il y a aussi des preuves montrant que les taux élevés du cholestérol augmentent la synthèse de l'Aβ et facilitent également son interaction avec la membrane [138].

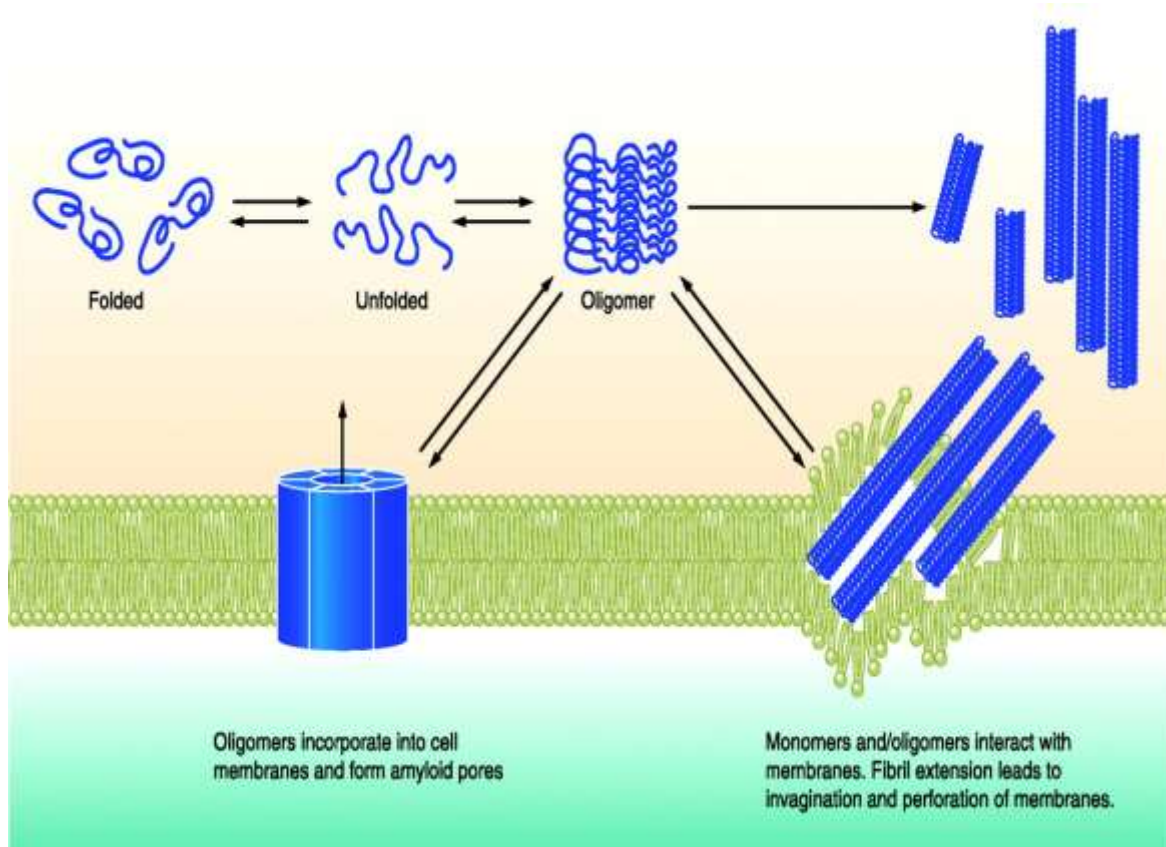


Figure 23: Interaction de l'Aβ avec la membrane plasmique et formation du pore [138].

L'oxydation des protéines et la peroxydation des protéines de la membrane se traduiraient par une désorganisation de la membrane plasmique, conduisant à différents processus critiques, notamment :

- La perte de l'homéostasie du calcium
- Le dysfonctionnement des récepteurs de certains neurotransmetteurs
- La perte de fonction de certaines protéines de transport [139].

3.4.4. Dysfonctionnement mitochondrial et ROS

Il existe également des relations étroites temporelles et séquentielles entre la collection mitochondriale d'A β et leur dysfonctionnement. L'A β s'est trouvé au niveau de la membrane interne de la matrice des mitochondries [140]. Il a été signalé que l'A β pourrait être déplacé à l'intérieur des mitochondries en utilisant la translocase de la membrane externe mitochondriale (TOM), l'A β soit localisé principalement dans la crête de la membrane mitochondriale intérieure [141]

Des études *in vitro* ont montré que l'exposition des mitochondries à l'A β induit une diminution des étapes respiratoires 3 et 4 et une baisse de l'activité du cytochrome oxydase de 25 à 30 % au niveau du cortex cérébral, par rapport aux patients normaux [142].

D'autres études ont indiqué qu'en présence du calcium, l'A β peut créer des pores de transition dans la membrane mitochondriale par lesquels le cytochrome C peut être libéré et par conséquent, des voies de signalisation pro-apoptotique peuvent se déclencher. Une étude récente a même démontré que l'A β peut inhiber directement la génération du ATP mitochondriale puis il affecte le fonctionnement correct de la sous-unité l'alpha- du ATP synthase [143].

Selon d'autres rapports, et à côté de l'altération de la machine enzymatique mitochondriale, l'administration chronique de l'A β à des doses subtoxiques peut inhiber le transport des protéines nucléaires vers les mitochondries, qui s'associe ultérieurement à l'altération du potentiel de la membrane et à la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) [144]. L'activation des enzymes telles la NADPH oxydase, la xanthine oxydase et les phospholipases A2 (sous les formes cytosoliques et calcium-dépendantes) sont également impliquées dans le dysfonctionnement mitochondriaux et la production du ROS par l'A β . [145].

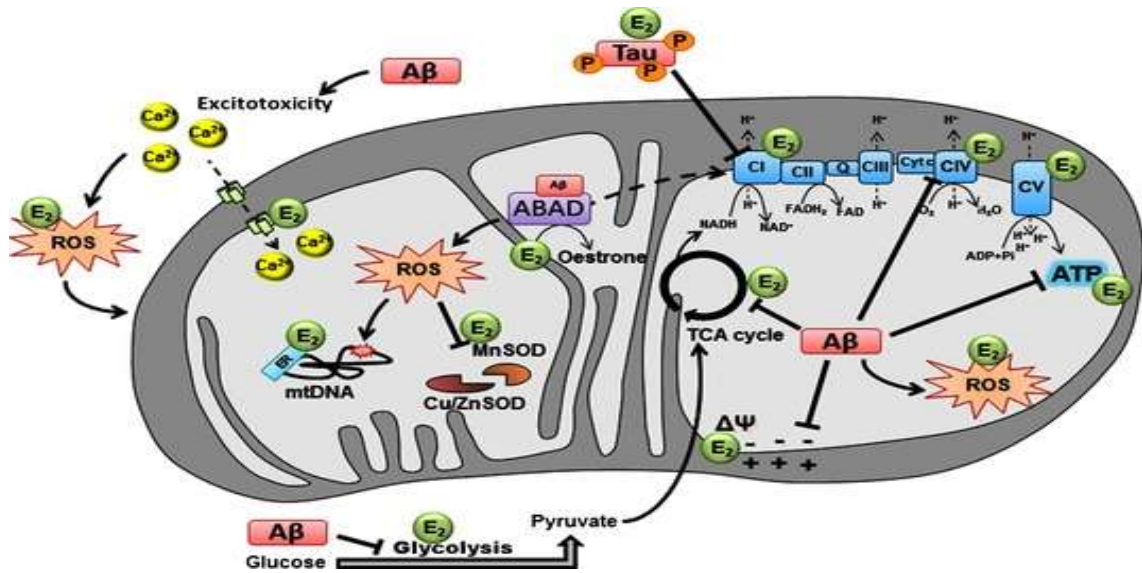


Figure 24: Le dysfonctionnement mitochondrial et ROS [146]

Lors de la MA il a été observé que dans les échantillons tissulaires des patients il y a un grand nombre de mutations dans l'ADN mitochondrial. En conclusion, toutes ces altérations mitochondriales se résultent dans les variations de la structure mitochondriale, ce qui laisse penser que l'exposition de neurones à l'Aβ détruit l'organisation mitochondriale typique de cordes [147] et provoque une insuffisance dans les mécanismes antioxydants, et ainsi il se résulte par l'augmentation de la production d'Aβ, qui, si elle est excessive, peut amplifier l'initiation du dysfonctionnement mitochondriale. Donc, cercle vicieux qui mène par la suite à la neurodégénération [148].

Tableau 5: Les protéines mitochondriales altérées par les ROS

Protéine	Localisation	Rôle	Type de modification	Altération	ref
ATP synthase	membrane mitochondriale interne.	production d'énergie	4-HNE	-neurofibrillation -production des ROS mort neuronale.	[149]
voltage-dépendant anion Channel (VDAC)	Pore de transition de perméabilité mitochondriale (MPTP)	-mouvement de métabolites -communication synaptique	Oxydation des protéines (hippocampe)	Apoptose plasticité synaptique	[150]
Creatine kinase		métabolisme d'énergie et la production ATP	oxydation	perturbations dans la formation de mémoire (souvenir) et la récupération de mémoire (souvenir) perte de synapses et la fonction de synaptique	[151]
l'hydrolase carboxy-terminale L-1 (UCHL1)		processus d'ubiquitination des protéines	oxydation	l'accumulation et l'agrégation des protéines oxydées	[152]

3.5 Conséquences du stress oxydant durant la MA

La formation des ROS induite par les dépôts fibrillaires l'A β provoquent des réactions d'oxydation et de peroxydation lipidique qui se traduisent par une désorganisation de la membrane plasmique, conduisant à différents processus critiques, notamment :

- Le dysfonctionnement des récepteurs de certains neurotransmetteurs
- La perte de fonction de certaines protéines de transport
- L'altération de la signalisation cellulaire pouvant conduire à l'activation de facteurs de transcription ou à des processus d'apoptose [153].

3.5.1. Le dysfonctionnement des synapses

Lors de la MA, la production de ROS provoque une dérégulation de l'homéostasie du calcium qui a un impact sur les fonctions neuronales dépendantes du calcium telles que la libération de neurotransmetteurs et la plasticité synaptique. La rupture de l'homéostasie

ionique neuronale causant un phénomène d'excitotoxicité, la perte synaptique et le déficit en neurotransmetteurs [154].

3.5.1.1. L'excès en glutamate :

Plusieurs facteurs dans la MA, vont provoquer l'acclimations du glutamate : tout d'abord, le peptide l'A β et les ROS réduisent la recapture synaptique du glutamate, et les ROS favorisent sa libération secondaire, ce qui provoque une surcharge en glutamate dans la fente synaptique (même au repos); et par conséquent, l'hyperstimulation de ses récepteurs NMDA, AMPA et d'autres [155]. Ceci va entraîner une entrée massive de calcium dans les neurones. Cette surcharge en calcium est à l'origine de la mort neuronale par apoptose due à la dégradation des membranes cellulaires, la désorganisation du cytosquelette, l'altération des fonctions mitochondriales, l'activation de gènes ainsi que la fragmentation de l'ADN. Ce phénomène, appelé « excitotoxicité », est le moyen par lequel les acides aminés excitateurs provoquent une neurodégénérescence [156].

En plus, il a été révélé que les oligomères de différentes origines peuvent stimuler d'autres processus synaptiques plastiques dans les neurones de l'hippocampe, riches en Zn(II) impliqués dans les mécanismes de la mémoire et l'une des premières touchées par la MA. Ceci est associé, par la suite, par à une augmentation du glutamate extracellulaire, ce qui suggère que ceci pourrait être une conséquence d'une altération de la réabsorption du glutamate [157].

Le glutamate est impliqué dans les processus de mémorisation, d'apprentissage et de la motricité, c'est pourquoi toute altération de la neurotransmission glutaminergique sera associée à une diminution des fonctions cognitive [158].

3.5.1.2. Déficit en acétylcholine

Dans la MA, le métabolisme de l'APP et de l'A β semble lié à l'activité cholinergique. L'activation des récepteurs muscariniques stimule la voie non amyloïdogénique en favorisant la libération de sAPP, neuroprotecteur, dans le domaine extracellulaire et active la ChAT. En revanche, la libération excessive d'A β suivie d'une inhibition du relargage de l'Ach, d'une diminution du transport des lipides et du flux de choline ainsi que d'une neurotoxicité vis-à-vis des neurones. Cette neurotoxicité est amplifiée par le manque de sAPP neuroprotecteur [159].

Le système cholinergique est le plus précocement atteint dans la MA. Les récepteurs nicotiniques sont également impliqués dans la neurotoxicité d'A β . En effet, l'A β présente une forte affinité pour les récepteurs nicotiniques, situés du coté pré-synaptique, notamment

pour le récepteur α -7. Il est bien connu que l'A β 1-42 se lie avec une grande affinité aux récepteurs α -7-nicotinique comparativement au 1-40 et que cette liaison participe d'une manière significative dans l'internalisation et l'accumulation d'A β dans les neurones cholinergiques [160].

Lors du MA tout le mécanisme de neurotransmission est perturbé. Tout d'abord, l'activité de l'enzyme de synthèse de l'Acétylcholine est anormalement basse. Ensuite, l'activité de l'enzyme de dégradation de l'Ach est également réduite. Par ailleurs, une déplétion en axones cholinergiques dans les noyaux du septum médian et du noyau basal de Meynert a été mise en évidence. Enfin, une diminution des récepteurs nicotiniques serait largement admise. [161]

Toutes ces perturbations conduisent à une réduction de la concentration en Ach au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral. Il en résulte ainsi une détérioration de la capacité d'apprentissage [162].

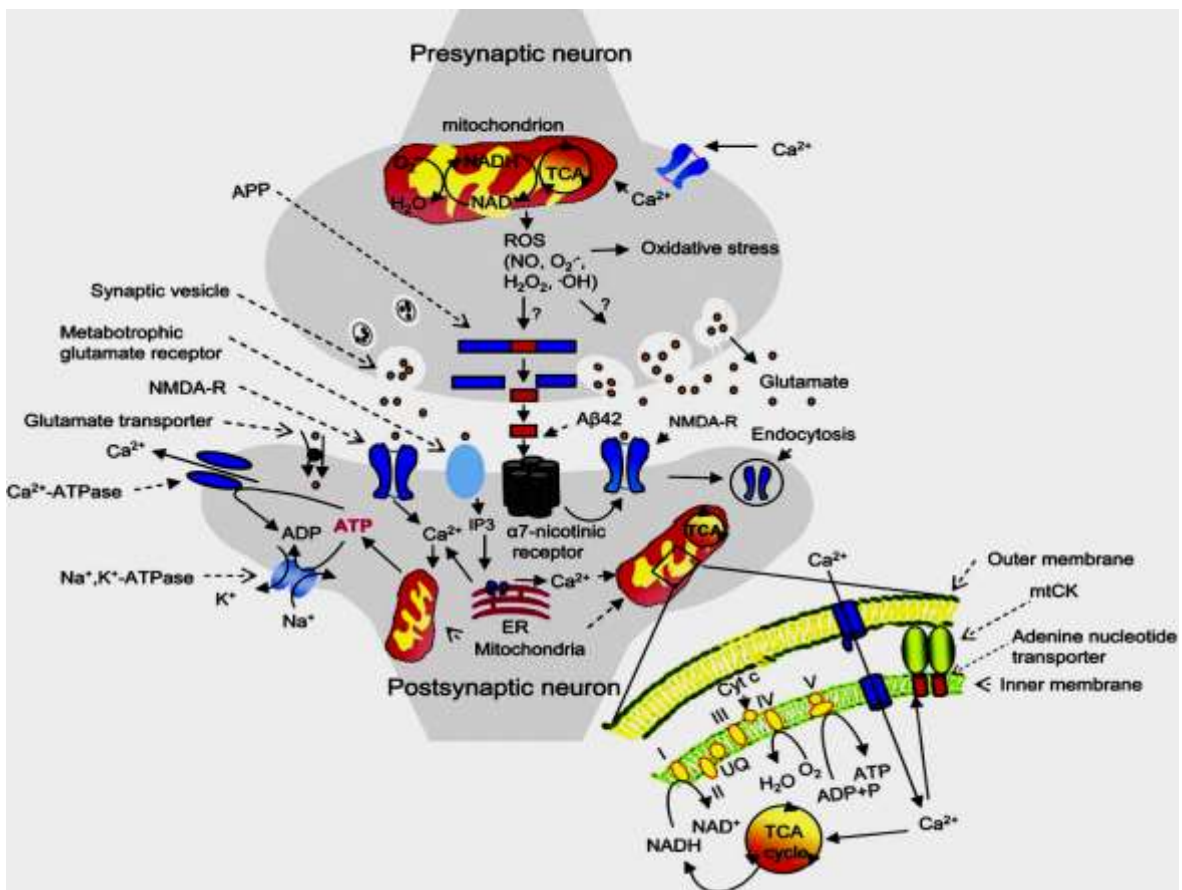


Figure 25: La voie des resepteur membrasnaires [163]

3.6. Facteur de transcription nucléaire NF-KB et ROS

Le rôle du NF-KB dans la MA n'est pas bien compris. Dans les désordres neurodégénératifs chroniques reliés au vieillissement, l'activité du NF-KB est augmentée dans les neurones et les cellules gliales. L'activation du NF-KB est plus importante dans les régions cérébrales où les dommages oxydatifs sont élevés. Certaines études suggèrent que le d'Aβ a un rôle à jouer dans l'activation du NF-KB observée dans la MA et que cette activation serait un mécanisme protecteur contre la toxicité du PA. [164]

Le NF-KB joue un rôle important dans la réponse adaptative face à diverses agressions pathogéniques, inflammatoires, oxydatives...) et il est impliqué dans plusieurs maladies chroniques, notamment dans la MA. [165]

De nombreux stimulus activent le NF-KB tel que H₂O₂ [197]. Le NF-KB est régulé par le potentiel d'oxydoréduction intracellulaire et que son activation peut avoir des effets anti- et pro-apoptotiques. L'activation du NF-KB est plus importante dans les régions cérébrales où les dommages oxydatifs sont élevés [166].

Les études *in vitro* démontrent que le d'Aβ, à certaines concentrations, peut activer NF-KB et que cette activation serait anti-apoptotique. La formation de fibrille par l'Aβ est nécessaire pour son activité neurotoxique qui se traduit par l'induction d'un stress oxydant et de l'apoptose neuronale. Ces études suggèrent que l'Aβ a un rôle à jouer dans l'activation du NF-KB observée dans la MA et que cette activation serait un mécanisme protecteur contre la toxicité du PA. L'Aβ pourrait activer le NF-KB notamment par sa production de H₂O₂ et de radicaux [167].

3.7. L'Aβ et cycle cellulaire :

Le cycle cellulaire est hautement régulé dans le système nerveux central. Les précurseurs neuronaux se divisent pour produire les neurones nécessaires et ceux en excès sont éliminés par apoptose sélective. Une fois que les cellules nerveuses ont atteint le stade de différenciation terminale, elles ne peuvent plus se diviser et entrer dans le cycle cellulaire. L'idée que les stress oxydants peuvent activer le cycle cellulaire n'est pas intuitive. Nous l'avons vu, l'augmentation des ROS endommage l'ADN puis induit un arrêt du cycle cellulaire. De même, sur des neurones du cervelet, son activation induite par le glutamate provoque l'apoptose [168].

Il a été classiquement considéré que tous les neurones en stade de maturité restent à la phase G₀. Néanmoins, des récents rapports ont montré que dans certains cas pathologiques telles l'MA, plusieurs neurones peuvent manifester des marqueurs moléculaires qui suggèrent une réactivation du cycle cellulaire [169], et même certains d'entre eux peuvent également

achever la synthèse de leur matériel génétique, donc complétant la phase S du cycle cellulaire. Dans MA, cette réintroduction dans le cycle cellulaire anormal précède au processus de neurodégénération des cellules, et de ce fait elle représente un indicateur précoce de la susceptibilité des neurones à la mort cellulaire [170].

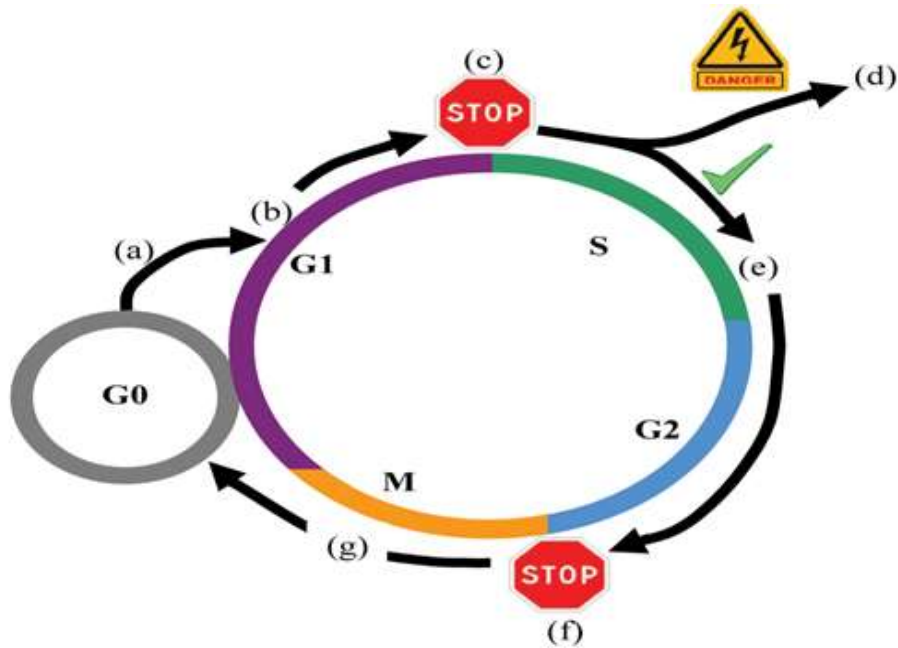


Figure 26: la réactivation du cycle cellulaire [171].

4. Le stress oxydants et la mort des cellules cérébrales

La formation de ROS est notamment induite par l'interaction d'A β avec certains cations métalliques présentant des propriétés d'oxydoréduction, L'oxydation des protéines et la peroxydation des protéines de la membrane se traduiraient par une désorganisation de la membrane plasmique, conduisant à une perte de l'homéostasie du calcium [171].

Le stress oxydant peut agir directement sur les pores de perméabilité transitoire (MPTP) en favorisant la liaison des ions Ca^{2+} nécessaires à l'ouverture des pores. En effet, l'oxydation de résidus cystéine de la protéine du nucléotide inhibe la liaison des nucléotides adénylés [172].

L'ouverture du pore de perméabilité transitoire MPTP entraîne la dépolarisation de la mitochondrie et, par conséquent, la perte du potentiel transmembranaire et le découplage de la phosphorylation oxydative et le gonflement de la mitochondrie suite à l'entrée d'eau dans la matrice. La membrane externe peut se rompre suite à cette expansion de la matrice entraînant la libération des agents pro-apoptiques de l'espace inter membranaire [173].

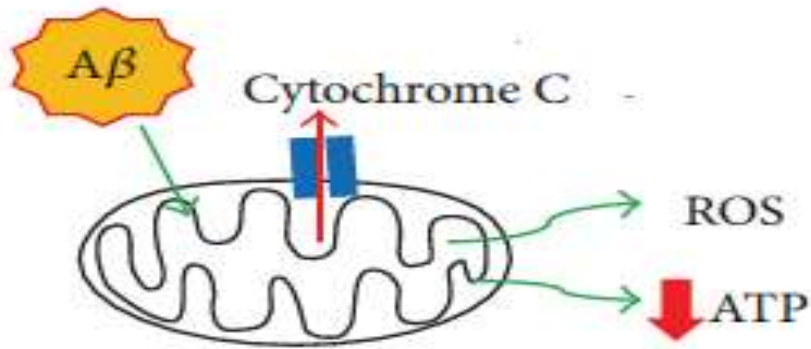


Figure 27: Libération des agents pro-apoptiques de l'espace inter membranaire [174]

Lorsque le cytochrome *c* est libéré dans le cytosol, il recrute une protéine adaptatrice appelée Apaf-1 qui à son tour se lie à la pro-caspase 9. Le cytochrome *c* se lie à une molécule de d'ATP permettant que la pro-caspase 9 s'auto-protéolyse et devienne la caspase 9 activée qui initie la cascade d'activation des caspases (Figure 28). Ce complexe constitué du cytochrome *c*, d'Apaf-1 et de la caspase 9 est appelé apoptosome responsable de l'activation de la caspase 3 [175].

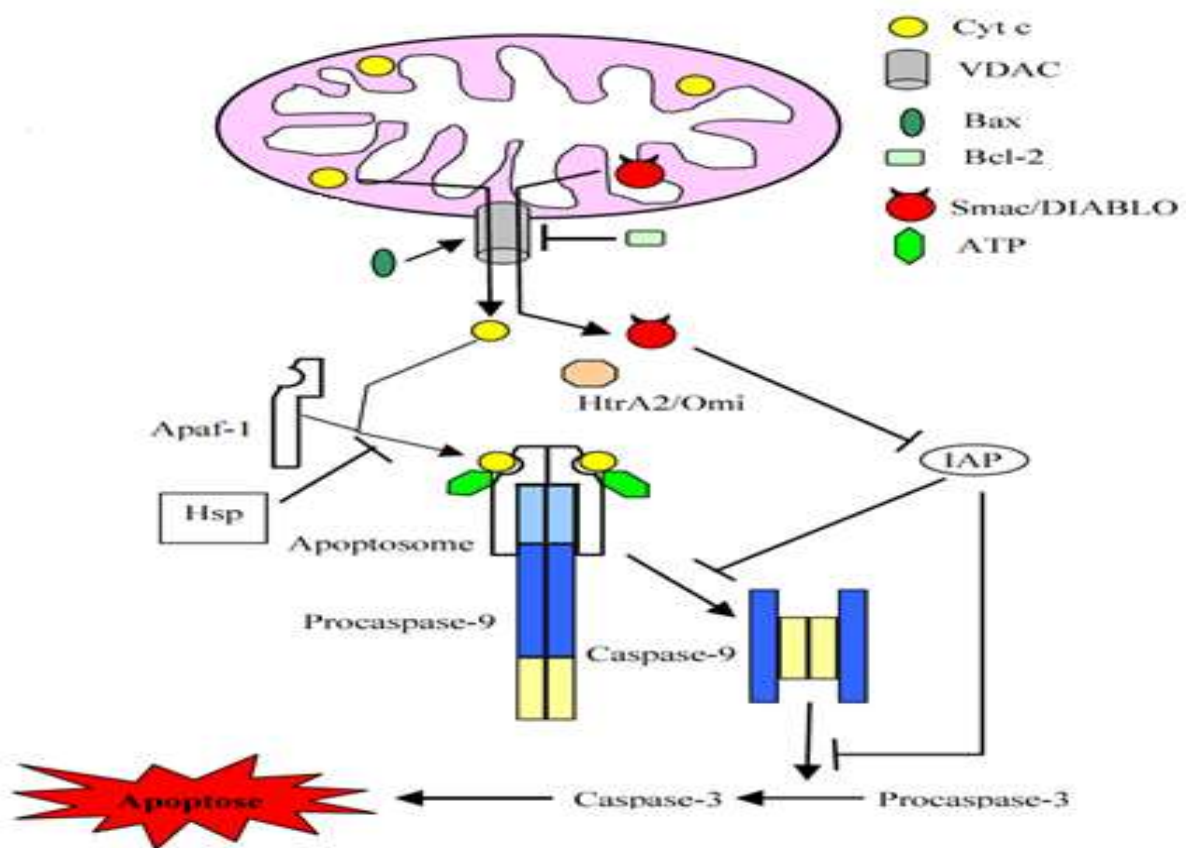


Figure 28: L'apoptose induit par la voie mitochondrial [176]

Lors de la MA l'augmentation du niveau de protéine oxydée est associée à la perte de l'activité des proteasome 20S, qui représente une enzyme majeure pour la dégradation de protéines oxydées [177].

L'analyse *post-mortem* de tissus cérébraux a révélé la présence d'apoptose dans le cerveau des patients atteints de la MA, particulièrement au niveau de l'hippocampe et certaines études ont démontré que la caspase 3 est surexprimée dans l'hippocampe et le lobe frontal. Également une présence importante de la caspase 3 activée a été détectée au niveau du lobe temporal, du cortex entorhinal et du cortex frontal chez les patients ayant la MA. [178].

Au cours du processus apoptotique, une majorité des mitochondries conserve la capacité de produire de l'ATP. En effet, les mécanismes en aval de la mitochondrie dépendent de l'ATP, telle la formation de l'apoptosome. Si le stress oxydant est trop important, la cellule meurt plutôt par nécrose que par apoptose [179].

Les stress oxydants induisent également la mort cellulaire par l'activation de la voie des récepteurs de mort. Cette voie de signalisation implique des domaines de la membrane plasmique enrichis en cholestérol) [180].

III- CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Le système nerveux s'acquitte de tâches nombreuses et il émet aussi les signaux qui déterminent les mouvements du corps et régule le fonctionnement des organes internes. Le SNC intègre toutes sortes de messages sensoriels afférents. Il est en outre le siège des pensées, des émotions et des souvenirs. L'hippocampe assure la construction rapide de mémoires événementielles complexes ou mémoire épisodique, mémorisation des souvenirs à long terme et construction des images mentales.

La MA représente la première cause de l'affaiblissement cognitif dans le monde entier. On considère toujours que l'âge avancé comme le facteur de risque le plus important de cette maladie. Dans le futur, l'augmentation expectante de la durée de vie va amplifier donc le nombre de personnes ayant un risque de développer cette maladie.

Il est estimé que 90% de cas de MA sont sporadiques et seulement de 10% présentent un modèle hérité. Bien que les mécanismes physio-pathogéniques responsables du début de MA ne sont pas connus en détail, un ensemble important de facteurs possibles impliqués sont actuellement en discussions.

Les changements cérébraux ont une distribution topographique et une évolution temporelle qui caractérisent la MA. Lors de la MA, le volume du cerveau est diminué de façon hétérogène, elle concerne principalement la région hippocampique, l'amygdale temporale et le pôle du lobe temporal.

La MA présente des lésions qui peuvent se classer en deux groupes: celles qui consistent des modifications positives (les deux principales sont les plaques sélines et les dégénérescences neurofibrillaires) et celles qui sont en rapport avec des modifications négatives (perte de neurones et de synapses). Les deux lésions positives sont l'accumulation extracellulaire d'A β et l'accumulation intracellulaire de protéine Tau.

Les plaques amyloïdes, résultent du clivage de la protéine APP par deux voies amyloïdogénique et non amyloïdogénique, dont le peptide A β 42 le plus fibrillogène et est neurotoxique. Les formes oligomères des plaques amyloïdes sont la forme la plus active (plus toxique) et présente à des taux élevés dans les cerveaux de patients atteints de la MA. Et elle précipite dans le milieu extracellulaire et forme des oligomères, qui pourraient avoir une grande importance physiopathologique. L'activité neurotoxique de A β dépend de sa conformation et de son état d'agrégation.

La protéine Tau est particulièrement abondante dans le cortex, l'hippocampe et le cervelet. Une hyperphosphorylation de cette protéine par l'A β diminue son affinité pour les microtubules, ce qui peut entraîner leur déstabilisation et par conséquent une désorganisation du cytosquelette. Dans la MA, la protéine tau est le composant majeur des parties de filaments en hélice qui constituent les dégénérescences neurofibrille (DNF).

la sévérité de la perte synaptique est bien corrélée avec le dommage cognitif (cérébral) chez les patients MA plutôt que le nombre d'Aβ déposés ou le désordre neurofibrillaire. Il a été signalé qu'Aβ est aussi capable de dérégler les récepteurs AMPA et NMDA. En plus, il a été révélé que les oligomères de différentes origines peuvent stimuler d'autres processus synaptiques plastiques, tels la LTD dans les neurones des hippocampes. Lors de cette perturbation, les molécules oxydées vont s'accumuler et entraîner des dysfonctionnements dans les neurones.

Le stress oxydant, qui est le plus souvent déclenché par une concentration excessive en ROS, se manifeste par l'oxydation de protéines et la peroxydation de lipides conduisant à une altération structurale et fonctionnelle des tissus neuronaux. Le rôle du stress oxydant dans la maladie d'AM a été nettement établi. Plusieurs études ont révélé que les propriétés toxiques de l'Aβ42 sont atténuées par plusieurs mécanismes, tels le stress oxydant, la diffusion mitochondriale, l'altération de la perméabilité des membranes, l'inflammation, le dysfonctionnement synaptique, excitotoxicité. .

Certaines preuves indiquent qu'il y aurait une corrélation entre le stress oxydatif et la formation des plaques amyloïdes. En effet, la production de peptide l'Aβ est considérée comme une réponse à l'augmentation du stress oxydant au niveau du cerveau. Par ailleurs, une fois que l'Aβ atteint une concentration suffisante, il va induire la production de ROS liée à la complexation des ions métalliques possédant un caractère redox. .

L'exposition des mitochondries à l'Aβ et les ROS induit l'ouverture des MPTP et entraîne la dépolarisation de la mitochondrie et, par conséquent, la perte du potentiel transmembranaire et le découplage de la phosphorylation oxydative et le gonflement de la mitochondrie suite à l'entrée d'eau dans la matrice, et une baisse de l'activité du cytochrome oxydase de, et d'autres enzymes de cycle de Krebs. L'administration chronique de l'Aβ à des doses subtoxiques peut inhiber le transport des protéines nucléaires vers les mitochondries, qui s'associe ultérieurement à l'altération du potentiel de la membrane et à la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS).

Lors de la MA, la production de ROS provoque une dérégulation de l'homéostasie du calcium qui a un impact sur les fonctions neuronales dépendantes du calcium. La rupture de l'homéostasie ionique neuronale cause un phénomène d'excitotoxicité, une perte synaptique et un déficit en neurotransmetteurs. L'Aβ et les ROS provoquent l'hyperstimulation des récepteurs qui vont altérer le processus de mémorisation, d'apprentissage et de motricité. La neurotransmission glutamatergique sera associée à une diminution des fonctions cognitives.

Le système cholinergique est le plus précocement atteint durant la MA. Les récepteurs nicotiques sont également impliqués dans la neurotoxicité du peptide amyloïde. Par ailleurs, une déplétion en axones cholinergiques dans les noyaux du septum médian et du noyau basal a été mise en évidence. Enfin, une diminution des récepteurs nicotiques serait

largement admise. Toutes ces perturbations conduisent à une réduction de la concentration en Ach au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral. Il en résulte ainsi une détérioration de la capacité d'apprentissage de ces patients

Dans les désordres neurodégénératifs chroniques reliés au vieillissement, l'activité du NF-KB est augmentée dans les neurones et les cellules gliales. L'activation du NF-KB est plus importante dans les régions cérébrales où les dommages oxydatifs sont élevés, son activation peut avoir des effets anti- et pro-apoptotiques.

L'ouverture des MPTP provoque par les ROS entraîne La rupture de la membrane externe qui peut se rompre suite à cette expansion de la matrice entraînant la libération des agents pro-apoptotiques de l'espace intermembranaire. Une relation entre les marqueurs de l'apoptose et la présence de DNF a été rapportée aux derniers stades de la maladie, une diminution du nombre des synapses ainsi qu'une diminution de la zone de contact synaptique seraient observées.

Au cours du processus apoptotique, une majorité des mitochondries conserve la capacité à produire de l'ATP. En effet, les mécanismes en aval de la mitochondrie dépendent de l'ATP, comme la formation de l'apoptosome. Si le stress oxydant est trop important, la cellule meurt plutôt par nécrose que par apoptose.

L'augmentation des ROS endommage l'ADN puis induit un arrêt du cycle cellulaire. Dans MA, cette réintroduction dans le cycle cellulaire anormal précède au processus de neurodégénération des cellules, et de ce fait elle représente un indicateur précoce de la susceptibilité des neurones à la mort cellulaire.

IV- RESUME

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) représente la première cause de l'affaiblissement cognitif dans le monde entier. Ses lésions se présentent sous des formes de modifications positives (les plaques sélines, les dégénérescences neurofibrillaires) et de modifications négatives (perte de neurones et de synapses). Les deux lésions positives sont l'accumulation extracellulaire de peptide béta amyloïde (A β) et l'accumulation intracellulaire de protéine Tau. Les formes oligomères des plaques amyloïdes sont la forme la plus toxique et se présentent à des taux élevés. L'activité neurotoxique d'A β dépend de sa conformation et de son état d'agrégation. Les propriétés toxiques de l'A β -42 sont atténuées par plusieurs mécanismes, tels le stress oxydant, la diffusion mitochondriale, l'altération de la perméabilité des membranes, l'inflammation, le dysfonctionnement synaptique, l'excitotoxicité. Certaines preuves indiquent qu'il y aurait une corrélation entre le stress oxydatif et la formation des plaques amyloïdes. En effet, la production d'A β est considérée comme une réponse à l'augmentation du stress oxydant au niveau du cerveau. Par ailleurs, une fois que l'A β atteint une concentration suffisante, il va induire la production de ROS liée à la complexation des ions métalliques possédant un caractère redox. Les ROS entraînent la rupture de la membrane externe qui peut se rompre suite à cette expansion de la matrice entraînant la libération des agents pro-apoptotiques de l'espace intermembranaire. L'augmentation des ROS endommage l'ADN puis induit un arrêt du cycle cellulaire. Le processus de neurodégénération des cellules, un indicateur précoce de la susceptibilité des neurones à la mort cellulaire. Il en résulte ainsi une détérioration de la capacité d'apprentissage et de motricité, le processus de mémorisation, et une diminution des fonctions cognitive.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, stress oxydant, béta amyloïde (A β).

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a multifactorial neurodegenerative disorder characterized by progressive cognitive impairments. Hippocampal place cells are a well understood candidate for the neural basis of one type of memory. Neuropathologically, Alzheimer's disease is defined by the accumulation of extracellular amyloid protein deposited senile plaques and intracellular neurofibrillary tangles made of abnormal and hyperphosphorylated tau protein, regionalized neuronal death, and loss of synaptic connections within selective brain regions. Evidence has suggested a critical role for amyloid- β peptide metabolism and oxidative stress in Alzheimer's disease pathogenesis and progression. Among the other indices of oxidative stress in Alzheimer's disease brain are protein carbonyls and 3-nitrotyrosine, which are the markers of protein oxidation.

It has been proposed to explain Alzheimer's disease pathogenesis including: amyloid cascade, excitotoxicity, oxidative stress, and inflammation (There is accumulating evidence that suggests a key role of oxidative stress in the pathophysiology of Alzheimer's disease. Free radicals produced during oxidative stress are speculated to be pathologically important in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases). The oxidative stress in Alzheimer's disease brain diminishes the activity of proteins which could play an important role in mitochondrial dysfunction and cell death. Increasing evidence suggests an important role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease that could compromise brain ATP synthesis and induce damaging reactive oxygen species production, and, if severe, could lead to neuronal death.

Key words : Alzheimer's disease, Oxidative stress , Béta amyloïde (A β) stress oxidant,

الملخص

يعتبر داء الألزهايمر أحد أهم الأمراض العصبية المصاحبة للشيخوخة ، بالرغم من عدم وجود آلية واضحة لتفسير حدوثه إلا أنّ أهم الآليات المقترحة هي شلال الاستقلابات الحادث على مستوى البروتين APP و الذي ينجم عنه تراكم في الفراغ خارج خلوي للبيتيد $A\beta$ وتراكم داخل خلوي للبروتين τ . ويبدو أن الصيغة *oligomère* للبيتيد $A\beta$ هي الأكثر سمية ويحكم ذلك مفهوم التركيز وينجم عن هذا تلف عصبي ومشبكي على مستوى الجهاز الحافي وخاصة حسان البحر . يبدو أنّ للإجهاد التأكسدي ضلوع معتبر في سمية $A\beta$ حيث سجلت علاقة وثيقة وتبادلية بين سمية $A\beta$ و الإجهاد التأكسدي و الخصائص الرودوكسية بالخلية العصبية . إن استهداف $A\beta$ و ROS للأغشية الخلوية و للميتوكوندريا يصاحبه تسرب لطلائع الموت البرمج و التي تستهدف بدورها الـADN مخلفة بذلك الموت الخلوي المسبوق بتوقف المهارات الفكرية ، خلل بالذاكرة و تعطل النشاطات اليومية بالمرحلة العمرية المتأخرة.

المفردات الاستدلالية : داء الألزهايمر ، و الإجهاد التأكسدي ، $(A\beta)$ Béta amyloïde

**V-RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

V-Références Bibliographiques

- [1] Atwood, C.S., Obrenovich M. E., Liu T. (2003). "Amyloid- β : a chameleon walking in two worlds: a review of the trophic and toxic properties of amyloid- β ," *Brain Research Reviews*, vol. 43, no. 1, pp. 1–16,
- [2] Alzheimer A., Stelzmann R.A., Schnitzlein H.N. and Murtagh F.R. (1995). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. An English translation of Alzheimer's (1907) paper *Clin Anat*, 8, 6 429-31
- [3] Alzheimer A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Zeitschr Psychiatr*, 64: 146-8
- [4] Nourashémi F, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Ghisolfi A, Ous-set PJ, Grandjean H, et al. (2000). Alzheimer disease: protective factors. *Am J Clin Nutr*; 71(suppl) , 643–499.
- [5] Grundman M. (2000). Vitamine E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials. *Am J Clin Nutr*, 71(suppl) : 630–636.
- [6] Yatin S.M., Aksenov M, Butterfield DA (1999). The anti-oxidant vitamine E modulates amyloid beta-peptide-induced creatine kinase activity inhibition and increased protein oxidation: implications for the free radical hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 24, 427–35.
- [7] Swerdlow R.H., Parks J.K., Cassarino DS, Maguire D.J., Maguire R.S., Benett J.P. (1997). Cybrids in Alzheimer's disease: a cellular model of the disease ? *Neurology*, 49, 918–925.
- [8] de Mark R. R. and Arnold L. (1991). Psychophysiologie (Deuxième édition), Leiman, Inter-Editions.
- [9] Jean Caston (1993). Psychophysiologie, (2 tomes), Ellipses
- [10] Mark F. B, Barry W. C., Michael A. P., (1997). Neurosciences, à la découverte du cerveau. Traduction et adaptation française de André Nieoullon, Éditions Pradel
- [11] Eric Fottorino (1998). Voyage au centre du cerveau. Le Monde, éditions du 3,4,5,6 et 7 février.
- [12] Hecaen, H. (1977) La dominance cérébrale. *La Recherche*, vol. 76, 236-244.
- [13] Sally P.S and Georg D. (2000). Cerveau gauche Cerveau droit, de. Traduction par Simone Benoit-Dubrocard et Jeanine Blanc-Garin, DeBoeck Université.
- [14] Laget, P. (1970). Biologie et physiologie des éléments nerveux. 173 p. Masson.
- [15] Carpenter, M. et Sutin, J. (1988). Human neuroanatomy, eighth edition. Williams and Wilkins, 872 p.
- [16] Mishkin, M. and Appenzeller, T. (1987) .The anatomy of memory. *Scientific American* 255, 80-89.
- [17] Mishkin, M., Ungerleider, L. and Macko, K. (1983). Object vision and spatial vision: two cortical pathways. *Trends in Neurosciences* 6, 414-417.
- [18] Macko, K., Jarvis, C., Kennedy, C., Miyaoka, M., Shinohara, M., Sokoloff, L. and Mishkin, M. (1988). Mapping the primate visual system with [^{14}C] desoxyglucose.
- Faugeras, O. Les machines de vision. *La Recherche* 204, 1334-1346.
- [19] Livingstone, M. and Hubel, D. (1988) Segregation of form, color, movement and depth: anatomy, physiology and perception. *Science*, 240, 740-749.

- [20] Roland, P. and Friberg, L. (1985). Localization of cortical areas activated by thinking. *Journal of Neurophysiology*, 53, 1219-1243.
- [21] Geschwind, N. (1972). Language and the brain. *Scientific American*, 226, 76-83.
- [22] Plum, F. et Posner, J.B. (1983). *Diagnostic de la stupeur et des comas*. Masson Ed., Paris. 412 p.
- [23] Sperry, R.W., Gazzaniga, M.S. et Bogen, J.E. (1968). Interhemispheric relationships: the neocortical commissures; syndromes of hemisphere disconnection. *Handbook of clinical neurology*, IV, 273-290, North Holland publishing company.
- [24] Eccles, J.C. (1973). *The understanding of the brain*. McGrawHill Book Company, New York. 238 p.
- [25] Sperry, R.W. (1974). Lateral specialization in the surgically separated hemispheres. *The Neurosciences Third Study Program*, Schmitt F., Worden, F. ed. The MIT Press, Cambridge (Massachusetts), pp. 5-19.
- [26] Smith P.E.S., Brender J.R., Ramamoorthy A. (2009). Induction of negative curvature as a mechanism of cell toxicity by amyloidogenic peptides: the case of islet amyloid polypeptide. *J Am Chem Soc* 131: 4470–4478.
- [27] Kohonen, T., Lehtio, P., Rovamo, J., Hyvarinen, J., Bry, K. and Vainio, L. (1977). A principle of neural associative memory. *Neuroscience*, 2, 1065-1076.
- [28] Kohonen, T. (1988). *Self-organization and associative memory*, 312 p. Springer-Verlag.
- [29] LABIS E., Zakardjian F. (2004). Une nouvelle option thérapeutique pour combattre la maladie d'Alzheimer. Module MSBM : Pharmacie : Université du Droit et de la Santé de Lille 2 : 58 p.
- [30] Katz, B. (1966) *Nerve, muscle and synapses*. 193 p. McGraw-Hill.
- [31] Laget, P. (1970). *Biologie et physiologie des éléments nerveux*. 173 p. Masson.
- [32] Reddy P. H. and Beal M. F.,(2008). Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease," *Trends in Molecular Medicine*, vol. 14, no. 2, pp. 45–53,
- [33] Laget, P. (1970). *Relations synaptiques et non synaptiques entre les éléments nerveux*. 168 p. Masson.
- [34] Kontush A., Berndt C., Weber W. et al., "Amyloid- β is an antioxidant for lipoproteins in cerebrospinal fluid and plasma," *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 30, no. 1, pp. 119–128, 2001.
- [35] Reitz, C., Brayne C., and Mayeux, R. (2011). "Epidemiology of Alzheimer disease," *Nature Reviews Neurology*, vol. 7, no. 3, pp. 137–152.
- [36] Henderson, V.W. (1997). The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. *Neurology* 48: 27-35.
- [37] Ferri, C. P. M. Prince, C. Brayne et al., (2005). Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, 366, (9503), 2112–2117.
- [38] Bloom, B. S., De Pourville, N., and Straus, W. L. (2003). Cost of illness of Alzheimer's disease: how useful are current estimates?" *Gerontologist*, 43, (2), 158–164.
- [39] Cummings, J. L., (2004). Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 351(11), 56–67,

- [40] Matsuzaki, K. (2007). Physicochemical interactions of amyloid β - peptide with lipid bilayers. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1768(8), 1935–1942.
- [41] Joshi, S. and J. E. Morley, (2006). Cognitive impairment. *Medical Clinics of North America*, 90(5), 769–787.
- [42] Beard, R.L., (2004). In their voices: Identity preservation and experience of Alzheimer's diseases. *Journal of Aging Studie*, 18, 415-428.
- [43] Ling, Y., Morgan, K., and Kalsheker, N. (2003). Amyloid precursor protein (APP) and the biology of proteolytic processing: relevance to Alzheimer's disease. *Int. J. Biochem.Cell. Biol.* 35, 1505-1535.
- [44] Andersen, K., Launer, L.J., Dewey, M.E., Letenneur, L., Ott, A., Copeland, J., Dartigues, J.-F., Kragh-Sorensen, P., Baldereschi, M., Brayne, C., Lobo, A., Martinez-Lage, J.M., Stijnen, T., and Hofman, A. (1999). Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: the EURODEM Studies. *Neurology* 53, 1992-1997.
- [45] Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L., and Pericak-Vance, M.A. (1993) Gene dose of Apolipoprotein E type 4 allele and risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261: 921-923.
- [46] Zandi, P.P., Anthony, J.C., Khachaturian, A.S., Stone, S.V., Gustafson, D., Tschanz, J.T., Norton, M.C., Welsh-Bohmer, K.A., and Breitner, J.C.S. (2004). Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements. *Arch. Neurol.* 61, 82-88.
- [47] Takasugi N., Tomita T., Hayashi I., Tsuruoka M., Niimura M. (2003). The role of presenilin cofactors in the γ -secretase complex. *Nature*, 422, 438-441.
- [48] Marambaud, P., Chevallier N., Ancolio K., Checler F. (1998). Post-transcriptional contribution of a cAMP-dependent pathway to the formation of α - and γ -secretases-derived products of 3APP maturation in human cells expressing wild type and Swedish mutated 3APP. *Mol Medicine*, 4, 715-723
- [49] Suzuki, N., Iwatsubo, T., Odaka, A., Ishibashi, Y., Kitada, C., Ihara, Y. (1994). High tissue content of soluble β 1-40 is linked to cerebral amyloid angiopathy. *Am J Pathol*, 145, 452-460.
- [50] Brion, J.P. (1985). Mise en évidence immunologique de la protéine Tau au niveau des lésions de dégénérescence neurofibrillaire de la maladie d'Alzheimer. *Arch Biol (Brux)*, 95, 229-235.
- [51] Braak H. and E. Braak, (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes," *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239–259.
- [52] Thal D. R., U. Rüb, M. Orantes, and H. Braak, (2002). Phases of $A\beta$ -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12) 1791–1800.
- [53] Smith, M.A., Sayre, L.M., Monnier, V.M., Perry, G., (1995). Radical ageing in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 18, 172–176.
- [54] Lau, T.L., Gehman J.D., Wade J.D. et al. (2007). Membrane interactions and the effect of metal ions of the amyloidogenic fragment A(25–35) in comparison to $A\beta$ (1–42)," *Biochimica et Biophysica Acta*, 1768(10), 2400–2408.
- [55] Duyckaerts, C., Dickson, D. (2003). Neuropathology of alzheimer's disease. in : neurode-generation: the molecular pathology of dementia and movement disorders. dickson d (ed). isn neuropath press, basel, 47-65.

- [56] Butterfield ,D.A. (2003). Lukiw W., Pappolla M., Pelaez R., Bazan N. (2004). Alzheimer's Disease, A Dysfunction in Cholesterol and Lipid Metabolism. *Cellular and Molecular Neurobioiogy*, 25, 475-783
- [57] Gallez, C., (2005). La prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé.
- [58] Dominique, C. and Didier, H. (2002). La maladie d'Alzheimer », Dominos, *Flammarion*
- [59] Duyckaerts, C. and Pasquier F. (2002). Démences », ouvrage collectif coordinateurs, *Ed. Doin*.
- [60] Octave, J., Macq, A., Philippe, B. (1995). Le précurseur du peptide amyloïde de la maladie d'Alzheimer. *médecine/sciences*; 11, 1251-9.
- [61] Carrillo-Mora, P., Luna, R., Colín-Barenque, L. (2014). Amyloid Beta: Multiple Mechanisms of Toxicity and Only Some Protective Effects? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014, 1-15.
- [62] Sastre, M., Steiner, H., Fuchs, K., Capell, A., Multhaup, G., et al. (2001). Presenilin dependent γ -secretase processing of 3-amyloid precursor protein at a site corresponding to the S3 cleavage of Notch. *EMBO report*, 2, 835-841.
- [63] W. Klein, (2001). *Trends Neurosci.*, 24, 219–224.
- [64] McLellan, M.E., Kajdasz, S.T., Hyman, B.T., and Bacskai, B.J. (2003). *In vivo* imaging of reactive oxygen species specifically associated with Thioflavine S-positive amyloid plaques by multiphoton microscopy. *J. Neurosci.* (23), 2212-2217.
- [65] Su, J.H., Zhao, M., Anderson,A.J., Srinivasan, A. and C.W. Cotman. (2001). Activated caspase-3 expression in Alzheimer's and aged control brain: correlation with Alzheimer pathology. *Brain Research.* 989, 350-357.
- [66] Lammich, S., Kojro, E., Postina, R., Gilbert, S., Pfeiffer, R., et al. (1999). Constitutive and regulated α -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 3922-3927.
- [67] Marr, R.A., Guan, H., Rockenstein, E., Kindy, M., Gage, F.H., et al. (2004). Neprilysin regulates amyloid 3 peptide levels. *J Mol Neurosci*, 22, 5-11
- [68] Glenner, G.G., Wong, C.W. (1984). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 120, 885-890.
- [69] Leissring, M.A., Murphy, M.P., Mead, T.R., Akbari, Y., Sugarman, M.C., Jannatipour, M., Anliker, B., Muller, U., Saftig, P., De Strooper, B., Wolfe, M.S., Golde, T.E., LaFerla, F.M. A. (2002) Physiologic signaling role for the gamma secretase derived intracellular fragment of APP. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 99, 4697-4702.
- [70] Luo, W.J., Wang, H., Li, H., Kim, B.S., Shah, S., et al. (2003). PEN-2 and APH-1 coordinately regulate proteolytic processing of presenilin 1. *J Biol Chem*, 278 : 7850-7854
- [71] Weidemann, A., Eggert, S, Reinhard Fbm, Vogel, M., Paliga, K., et al. (2002). A novel E-cleavage within the transmembrane domain of the Alzheimer amyloid precursor protein demonstrates homology with the Notch processing. *Biochemistry*, 41, 2825-2835
- [72] Checler, F. (1995). Processing of the 3-amyloid precursor protein and its regulation in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 65, 1431-1444.

- [73] Ikezu, T., Okamoto, T., Komatsuzaki, K., Matsui, M., Martyn, J.A.J., Nishimoto, I. (1996). Negative transactivation of cAMP response element by familial Alzheimer's mutants of APP. *EMBO J*, 15, 2468-75.
- [74] Gu, Y., Misonou, H., Sato, T., Dohmae, N., Takio, K., et al. (2001). Distinct intramembrane cleavages of the 13-amyloid precursor protein family resembling γ -secretase-like cleavage of Notch. *J Biol Chem*, 276, 35235-35238.
- [75] Walsh, DM, Klyubin, I., Fadeeva, J.V., Cullen, W.k., Anwyl, R., et al. (2002). Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal longterm potentiation *in vivo*. *Nature*, 416, 535-539.
- [76] Mattson, M.P. (1997). Cellular actions of 3-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol Rev*, 77, 1081-1132
- [77] Lührs, T., Ritter, C., Adrian, M., Riek-Loher, D., Bohrmann, B., Döbeli, H., Schubert, D., and Riek, R. (2005). 3D structure of Alzheimer's amyloid-[3(1-42) fibrils. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 17342-17347.
- [78] Laot, L (2009). Hypothèses physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer: revue de la littérature des 200 premiers numéros d' "Alzheimer Actualités" ». Thèse de doctorat de médecine, Limoges : université de Limoges.
- [79] Kreyling, W. G., Semmler-Behnke, M., and W. Möller, (2006). Health implications of nanoparticles," *Journal of Nanoparticle Research*, 8(5), 543-562,
- [80] Farris, W., Mansourian, S., Chang, Y., Lindsley, L., Eckman, E.A., et al. Insulin degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid 3-protein, and the 3-amyloid precursor protein intracellular domain *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100, 4162-4167
- [81] Goedert, M., Spillantini, M.G., Jakes, R., Rutherford, D., Crowther, R.A. (1989). Multiple isoforms of human microtubule-associated protein Tau: Sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron*, 3, 519-526.
- [82] Chen, F., Gu, Y., Hasegawa, H., Ruan, X., Arawaka, S., et al. (2002). Presenilin 1 mutations activate γ -42-secretase but reciprocally inhibit β -secretase cleavage of APP and S3-cleavage of Notch. *J Biol Chem*, 277, 36521-36526.
- [83] Delacourte, A. (2003). Le retour de la protéine tau. *La Recherche*; Hors Série N°10 : 44-48.
- [84] Henriquez, J.P., Cross, D., Vial, C., Maccioni, R.B. (1995). Subpopulations of tau interact with microtubules and actin filaments in various cell types. *Cell Biochem Funct*, 13 239-250.
- [85] Lee, G., Newman, S.T., Gard, D.L., Band, H. Panchamoorthy, G, (1998). Tau interacts with src-family non-receptor tyrosine kinases. *J Cell Sci.* 111, 3167-3177.
- [86] Buée, L., Delacourte, A. (2002). La maladie d'Alzheimer : une tauopathie parmi d'autres ? *Médecine/Sciences*. 18, 727-736.
- [87] Gomez-Isla, T., Hollister, R., West, H., Mui, S., Growdon, J.H, Petersen, R.C., et al. (1997) Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 41, 17-24.
- [88] Buée, L., Hamdane, M., Delobel, P., Sambo, A.V., Begard, S., et al. (2002). Tau story: from frontotemporal dementia to other tauopathies. *J Soc Biol*, 196, 103-108.

- [89] Buée, L., Bussiere, T., Buée-Scherrer, V., Delacourte A, Hof, P.R. (2000). Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev*, 33, 95-130.
- [90] Sibille, N., Sillen, A., Leroy, A, Wieruszeski, J.M, Mulloy, B., et ,al. (2006). Structural impact of heparin binding to full-length Tau as studied by NMR spectroscopy. *Biochemistry*, 45,12560-12572
- [91] Gomez-Isla, T., Price, J.I., Mckeel, D.W., Morris, J.C, Growdon, J.H, Hyman, B.T. (1996). Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 16, 4491-4500.
- [92] Rohn, T.T., Head, E., Su, J.H, Anderson, A.J, Bahr, B.A, et al. (2001). Correlation between cas-pase activation and neurofibrillary tangle formation in Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 158, 189-198
- [93] Nagy, Z., Esiri, M.M., Smith, A.D. (1998).The cell division cycle and the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 87, 731-739.
- [94] Lebert, F., Pasquier, B. (2009). Troubles du comportement lors de la maladie d'Alzheimer: traitements actuels et futurs. *Revue neurologique*, 165(HS2), 104-108.
- [95] D. J. Selkoe, (2008). Soluble oligomers of the amyloid β -protein impair synaptic plasticity and behaviour. *Behavioural Brain Research*, 192, (1), 106–113.
- [96] behavior," *Behavioural Brain Research*, vol. 192, no. 1, pp. 106–113,.
- [97] Oddo, S., Caccamo, A., Shepherd, J.D. et al., (2003).Triple-transgenic model of Alzheimer's Disease with plaques and tangles: intracellular A β and synaptic dysfunction. *Neuron*, vol. 39(3), 409–421.
- [98] Cerpa, W., Dinamarca, M.C and Inestrosa, N.C.(2008). Structure function implications in Alzheimer's disease: effect of A β oligomers at central synapses. *Current Alzheimer Research*, 5(3), 233–243.
- [99] Li, S., Hong, S., Shepardson, N. E., Walsh, D.M., Shankar G.M., and Selkoe, D. (2009). "Soluble oligomers of amyloid β protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron*, 62(6), 788–801.
- [100] Pope, C.A. and Dockery, D.W. (2006). Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 56(6), 709–742.
- [101] Butterfield, D.A. (2002). Amyloid beta-peptide (1-42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. *Free Radic Res*. 36, 1307–1313.
- [102] Butterfield, D.A. (2004). Proteomics: a new approach to investigate oxidative stress in Alzheimer's disease brain. *Brain Res*. 1000, 1–7.
- [103] Butterfield, D.A., Stadtman, E.R., (1997). Protein oxidation processes in aging brain. *Adv. Cell Aging Gerontol.*, 2, 161–191.
- [104] Behl, C., Davis, J.B., Lesley, R., and Schubert, D. (1994). Hydrogen peroxide mediates amyloid 13 protein toxicity. *Cell* 77, 817-827.
- [105] Venkatachari, P. P., Hopke, K., Brune, W.H. et al. (2007). Characterization of wintertime reactive oxygen species concentrations in Flushing, New York," *Aerosol Science and Technology*, 41(2), 97–111.

- [106] Venkatachari, P., Hopke, P.K., Grover B.D, and Eatough, D.J. (2005). Measurement of particle-bound reactive oxygen species in Rubidoux Aerosols. *Journal of Atmospheric Chemistry*, 52(3), 325–326.
- [107] Cadet, J., Bellon, S., Berger, M., Bourdat, A.G., Douki, T., Duarte, V., Frelon, S., Gasparutto, D., Muller, E., Ravanat, J.L., Sauvaigo, S., (2002). Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases, *Biol. Chem.*, 383(6), 93-96.
- [108] Perret et Coll. (1983). Mécanismes cellulaires de la protection contre la toxicité de l'oxygène. *Arch Fr Pediatr*, 40,585-595.
- [109] Yang W. and Omaye S.T. (2009). Air pollutants, oxidative stress and human health. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 674, (1-2), 45–54.
- [110] Squadrito, G.L., Cueto, R., Dellinger, B., and Pryor, W.A. (2001). Quinoid redox cycling as a mechanism for sustained free radical generation by inhaled airborne particulate matter. *Free Radical Biology and Medicine*, 31, (9),1132– 1138.
- [111] Sultana, R., Boyd-Kimball, D.A., Poon, H.F., Cai, J., Pierce, W.M., Klein, J.B., Markesbery, W.R., Butterfield, D.A. (2006). Oxidative modification and down-regulation of Pin 1 Alzheimer's disease hippocampus: a redox proteomics analysis. *Neurobiol Aging*. 27, 918-925.
- [112] Atwood, C.S., Obrenovich, M.E., Liu, T. et al., (2003). Amyloid- β : a chameleon walking in two worlds: a review of the trophic and toxic properties of amyloid- β . *Brain Research Reviews*, 43(1) 1–16.
- [113] Carrillo-Mora, P., Luna R., and Colín-Barenque, L. (2014). Amyloid Beta: Multiple Mechanisms of Toxicity and Only Some Protective Effects? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2014, 1-15.
- [114] Molina-Holgado, F., Hider, R. C. Gaeta, A. Williams, R. Francis, P
- [115] Butterfield, D., Lauderback, C. (2002) Causes and consequences of oxidative Stress in Alzheimer's disease. *Free Radical Biology & Medicine* 11, 1050-1060.
- [116] Qin Z.H., Wang Y., Kikly K.K., Sapp, E., Kegel, K.B., Aronin, N., DiFiglia, M. (2001). Procaspase-8 is predominantly localized in mitochondria and released into cytoplasm upon apoptotic stimulation. *J Biol Chem* 276, 8079-86.
- [117] Mancini, M., Nicholson, D.W., Roy, S., Thornberry, N.A., Peterson, E.P., Casciola-Rosen, L.A., Rosen A. (1998). The caspase-3 precursor has a cytosolic and mitochondrial distribution: implications for apoptotic signaling. *J Cell Biol* 140, 1485-95
- [118] Nunomura, A., Perry, G., Aliev, G., Hirai, K., Takeda, A., Balraj, E.K., Jones, P.K., Ghanbari, H., Wataya, T., Shimohama, S., Chiba, S., Atwood, C.S., Petersen, R.B., Smith, M.A., (2001). Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 60, 759–767.
- [119] Malinchik, S. B., Inouye, H., Szumowski K. E. Kirschner, D. A. (1998). *Biophys. J.*, 74, 537–545.
- [120] Atwood, C. S. Huang, X. Moir, R. D. Tanzi, R. E. Bush, A. I. (1999). *Met. Ions Biol. Syst.*, 36, 309–364.
- Lovell, M. A. Robertson, J. D. Teesdale, W. J. Campbell, J. L. Markesbery, W. R. (1998). *J. Neurol. Sci.*, 158, 47–52.

- [121]. Krajewski, S., Krajewska, M., Ellerby, L.M., Welsh, K., Xie, Z., Deveraux, Q.L., Salvesen, G.S., Bredesen, D.E., Rosenthal, R.E., Fiskum, G., Reed, J.C. (1999). Release of caspase-9 from mitochondria during neuronal apoptosis and cerebral ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 5752-7527
- [122] Antzutkin, O.N. Balbach, J.J. Leapman, R.D. Rizzo, N.W. Reed, J. Tycko, R. (2000). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97, 13045–13050.
- [123] Antzutkin, O.N. Leapman, R.D., Balbach, J.J., Tycko, R. (2002). *Biochemistry* 41, 15436–15450.
- [124]. Rego, A.C., Oliveira, C.R., (2003). Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Neurochem Res* 28, 1563–1574.
- [125] Saido, T.C., (2003). A β metabolism: from Alzheimer research to brain aging control. (Overview). In: Saido, T.C. (Ed.), A β Metabolism and Alzheimer's Disease. Landes Bioscience, Georgetown, TX, pp. 1–16.
- [126] Antzutkin, O. N. Balbach, J. J. Tycko, R. *Biophys. J.* 2003, 84, 3326–3335.
- Lührs, T. Ritter, C. Adrian, M. Riek-Loher, D. Bohrmann, B. Döbeli, H. Schubert, D. Riek, R. (2005). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 102, 17342–17347.
- [127] Hardy, J. *Science* 2002, 297, 353–356.
- [128] McLean, C. A. Cherny, R. A. Fraser, F. W. S. J. Fuller, Smith, M. J. Beyreuther, K. Bush, A. I. Masters, C. L. (1999). *Ann Neurol*, 46, 860–866.
- [129] Asai, M. Hattori, C. Iwata, N. Saido, T. C. Sasagawa, N. Szabó, B. Hashimoto, Y. Maruyama, K. Tanuma, S.I. Kiso, Y. Ishiura, S. *J. Neurochem.* 2006, 96, 533–540
- [130] Solomon, B. Koppel, R. Hanan, E. Katzav, T. (1996). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 93, 452–455.
- [131] Schenk, D. Barbour, R. Dunn, W. Gord. Wogulis, T. Games, D. P Seubert (1999). *Nature*, 400, 17- 177.
- [132] Mattson, M.P. (2004) Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 430: 631-639.
- [133] Smith, C.D., Carney, J.M., Starke-Reed, P.E., Oliver, C.N., Stadtman, E.R., Floyd, R.A., Markesbery, W.R., (1991). Excess brain protein oxidation and enzyme dysfunction in normal aging and in Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 88, 10540–10543.
- [134] Yang, F. Lim, G. P. Begum, A. N. Ubeda, O. J. Simmons, M. R. Ambegaokar, S. S. Chen, P. P. Kaye, R. Glabe, C. G. Frautschy, S. A. Cole, G. M. (2005). *J. Biol. Chem.*, 280, 5892–5901.
- [135] Smith, M.A., Richey, P.L., Taneda, S., Kutty, R.K., Sayre, L.M., Monnier, V.M., Perry, G., (1994). Advanced Maillard reaction end products, free radicals, and protein oxidation in Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 738, 447–454.
- [136] Suh, Y.H. and Checler, F. (2002). Amyloid precursor protein, presenilins, and α -synuclein: molecular pathogenesis and pharmacological applications in Alzheimer's disease. *Pharmacol. Rev.* 54: 469-525.
- [137] Arispe, N., Diaz, J. C. and Simakova, O. (2007). A β ion channels: prospects for treating Alzheimer's disease with A β channel blockers. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1768(8), 1952–1965.

- [138] Arispe, N. Rojas, E. and Pollard, H.B. (1993) Alzheimer disease amyloid β protein forms calcium channels in bilayer membranes: blockade by tromethamine and aluminium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 90(2), pp. 567–571.
- [139] Kawahara, M. and Kuroda, Y. (2000). Molecular mechanism of neurodegeneration induced by Alzheimer's β -amyloid protein: channel formation and disruption of calcium homeostasis. *Brain Research Bulletin*, 53(4), 389–397.
- [140] Wang, X. Su, B., Perry, G., Smith, M. A. and Zhu, X. (2007). Insights into amyloid β -induced mitochondrial dysfunction in Alzheimer disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 43(12), 1569–1573.
- [141] Hansson C. A., Petersen, Alikhani, N. Behbahani H. et al. (2008). The amyloid β -peptide is imported into mitochondria via the TOM import machinery and localized to mitochondrial cristae. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(35), 13145–13150.
- [142] Casley, C. S., Canevari, L., Land, J. M., Clark, J. B. and Sharpe, M. A. (2002). β -Amyloid inhibits integrated mitochondrial respiration and key enzyme activities. *Journal of Neurochemistry*, 80(1), 91–100.
- [143] Schmidt, C. Lepsverdize, E. Chi S. L. et al. (2008). Amyloid precursor protein and amyloid β -peptide bind to ATP synthase and regulate its activity at the surface of neural cells. *Molecular Psychiatry*, 13(10) 953–969.
- [144] Sirk, D., Zhu, Z., Wadia J. S. et al. (2007). Chronic exposure to sub-lethal beta-amyloid ($A\beta$) inhibits the import of nuclear-encoded proteins to mitochondria in differentiated PC12 cells. *Journal of Neurochemistry*, 103(5), 1989–2003.
- [145] Wang, J., Xiong, S., Xie, C., Markesbery, W.R., Lovell, M.A., (2005). Increased oxidative damage in nuclear and mitochondrial DNA in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 93, 953–962.
- [146] Wagner, Y., Sickmann, A., Meyer, H.E., Daum, G., (2003). Multidimensional nano-HPLC for analysis of protein complexes. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* 14, 1003–1011.
- [147] Reddy, P.H., McWeeney, S., Park B. S. et al., (2004). Gene expression profiles of transcripts in amyloid precursor protein transgenic mice: Up-regulation of mitochondrial metabolism and apoptotic genes is an early cellular change in Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, 13(12), 1225–1240.
- [148] Csordas, G., Hajnoczky, G. (2003). Plasticity of mitochondrial calcium signaling. *J. Biol. Chem.* 278, 42273–42282.
- [149] Jonas, E.A., Hoit, D., Hickman, J.A., Brandt, T.A., Polster, B.M., Fannjiang, Y., McCarthy, E., Montanez, M.K., Hardwick, J.M., Kaczmarek, L.K., (2003). Modulation of synaptic transmission by the BCL-2 family protein BCL-xL. *J Neurosci.* 23, 8423–8431.
- [150] Mattson, M.P., Liu, D., (2002). Energetics and oxidative stress in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. *Neuromolecular Med.* 2, 215–231.
- [151] Keller J., Hanni K.B., Markesberry W.M. (2000). Impaired Proteasome Function in Alzheimer's Disease. *J Neurochem* 75: 436-439.
- [152] Sh-ringarpure R., Grune T., Davies K.J. (2001). Protein Oxidation and 20S Proteasome-dependent Proteolysis in Mammalian Cells. *Cell Mol. Life Sci.* 58: 1442-1450

- [153] Janciauskiene S., Wright H. T. et Lindgren S. (1999). Fibrillar Alzheimer's amyloid peptide Abeta(1-42) stimulates low density lipoprotein binding and cell association, free radical production and cell cytotoxicity in PC12 cells. *Neuropeptides* 33, 510-516
- [154] Hensley, K., Hall, N., Subramaniam, R., Cole, P., Harris, M., Aksenov, M., Aksenova, M., Gabbita, S.P., Wu, J.F., Carney, J.M., et al., (1995). Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. *J Neurochem.* 65, 2146–2156.
- [155] Sultana, R., Butterfield, D.A., (2004). Oxidatively modified GST and MRP1 in Alzheimer's disease brain: implications for accumulation of reactive lipid peroxidation products. *Neurochem. Res.* 29, 2215–2220.
- [156] Bachurin, S.O. (2003). Medicinal chemistry approaches for the treatment and prevention of Alzheimer's disease. *Med. Res. Rev.* 23, 48-88.
- [157] Li, S., Hong, S., Shepardson, N. E., Walsh, D. M., Shankar, G. M. and Selkoe, D. (2009). Soluble oligomers of amyloid β protein facilitate hippocampal long-term depression by disrupting neuronal glutamate uptake. *Neuron* 62(6), 788–801.
- [158] Walsh, D. M., Klyubin, I., Fadeeva, J. V. et al., (2002) Naturally secreted oligomers of amyloid protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation *in vivo*. *Nature*, 416, (6880), 535–539.
- [159] Le Prince, G., Delaere, P., Fages, C., Lefrancois, T., Touret, M., Salanon, M., Tardy, M., (1995). Glutamine synthetase (GS) expression is reduced in senile dementia of the Alzheimer type. *Neurochem Res.* 20, 859–862.
- [160] Oddo, N.S. Caccamo, A. Green, K. N. et al. (2005). Chronic nicotine administration exacerbates tau pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(8), 3046– 3051.
- [161] Dalle-Donne, I., Scaloni, A., Butterfield, D.A., (2006). Redox proteomics. New York: Wiley.
- [162] Lovell, M.A., Markesbery, W.R., (2001). Ratio of 8-hydroxyguanine in intact DNA to free 8-hydroxyguanine is increased in Alzheimer disease ventricular cerebrospinal fluid. *Arch Neurol* 58, 392–396.
- [163] Lauderback, C.M., Hackett, J.M., Huang, F.F., Keller, J.N., Szweda, L.I., Markesbery, W.R., Butterfield, D.A. (2001). The glial glutamate transporter, GLT-1, is oxidatively modified by 4-hydroxy-2-nonenal in the Alzheimer's disease brain: the role of Abeta1-42. *J. Neurochem.* 78, 413–416.
- [164] Lezoualch, F., Sagara, Y. Holsboer F. et Behl, C. (1998). High constitutive NF-KB activity mediates resistance to oxidative stress in neuronal cells. *The Journal of Neuroscience*, 18(9), 3224-3232.
- [165] Sen, R. D., Baltimore. (1986). Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding Nf-kappa B by a posttranslational mechanism. *Cell*, 47(6), 921-928.
- [166] Lovell, M.A., Xie, C. Gabhita S.P. and Markesbery, W.R. (2000). Decreased thioredoxin and increased thioredoxin reductase levels in Alzheimer's disease brain. *Free Radical Biology & Medicine*, 28 (3), 418-427.
- [167] Schreck, R., Rieber P. and Baeuerle. P.A. (1991). Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF- K13 transcription factor and HIV- 1. *The EMBO Journal*, 10 (8), 2247-2258.

- [168] Wen Y., Yang S., Liu R., Brun-Zinkernagel A.M., Koulen P., Simpkins J.W. (2004). Transient cerebral ischemia induces aberrant neuronal cell cycle re-entry and Alzheimer's disease-like tauopathy in female rats. *J Biol Chem* 279, 22684-268492
- [169] Lee, H.G. Casadesus, G. Zhu X. et al. (2009). Cell cycle reentry mediated neurodegeneration and its treatment role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*, 54, (2), 84-88.
- [170] Yang, Y. and Herrup, K. (2007). Cell division in the CNS: protective response or lethal event in post-mitotic neurons? *Biochimica et Biophysica Acta*, 1772, (4), 457-466.
- [171]. Lafon-Cazal, M., Viennois, G., Kuhn, R., Malitschek, B., Pin, J.P., Shigemoto, R., Bockaert, J. (1999). mGluR7-like receptor and GABA(B) receptor activation enhance neurotoxic effects of *N*-methyl-D-aspartate in cultured mouse striatal GABAergic neurones. *Neuropharmacology* 38, 1631-1640.
- [172] Hoyer, S. (2004). Causes and consequences of disturbances of cerebral glucose metabolism in sporadic Alzheimer disease: therapeutic implications. *Adv Exp Med Biol*. 541, 135-152.
- [173]. Stadelmann, C., Deckwerth, T.L., Srinivasan, A. Bancher, C. Briick, W. Jellinger, K. Lassmann, H. (1999). Activation of caspase-3 in single neurons and autophagic granules of granulovacuolar degeneration in Alzheimer's disease. *American Journal of Pathology*, 155, (5), 1459-1466.
- [174] Staal, F.J., Anderson, M.T., Staal, G.E., Herzenberg, L.A., Gitler, C., (1994). Redox regulation of signal transduction: tyrosine phosphorylation and calcium influx. *Proc Natl Acad Sci U SA*, 91, 3619-3622.
- [175] Petropoulos, I., Conconi, M., Wang, X., Hoemel, B., Breggere, F., Milner, Y., Friguet, B., (2000). Increase of oxidatively modified protein is associated with a decrease of proteasome activity and content in aging epidermal cells. *J Gerontol Ser. A, Biol. Sci. Med. Sci.* 55 B, 220-227.
- [176] Ravagnan L, Roumier T, Kroemer G. (2002). Mitochondria, the killer organelles and their weapons. *J Cell Physiol.*, 192, 131-137.
- [177] Mohmmad A. H., Butterfield, D.A. (2005). Protection against amyloid beta-peptide (1-42) induced loss of phospholipid asymmetry in synaptosomal membranes by tricyclodecan-9-xanthogenate (D609) and ferulic acid ethyl ester: implications for Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta* 1741, 140-148.
- [178] Keller, J.N., Hanni, K.B., Markesbery, W.R., (2000). Impaired proteasome function in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 75, 436-439.
- [179] Smith, J.V. and Y. Luo. (2003). Elevation of oxidative free radicals in Alzheimer's disease models can be attenuated by *Ginkgo biloba* extract EGb 761. *Journal of Alzheimer's Disease*, 5, .287-300.
- [180] Marques, C.A., Keil, U., Bonert A., Steiner B., Haas C., Müller W.E., Eckert A. (2003). Neurotoxic Mechanisms Caused by the Alzheimer's Disease-linked Swedish APP Mutation: Oxidative stress, Caspases and JNK Pathway. *J Biol Chem* 278, 28294-28302.

Année universitaire : 2013/2014	Présentée par : MENAD AWATIF KANDOULI HOURIA																	
Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master II <i>Spécialité : Toxicologie et Santé</i>																		
Thème : Implication du stress oxydant dans la maladie d'Alzheimer																		
<p>La maladie d'Alzheimer (MA) représente la première cause de l'affaiblissement cognitif dans le monde entier. Ses lésions se présentent sous des formes de modifications positives (les plaques sélines, les dégénérescences neurofibrillaires) et de modifications négatives (perte de neurones et de synapses). Les deux lésions positives sont l'accumulation extracellulaire de peptide bêta amyloïde (Aβ) et l'accumulation intracellulaire de protéine Tau. Les formes oligomères des plaques amyloïdes sont la forme la plus toxique et se présentent à des taux élevés. L'activité neurotoxique d'Aβ dépend de sa conformation et de son état d'agrégation. Les propriétés toxiques de l'Aβ-42 sont atténuées par plusieurs mécanismes, tels le stress oxydant, la diffusion mitochondriale, l'altération de la perméabilité des membranes, l'inflammation, le dysfonctionnement synaptique, l'excitotoxicité. Certaines preuves indiquent qu'il y aurait une corrélation entre le stress oxydatif et la formation des plaques amyloïdes. En effet, la production d'Aβ est considérée comme une réponse à l'augmentation du stress oxydant au niveau du cerveau. Par ailleurs, une fois que l'Aβ atteint une concentration suffisante, il va induire la production de ROS liée à la complexation des ions métalliques possédant un caractère redox. Les ROS entraînent la rupture de la membrane externe qui peut se rompre suite à cette expansion de la matrice entraînant la libération des agents pro-apoptotiques de l'espace intermembranaire. L'augmentation des ROS endommage l'ADN puis induit un arrêt du cycle cellulaire. Le processus de neurodégénération des cellules, un indicateur précoce de la susceptibilité des neurones à la mort cellulaire. Il en résulte ainsi une détérioration de la capacité d'apprentissage et de motricité, le processus de mémorisation, et une diminution des fonctions cognitive</p> <p>Mots clés : Maladie d'Alzheimer, stress oxydant, bêta amyloïde (Aβ).</p>																		
<p>Jury</p> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%;">Président :</td> <td style="width: 35%;">LALAOUI korichi</td> <td style="width: 15%;">Professeur</td> <td style="width: 35%;">Université Constantine1</td> </tr> <tr> <td>Rapporteur :</td> <td>BOULKANDOUL Ramzi</td> <td>MA</td> <td>Université Constantine1</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Examineurs :</td> <td>HABBACHI Wafa</td> <td>MC</td> <td>Université Constantine1</td> </tr> <tr> <td>BAALI Nacira</td> <td>MA</td> <td>Université Constantine1</td> </tr> </table>				Président :	LALAOUI korichi	Professeur	Université Constantine1	Rapporteur :	BOULKANDOUL Ramzi	MA	Université Constantine1	Examineurs :	HABBACHI Wafa	MC	Université Constantine1	BAALI Nacira	MA	Université Constantine1
Président :	LALAOUI korichi	Professeur	Université Constantine1															
Rapporteur :	BOULKANDOUL Ramzi	MA	Université Constantine1															
Examineurs :	HABBACHI Wafa	MC	Université Constantine1															
	BAALI Nacira	MA	Université Constantine1															