



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

Maladie d'Alzheimer et antioxydants naturels

Présenté et soutenu par : Kahlouche Aya karima

Le : 27 /06/2018

Ziouane Nour el imane

Jury d'évaluation :

Président du jury : Menad Ahmed (Pr- UFM Constantine).

Rapporteur : Amrani Amel (MCA- UFM Constantine).

Examineurs : Dekdouk Nadia (MCB- Univ Batna).

Boulkandoul Ramzi (MAA- UFM Constantine).

Année universitaire
2017- 2018

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

La première personne que nous tenons à remercier est notre encadrant Mme. Amrani amel, pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Nous exprimons notre grande considération et nos remerciements au professeur MENAD Ahmed, qui a fait honneur de présider notre jury d'évaluation.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury:

À BOULKANDOUL Ramzi, À DEKDOUK Nadia pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.

On n'oublie pas nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Enfin Nous exprimons notre gratitude à l'ensemble du corps enseignant pour leurs efforts à nous garantir la continuité et l'aboutissement de ce programme de Master.

Je dédie ce travail

*Aceux que j'ai de plus cher amonde Aucun hommage ne
pourrait être à la hauteur de l'amour Dont ils ne cessent de me
combler.*

Mon père « omar »

Et ma mère « siheme »

*En gratitude de leur soutien, leur amour et leur présence
continus Tout au long de mes études et de ma vie.*

*Que Dieu voud garde Que dieu leur procure bonne santé et
longue vie.*

A mes chers sœurs « Sonia ;kawther»

A mes cher frées « Mohamed; Illyés»

À ma chère tante décédée « Samia » que j'ai manquée

A tous les membres de ma famille et mes amis

A Mon fiancé Amine et sa famille

AYA KARIMA

Je dédie ce modeste travail à :

*A mes parents : RACHID et BOUAOUINA
AKILA .Aucun hommage ne pourrait être à la
hauteur de l'amour Dont ils ne cessent de me
combler. Que dieu leur procure bonne santé et
longue vie. A celui que j'aime beaucoup et
qui m'a soutenue tout au long de ce projet :*

A mon Marié : HANSALI SEIF EDDINE

A mes enfants :DJAOUAD ABD MOUEMEN

OUMENIA JOURI

Et bien sur

*A mes sœurs ,WAHIBA , AYA , que j'aime. A
toute ma famille, et mes amis, A mon binôme
AYA KARIMA et toute la famille. Et à tous
ceux qui ont contribué de près ou de loin
pour que ce projet soit possible, je vous dis
merci.*

Nour El Imene

Sommer	Pages
Abréviations	
Liste des figures	
I. Introduction	01
II. La maladie d'Alzheimer	
1- Historique	03
2- Définition	04
3- Les symptômes de la maladie d'Alzheimer	04
4- Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer	05
5- Facteurs de risque	06
6- Les stades de la maladie	13
A. Stades léger	13
B. Stades modéré	13
C. Stades avancé	14
7- La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer	14
1) Les plaques séniles	15
2) Les dégénérescences neurofibrillaires	19
3) A β et dysfonction synaptique	23
III. Implication de stress oxydatif dans la Maladie d'Alzheimer	
1- Le stress oxydatif	27
1.1. Définition d'un Radicale libre	27
1.2. Origine des espèces réactives d'oxygène (ERO)	27
1.3. Les différents types des espèces réactives d'oxygène (ERO)	28
2- Implication de stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer	30
2.1. Effets sur les lipides	30
2.2. Effets sur les protéines	33
2.3. Effet sur les acides nucléiques	36
2.4. Dysfonctions de la mitochondrie	38
2.5. Dysfonctionnement synaptiques et ROS	41
2.6. Le rôle des métaux avec le stress oxydant	44
2.7. Rôle de l'inflammation	45
IV. Le rôle protecteur des antioxydants contre le stress oxydatif et la maladie d'Alzheimer	
1- Le système antioxydant	47
1.1. Classification des antioxydants	48
1.1.1. Les antioxydants enzymatiques	50
1.1.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques	53
A. Antioxydants liposolubles	53
B. Les antioxydants hydrosolubles	59
2- Les antioxydants naturels et leurs effets neuroprotecteurs dans la maladie d'Alzheimer	61
2-1- Antioxydants des Fruits	62
2-2- Antioxydants des légumes	65
2-3- Antioxydants des Épices	65
2-4- Antioxydants des Boissons	67
2-5- La Vitamine C	68
Conclusion	
Références	

Abréviations :

- ¹O₂** : Oxygène singulet.
- α-TOH** : α-tocophérol (Vitamine E).
- ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- ADP** : Adénosine diphosphate.
- ATP** : Adénosine triphosphate.
- CoQ** : Co-enzyme Q ou Ubiquinone.
- DPPH** : 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl.
- GR** : Glutathion reductase.
- GSH** : Glutathion forme réduite.
- GSSG** : Glutathion forme oxydée.
- 8-OHdG** : 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine.
- α7-nAChR** : α7-nicotinique-acétylcholine-récepteur
- ADN_{mt}** : ADN mitochondrial.
- ADP**, adénosine diphosphate.
- AGE** : Advanced Glycation Endproducts.
- AIF** : facteur induisant l'apoptose.
- APAF-1** : facteur 1 d'activation de la protéase.
- APP** : précurseur de la protéine amyloïde.
- Aβ[•]** : Amyloïde bêta radical.
- Aβ** : Amyloïde bêta.
- Bcl-2** : lymphome B-cellule 2.
- Bcl-XI** : lymphome B, anti-apoptotiques extra-large .
- CREB** : cAMP response element-binding protein
- cyt c** : cytochrome c.
- dATP** : 2'-désoxyadénosine 5'-triphosphate.
- Drp1** : protéine-1 associée à la dynamine .
- e⁻** : les électrons.
- ETC** : chaîne de transport d'électrons.
- GPx** : Glutathion peroxydases.
- GSH** : Glutathion réduit.
- GSHP_x** : Glutathion peroxydase.
- GSSG** : Glutathion oxydé.
- H₂O** : eau.
- H₂O₂** : Peroxyde d'hydrogène.
- L[•]** : Lipid alkyl radicals.
- LO[•]** : Lipid alkoxyl radicals.
- LOO[•]** : Lipid peroxy radicalMDA.
- MA** : Maladie d'Alzheimer.
- MD** : maladie d'Alzheimer.

mGluR : métabotropique glutamate receptors
MPTP : pores de transition de la perméabilité mitochondriale.
NF-kB : facteur de croissance nucléaire des cellules B activées.
NF-kB : Nuclear factor-kappa B .
NGF-R : récepteur du neurone growth factor.
NL-1 : neurologine-1
NMDAR : N-méthyl-D-aspartate récepteur
NO : Oxyde d'azote.
NO₂ : Dioxyde d'azote.
NAD⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide forme oxydée.
NADH, H⁺ : Nicotinamide adénine dinucléotide forme réduite.
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.
Ox : Oxydant.
Red : Réducteur.
RNS : Reactive Nitrogen Species (Espèces Réactives de l'azote).
ROS : Reactive Oxygen Species (Espèces Réactives de l'oxygène).
RSH : Thiol forme oxydée.
O₂ : oxygène moléculaire.
O₂⁻ : Radical anion superoxyde.
OH[•] : Radical libre hydroxyle.
OXPHOS : phosphorylation oxydative.
Pi : phosphate inorganique.
PS : plaque sénile
pTau : tau phosphorylée.
R• : Radical d'acide gras.
RO[•] : Radical alkoxy.
ROO[•] : Radical peroxy.
ROOH : Hydroperoxyde lipidique.
SOD : Superoxyde dismutate.
ROS : espèces réactives de l'oxygène.

Listes des figures :

Figure 1 : Dr. Alois Alzheimer 1862-1915.	03
Figure 2 : IRM d'un cerveau sain (à droite) et d'un cerveau malade (à gauche).	06
Figure 3 : Prévalence et incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon l'âge et le sexe.	07
Figure 4 : Les changements comparatifs dans les neurones sains et malades impliqués dans la pathogenèse de la MA	14
Figure 5 : Présence de plaques séniles entre les cellules nerveuses.	15
Figure 6 : Cascade amyloïde dans la maladie d'Alzheimer .	17
Figure 7 : Représentation schématique du clivage du peptide A β à partir de l'APP.	18
Figure 8 : Rôle de la protéine Tau.	20
Figure 9 : Régulation de la dynamique microtubulaire par Tau.	21
Figure 10 : Phosphorylation de tau et anomalies du transport axonal.	22
Figure 11 : Hypothèse de cascade amyloïde dans les synapce	23
Figure 12 : Les récepteurs post synaptiques pour les oligomères Ab affectent différents Voies de signalisation (Margarita et al., 2012).	25
Figure 13 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie .	28
Figure 14 : Voie métabolique de l'oxygène et des ERO (espèces réactives de l'oxygène)	29
Figure 15 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés.	32
Figure 16 : Un mécanisme hypothétique de mort neuronale potentielle chez les MA.	33
Figure 17 : Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés Des protéines après attaque radicalaire.	34
Figure 18 : Rôle de la protéine Tau dans la physiopathogénie de la maladie d'Alzheimer, relation avec le précurseur de la protéine amyloïde (APP) et formation de produits avancés de la glycation (AGE).	35

Figure 19 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine Génétique des cellules.	37
Figure 20 : Réponse(s) cellulaire(s) face aux dommages à l'ADN.	38
Figure 21 : Le double rôle des mitochondries.	39
Figure 22 : Dysfonction mitochondriale dans la maladie d'Alzheimer.	40
Figure 23 : Dysfonctionnements mitochondriaux dans la maladie d'Alzheimer.	41
Figure 24 : Dysfonctionnement de la synapse: conséquence de MAPK et de l'hyperphosphorylation tau mitochondriale induite par le stress oxydatif	42
Figure 25 : Perte synaptique médiée par l'amyloïde bêta	43
Figure 26 : Rôle de IL-18 dans la génération A β et l'hyper phosphorylation de tau (59).	46
Figure 27 : Principaux antioxydants cellulaire.	48
Figure 28 : Classification des antioxydants.	49
Figure 29 : Schéma des défenses antioxydants enzymatiques.	50
Figure 30 : Principales étapes des réactions radicalaires et place des systèmes anti-oxydants.	52
Figure 31 : Structure chimique de la Vitamine E.	54
Figure 32 : Structure chimique des caroténoïdes.	55
Figure 33 : classification des polyphénols.	57
Figure 34 : Flavonoïdes à effets santé.	58
Figure 35 : Structure chimique de vitamine C.	60
Figure 36 : Produits naturels diététiques ciblant la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.	62
Figure 37 : Flavonoides ciblant la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (voies amyloïdogènes et non-amyloïdogéniques).	68

Introduction



Introduction

Les maladies neurodégénératives sont des troubles neurologiques incurables et dévastateurs caractérisés par la perte progressive de la structure et de la fonction des neurones dans le système nerveux central ou le système nerveux périphérique parmi ces maladies ma maladie d'Alzheimer (Gao et al., 2017).

Selon un rapport récent (2016) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 47,5 millions de personnes souffrent de démence, avec 7,7 millions de nouveaux cas chaque année. En fait, la démence devrait toucher 5 à 8% des personnes de plus de 60 ans dans la population générale. En outre, le nombre de personnes atteintes de démence devrait être de 75,6 millions en 2030 et de 135,5 millions en 2050, soit presque le triple de la population touchée. Parmi les différentes causes de démence, la MA est observée dans 60 à 70% des cas.

La MA est caractérisée par le dépôt du peptide β -amyloïde et la dégénérescence de neurones dans des régions cérébrales telles que l'hippocampe, ce qui entraîne des troubles cognitifs plus ou moins importants. De multiples facteurs sont suspectés de contribuer à ce processus dégénératif, comme le stress oxydatif et la production de formes toxiques de β -amyloïde (Cutler et al., 2004).

Le stress oxydatif par surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) est l'un des principales conditions contribuant au développement de la maladie d'Alzheimer (Islam et al., 2017), Il joue un rôle important dans cette pathogenèse (MA), Le cerveau est plus vulnérable que les autres organes au stress oxydatif et la plupart des composants des neurones (lipides, protéines et acides nucléiques) peuvent être oxydés dans la MA en raison de dysfonctionnements mitochondriaux, de niveaux de métaux accrus, d'inflammation et de la toxicité des peptides amyloïdes bêta ($A\beta$). Le stress oxydatif participe au développement de la MA en favorisant le dépôt de $A\beta$, l'hyperphosphorylation de tau et la perte subséquente de synapses et de neurones. La relation entre le stress oxydatif et la MA suggère que le stress oxydatif est unpartie essentielle du processus pathologique, et les antioxydants peuvent être utiles pour le traitement de la MA (Chen et Zhong, 2014).

Pour se protéger des effets toxiques de l'oxygène, l'organisme a développé des systèmes de défense antioxydants composés d'enzymes (ex. la glutathion peroxydase), de vitamines (A, C, E), d'oligoéléments (ex. le sélénium), de protéines (ex. la ferritine). En situation physiologique, ces systèmes antioxydants ont la capacité de réguler parfaitement la production des ERO. Un stress



Introduction

oxydant surviendra lorsqu'il y aura un déséquilibre dans cette balance prooxydants/antioxydants en faveur des ERO. Chaque individu ne possède pas le même potentiel antioxydant selon ses habitudes alimentaires, son mode de vie (ex. le tabagisme), ses caractéristiques génétiques ou l'environnement dans lequel il vit. Déterminer le statut de stress oxydant d'un individu devient donc un sujet de priorité en termes de prévention de maladies (Pincemail et al., 2002).

Des molécules antioxydantes naturelles ont été proposées comme une forme alternative de traitement pour la prévention des maladies neurologiques liées à l'âge. Différents types de molécules antioxydantes (polyphénols et caroténoïdes) et de vitamines antioxydantes traditionnelles (vitamine C et E) peuvent contribuer à cette prévention (Albarracin et al., 2012).

Au cours de la dernière décennie, des chercheurs ont signalé que certains antioxydants naturels des fruits, légumes, épices, et boissons peuvent potentiellement prévenir la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Ces produits naturels sont efficaces pour inhiber le stress oxydatif, l'accumulation et la toxicité de A β , la phosphorylation de protéine tau et la neuroinflammation et présentent des propriétés anti-inflammatoires. Des associations avec des réductions d'autres conditions physiopathologiques de la MA tout en améliorant la mémoire, la capacité d'apprentissage, la fonction cognitive et la protection contre la mort cellulaire neuronale ont également été rapportées pour ces composants alimentaires (Essa et al., 2012 ; Chang et al., 2010 ; Oboh et al., 2014).

Ce travail a pour objectif de faire le point sur les mécanismes moléculaires par lesquels le stress oxydant provoque la neurodégénérescence caractéristique de la Maladie d' Alzheimer (la théorie oxydative de la MA) et de mettre en évidence le rôle des antioxydants, en particulier naturels, dans la prévention et la réduction de cette maladie.

Chapitre 1

La maladie d'Alzheimer

1. Historique

L'histoire de la maladie d'Alzheimer s'inscrit dans celle du concept de démence comme dans celle de la vie d'Alzheimer. L'affirmation initiale, en 1907, de l'existence d'un processus pathologique particulier (Desrouen ,2008).

En 1907, Aloïs Alzheimer publie l'étude anatomo-clinique d'une patiente âgée de 51 ans ayant présenté un délire de jalousie suivi d'une désintégration des fonctions cognitives. A l'examen de son cortex cérébral., il retrouve des lésions analogues à celles observées dans la démence sénile : les plaques séniles, associées à des lésions jusque-là inconnues, caractérisées par des amas de fibrilles de neurones : les dégénérescences neurofibrillaires.

Ernest Kraepelin introduit la notion de démence précoce et donne en 1910 le nom de son élève Alzheimer à la démence présénile dégénérative. Ainsi, en 1912, dans son traité de psychiatrie, Kraepelin individualise la « maladie d'Alzheimer » comme une démence du sujet jeune, rare et dégénérative, réservant le terme de « démence sénile » aux démences vasculaires du sujet âgé.

Jusqu'au début des années 80, il n'existait que des tests de dépistage de la démence, rapides et simples, qui n'avaient aucune spécificité vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer. A partir des années 90, des outils plus performants et des critères de diagnostic ont été mis au point (Pages, 2012).



Figure 1 . Dr. Alois Alzheimer 1862-1915 (Pages, 2012).

2. Définition

La maladie d'Alzheimer se définit comme une affection dégénérative du cerveau qui associe des troubles prédominants de la mémoire, des troubles cognitifs et/ou du comportement ayant un retentissement sur la vie quotidienne des patients.

Cette démence dont l'étiologie n'est pas encore connue, est associée à des lésions histologiques caractéristiques qui la définissent :

Les plaques séniles (pathologie A β) et les dégénérescences neurofibrillaires (pathologie Tau) (Alzheimer, 2006).

Elle provoque une altération des facultés cognitives : mémoire, langage, raisonnement, etc. L'extension des lésions cérébrales cause d'autres troubles qui réduisent progressivement l'autonomie de la personne. Elle apparaît plus souvent chez les personnes âgées, mais elle n'est pas une conséquence normale du vieillissement (Montmartre, 2015).

3. Les symptômes de la maladie d'Alzheimer

La maladie se manifeste au début par des troubles de la mémoire, Mais il faut distinguer les oublis bénins des oublis anormaux. Oublier un rendez-vous, un numéro de code, l'endroit où l'on a rangé ses clés, cela peut arriver à tout un chacun et peut être dû à un manque d'attention. Il est également banal d'avoir, par moments, des difficultés à se remémorer des noms de personnes connues. Dans la maladie d'Alzheimer, les troubles de la mémoire prennent un tour particulier, amenant par exemple la personne à oublier des événements familiaux qui la touchent de près. Mais ce glissement est progressif et peut ne pas être perçu par l'entourage, surtout quand la personne « compense » ses difficultés (Montmartre, 2015).

La maladie d'Alzheimer débute habituellement par des troubles de mémoire qui portent sur le rappel des faits récents qui se sont passés dans les heures ou les jours qui précèdent ;

- Puis viennent des difficultés d'orientation dans le temps et dans l'espace (désorientation temporospatiale)
- un manque du mot qui rend le discours moins compréhensible (anomie)
- une difficulté pour la réalisation de certains gestes pourtant bien connus (apraxie gestuelle) ou pour la reconnaissance de visages pourtant familiers (prosopagnosie).

- Parallèlement s'installent des troubles du comportement avec apathie, parfois agressivité ou délire. L'ensemble de ces troubles retentit plus ou moins rapidement sur l'autonomie du patient.

4. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Le diagnostic est généralement effectué au cours des consultations mémoire réalisées par des spécialistes (gériatres, psychiatres, neurologues).

Le médecin généraliste est néanmoins très souvent le professionnel de santé consulté en premier, après constatation par l'entourage du patient de troubles mnésiques et de modifications de comportement. Dans ce cas là, le généraliste réalise des tests simples et rapides permettant d'évaluer les performances du patient.

Parmi ces testes :

- **Le MMSE** (Mini Mental State Examination) est le test de référence. Il explore l'orientation temporo-spatiale, l'apprentissage, la mémoire, l'attention, le raisonnement, le langage. Il permet d'apprécier le niveau de sévérité de la démence et de réaliser un suivi évolutif cognitif global.
- **D'autres tests simples et plus spécifiques de certains troubles cognitifs** peuvent être utilisés aisément : test de l'horloge, test de la fluence verbale, épreuve des cinq mots.
- **L'échelle IADL** (Instrumental Activity of Daily Living) permet d'évaluer le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne.

L'IRM est un examen paraclinique utile dans la mesure où elle permet d'éliminer une autre affection cérébrale. Elle peut également fournir des éléments en faveur du diagnostic en montrant l'existence d'une atrophie des régions hippocampiques très évocatrices de la maladie d'Alzheimer (Proult et al., 2009).

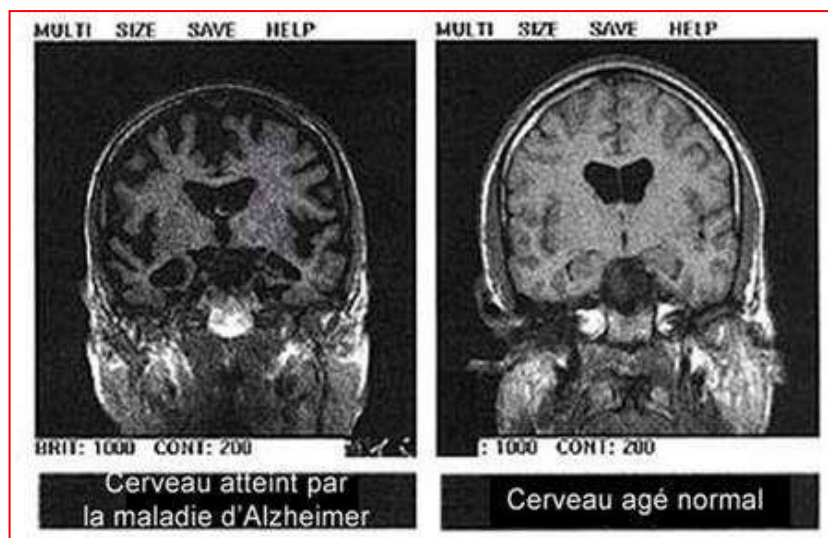


Figure 2 : IRM d'un cerveau sain (à droite) et d'un cerveau malade (à gauche) (Jacquier, 2009).

5. Facteurs de risque

Si les chercheurs ont bien mis en lumière les mécanismes de production des lésions, ils n'ont pas encore identifié les causes de leur apparition. Mais ils ont mis en évidence des circonstances favorisant le développement de la maladie, ce qu'on appelle les facteurs de risque (Montmartre, 2015).

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, ou tout au moins suspectés, à partir d'études épidémiologiques, révélant que la maladie d'Alzheimer est en fait une pathologie multifactorielle, faisant intervenir une combinaison de facteurs à la fois individuels (avec probablement des prédispositions génétiques) et environnementaux (Dartigues et al., 2002).

❖ Parmi ces facteurs de risque :

A. L'âge :

La maladie d'Alzheimer ne fait pas partie du processus normal de vieillissement, mais l'âge est le principal facteur de risque connu de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, cela ne signifie pas que la plus grande partie de la population développera la maladie en vieillissant, au contraire. La maladie d'Alzheimer à début précoce est parfois diagnostiquée chez des

personnes plus jeunes, dans la quarantaine ou la cinquantaine. Après l'âge de 65 ans, le risque de développer la maladie d'Alzheimer double environ tous les cinq ans. Plus on vieillit, plus le risque est élevé. Une personne sur 20 âgée de plus de 65 ans et une personne sur quatre de plus de 85 ans sont atteintes de la maladie d'Alzheimer (Alzheimer, 2015)

B. Le sexe féminin

Les femmes sont plus atteintes que les hommes, Cette différence d'incidence en fonction du sexe pourrait être expliquée par des différences biologiques et hormonales, avec notamment un possible effet des œstrogènes, mais également des différences socio-culturelles. L'espérance de vie, plus élevée chez les femmes que chez les hommes, pourrait également expliquer les résultats observés, en supposant que les hommes, dont la longévité est accrue, sont plus résistants aux maladies neurodégénératives. Il faut noter que dans certains pays comme les États-Unis où cet écart d'espérance de vie entre hommes et femmes est moindre, l'incidence de la maladie d'Alzheimer ne varie pas selon le sexe (Dartigues et al., 2002).

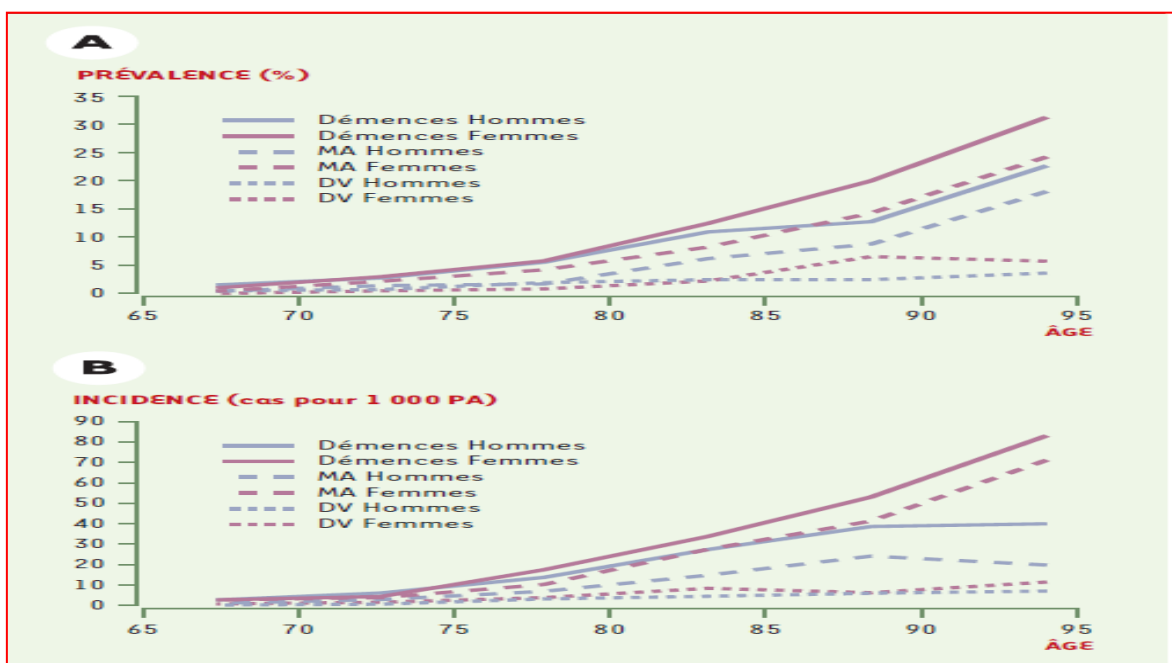


Figure 3 : Prévalence et incidence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon l'âge et le sexe. La prévalence (A) est exprimée en % de la population,

l'incidence (**B**) en nouveaux cas pour 1000 personnes et par an. PA : personnes-années ; MA : maladie d'Alzheimer ; DV : démences vasculaires (Dartigues et al., 2002).

C. La génétique :

Dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, certains facteurs génétiques ont pu être identifiés, avec notamment des cas familiaux de maladie, survenant très précocement. Ces cas génétiques représentent cependant moins de 5 % des cas de maladie d'Alzheimer.

Outre ces cas précoces, un seul facteur de risque génétique est actuellement reconnu et admis par tous : l'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E (Helmer et al., 2008).

Il est clair que certaines formes de la maladie d'Alzheimer peuvent être attribuées des mutations génétiques au niveau de certains chromosomes mais celles-ci ne représentent qu'un infime pourcentage de cas (Ankri, 2006).

Les formes familiales :

Il existe une forme familiale de la maladie d'Alzheimer qui peut survenir dès l'âge de 30 ans, mais elle est extrêmement rare. Elle ne représente que 0,3 % des cas. Quelques rares mutations comme.

- Sur le gène APP (L'Amyloid Precursor Protein) : environ 15% des formes familiales.
- Sur le gène préséniline 1 (PS1) : environ 35% des formes familiales, avec des cas très précoces, des 45 ans.
- Sur le gène préséniline 2 (PS2) : très rare

Ces gènes sont impliqués dans la production des sécrétases qui découpent la protéine précurseur de l'amyloïde (Curtay, 2017).

Le gène de l'apolipoprotéine E :

Il s'agit d'une protéine transporteuse de lipides. Elle peut exister sous trois formes : ApoE2, ApoE3, ou ApoE4 (Curtay, 2017). L'allèle $\epsilon 4$ de la protéine qui transporte le cholestérol, l'apolipoprotéine E, est le principal facteur génotypique identifié qui favorise l'apparition de la forme sporadique de la maladie (Schoenen et al., 2007).

- L'ApoE3 est la plus fréquente (78% dans les populations caucasiennes).
- ApoE4 (15 %) est associée à une élévation de la concentration plasmatique du LDL-cholestérol (athérogène) et donc du risque cardio-vasculaire (infarctus du myocarde)
Il y a 4 fois plus de porteurs de e4 chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer .on peut donc considérer le portage du gène sous cette forme comme un facteur favorisant. .
- ApoE2 (7 %) est associée à l'inverse à une diminution du LDL cholestérol et du risque cardio-vasculaire (Alzheimer, 2006).

D. Les antécédents familiaux de démence :

Plusieurs études, essentiellement transversales, ont mis en évidence un risque accru de maladie d'Alzheimer chez les sujets ayant un parent au premier degré atteint de cette pathologie. Le risque relatif ayant été estimé chez ces sujets entre 2 et 4 par rapport aux sujets n'ayant pas d'antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer. Cependant, dans le cadre d'Eurodem, la ré-analyse des données groupées de plusieurs grandes cohortes européennes prospectives en population n'a pas retrouvé d'association entre antécédents familiaux et risque de maladie d'Alzheimer. Ce facteur de risque reste donc encore actuellement controversé dans les formes tardives de maladie d'Alzheimer (Dartigues et al., 2001).

E. l'inflammation :

Il ne fait aucun doute que toute forme d'inflammation est un facteur majeur, incontournable, du risque de maladie d'Alzheimer, Voici une liste non exhaustive de toutes les situations associées à de l'inflammation :

- Stress, Dépression, Insomnie, Surpoids, Sédentarité.
- Alimentation inflammatoire (riche en viandes, sucres rapides et graisses saturées ; pauvre en végétaux, en fibres et en polyphénols).
- Déséquilibre de la flore digestive.
- Excès de fer et/ou de cuivre.
- Déficits ou carences en vitamines D, E, antioxydants, magnésium, zinc et acides gras oméga3.

- Tabac, Exposition à des polluants divers, dont la pollution aérienne, l'acroléine, le mercure, l'aluminium et les perturbateurs endocriniens.
- Diabète, Hypertension et pathologies cardio-vasculaires.
- Infections chroniques, dont maladie de Lyme (Curtay, 2017).

F. Hypertension artérielle :

Si l'association entre facteurs vasculaires et démences de type « vasculaires » - dont un des facteurs de risque majeur est l'hypertension artérielle - est prouvée, celle qui existerait entre facteurs vasculaires et maladie d'Alzheimer est en revanche moins claire. Alors que dans les années 1980, les critères permettant de porter un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable excluaient toute pathologie vasculaire, la place des facteurs de risque vasculaires a été récemment à nouveau évoquée dans la survenue d'une maladie d'Alzheimer (Dartigues et al., 2002).

G. Diabète :

Le diabète est un facteur de risque vasculaire, et un lien entre la vulnérabilité vasculaire et les déficits cognitifs est clairement établi. De plus, un excès de glucose circulant pourrait compromettre l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et, de façon paradoxale, la disponibilité du glucose, source d'énergie principale du système nerveux central. Enfin, l'insuline est dégradée par l'enzyme de dégradation de l'insuline (EDI) tout comme le peptide bêta-amyloïde. Dans des conditions de résistance à l'insuline et d'hyperinsulinémie, l'EDI disponible se chargera principalement de l'excédant d'insuline, ce qui pourrait entraîner une accumulation du peptide bêta-amyloïde (Massoud, 2009).

H. Taux élevé de cholestérol

Le cholestérol est un composant important du cerveau et de nombreux travaux soutiennent l'hypothèse d'un rôle important du cholestérol dans la formation des plaques amyloïdes. Les études sur niveaux de cholestérol, déclin des fonctions cognitives et démences sont très contradictoires. De nombreux facteurs expliquent cette hétérogénéité: la période de dosage dans la vie, le nombre de dosages, la nutrition, les traitements et la susceptibilité génétique. Comme pour l'HTA, ce serait plutôt les niveaux élevés de cholestérol en «midlife» qui seraient le plus associés à une augmentation du risque de la MA (Berr et al., 2007).

I. Le stress oxydant

Le stress oxydatif dû à la surproduction de radicaux libres est l'une des principales causes de la maladie d'Alzheimer.

La production excessive de ROS (Reactive oxygen species) et d'espèces réactives de l'azote (RNS) considérés comme les principaux facteurs contributifs. L'activation microgliale et certains facteurs environnementaux (c'est-à-dire les polluants, les toxines, les xénobiotiques et le rayonnement ultraviolet) peuvent entraîner une production de radicaux libres. Les radicaux libres réagissent avec les enzymes, les transporteurs et les protéines, provoquant la peroxydation lipidique qui est la principale cause de diminution des phospholipides membranaires dans la MA (Islam et al., 2017).

J. Dépression

La dépression représentant un facteur de risque de la MA peut évoquer l'influence sur les deux pathologies des troubles de la personnalité ou d'événements de vie défavorables.

Des niveaux élevés de cortisol ont été liés à la fois à la dépression et à l'atteinte cognitive. Certains traits de personnalité tels qu'un haut niveau de nervosité, pourraient, en induisant un excès de cortisol circulant, être responsables d'une hyperactivation de l'axe hypophyso-hypothalamo hypophysaire. Cet excès de cortisol circulant pourrait soit prédisposer au processus pathologique de la MA par l'atrophie cérébrale qui lui est concomitante, soit l'exacerber, ou encore la provoquer (Pages, 2012).

K. Ions métalliques

L'exposition à des ions métalliques (à savoir Al^{3+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} et Hg^{2+}) est une autre cause majeure de progression de la MA, car ces ions jouent un rôle essentiel dans l'augmentation de la concentration des radicaux libres.

Les chercheurs ont supposé que le métabolisme du fer est impliqués dans la pathogenèse de la MA parce que la concentration de ces ions métalliques augmente dans les plaques séniles du cerveau des patients MA.

Des concentrations élevées d' Al^{3+} ont également été observées dans le cerveau de patients MA. En outre, la liaison de Zn^{2+} à l'APP (L'Amyloid Precursor Protein) conduit à la formation de MA en modifiant l'activité de l'APP et en provoquant la production de ROS. Le Cu^{2+} peut également entraîner la production de ROS, et un site de liaison pour Cu^{2+} dans l'APP confirme davantage la connexion entre la génération Cu et MA. Globalement, l'agrégation A β semble être stimulée par des ions métalliques induisant des ROS (c'est-à-dire, Zn^{2+} , Cu^{2+} et Fe^{2+}), ce qui peut expliquer la concentration élevée. Des ions métalliques trouvés chez les patients MA (Islam et al., 2017).

L. Nutrition

Les habitudes alimentaires semblant avoir un rôle, mais il est difficile de déterminer quels sont les facteurs en cause. La carence en vitamine B9 et B12 est une cause aujourd'hui admise de perturbation de fonctions cognitives.

La dernière synthèse réalisée en 2016 par le Nutrition and Health Research Center de San Francisco, à partir des études réalisées dans dix pays, conclut que :

- consommer de la viande constitue le facteur le plus puissant associé au risque de maladie d'Alzheimer.
- vient ensuite la consommation d'oeufs, puis de produits laitiers riches en graisses.
- consommer des céréales, légumes, fruits et poissons est protecteur.
- un statut supérieur en vitamine D, elle aussi anti-inflammatoire, est aussi protecteur (Curtay, 2017).

M. Tabagisme :

Il est possible d'affirmer avec force et assurance que le risque de développer la maladie d'Alzheimer est de 45% plus élevé pour les fumeurs (par rapport aux non-fumeurs et ex-fumeurs).

Les fumeurs sont également exposés à un risque plus élevé de maladie vasculaire (bien que les preuves ne soient pas aussi convaincantes) et même d'autres formes de trouble cognitif (Alzheimer, 2015).

6. Les stades de la maladie :

Pour parler de la maladie d'Alzheimer, les professionnels de la santé mentionnent les stades de la maladie. La division de la maladie en stades peut aider à surveiller son évolution et à établir un plan de soins. La maladie d'Alzheimer affecte chaque personne différemment (Ortho, 2009).

On peut toutefois distinguer trois stades dans le développement de la maladie :

Léger, modéré et avancé

A. Stades léger :

Le terme « stade léger » (aussi appelé « stade initial » ou « stade précoce ») s'applique aux personnes de tout âge qui présentent des déficits légers attribuables aux symptômes de la maladie d'Alzheimer. Au nombre des symptômes les plus courants figurent les pertes de mémoire, les difficultés de communication et les changements d'humeur et de comportement. À ce stade, les personnes conservent la plupart de leurs capacités et n'ont besoin que d'une aide minimale (Ortho, 2009).

B. Stades modéré :

La personne au stade modéré (aussi appelé stade intermédiaire) témoigne d'une perte croissante de ses facultés cognitives et fonctionnelles, bien que de nombreuses personnes conservent une certaine conscience de leur état.

Pour les familles et les aidants, ce stade marque une augmentation importante des soins à prodiguer et pourrait aussi nécessiter le déménagement de la personne à un foyer de soins de longue durée. Il est peut-être temps de faire appel aux services communautaires comme les centres de jour pour adultes ou les services de répit. Parce qu'il comporte des difficultés de plus en plus nombreuses, tant pour la personne que pour sa famille, ce stade est celui qui souvent paraît le plus long et durant lequel toutes les personnes concernées auront besoin d'aide et de soutien. (Ortho, 2009).

C. Stades avancé :

À ce stade, la personne atteinte n'est plus capable de s'exprimer de façon compréhensible. Elle ne reconnaît plus toujours ses proches et ne sait plus se servir d'ustensiles pour manger. Elle passe son temps clouée dans un fauteuil ou à marcher sans but. Avec le temps, la personne peut avoir de la difficulté à rester debout ou assise. Elle ne reconnaît plus personne. Elle ne peut plus manger par elle-même ou utiliser les toilettes. Elle finira alors par mourir (Ortho, 2009).

7. La physiopathologie de la maladie d'Alzheimer :

La nature neurodégénérative de la maladie d'Alzheimer se traduit par des lésions histopathologiques bien précises qui sont **les plaques séniles** et **les dégénérescences neurofibrillaires** et qui sont associées à une perte neuronale avec atrophie corticale. Ces lésions cérébrales, dont l'association est caractéristique de la maladie, sont décrites pour la première fois en 1907 par Aloïs Alzheimer (Govaerts et al., 2007).

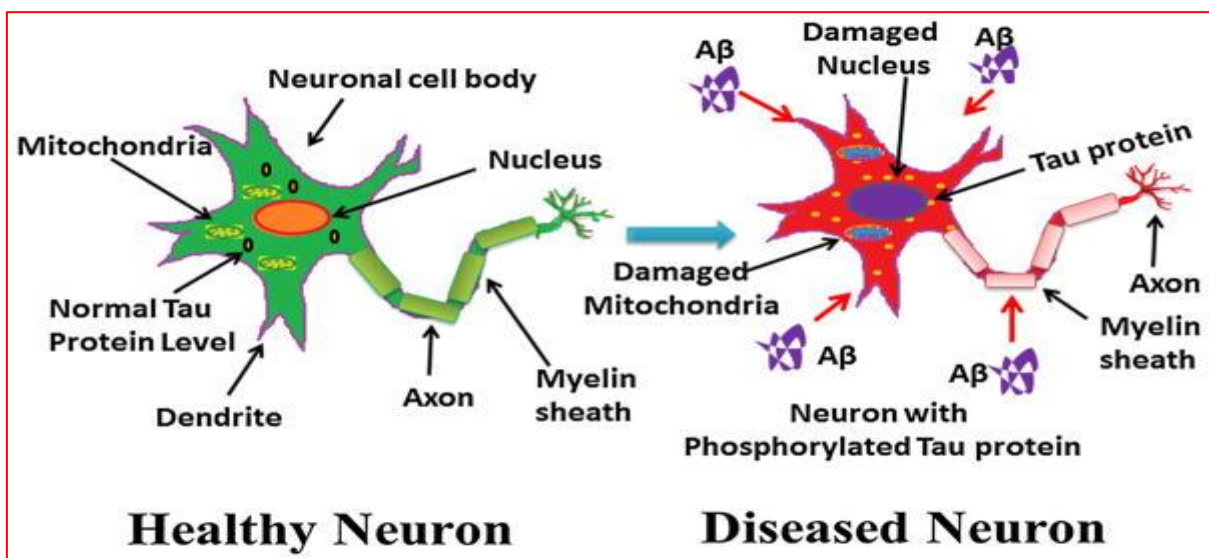


Figure 4 : Les changements comparatifs dans les neurones sains et malades impliqués dans la pathogenèse de la MA (Kamat et al., 2016).

1) Les plaques séniles

Les plaques séniles sont observées au microscope sur des coupes de cerveau de malades. Ce sont de petites sphères comprenant un dépôt dense entouré de prolongements de neurones dégénérés. Le centre de la plaque contient un enchevêtrement de fibrilles.

Le principal constituant des plaques séniles est un peptide de 42-43 acides aminés appelé peptide amyloïde. **Le peptide amyloïde est un fragment issu d'une protéine précurseur appelée APP (amyloïde précurseur protéine)** (Dartigues et al., 2001).

Des dépôts amyloïdes se produisent dans la paroi des artères et des veines, méningées ou parenchymateuses, ainsi que des capillaires. La prévalence de cette angiopathie amyloïde au cours de la maladie d'Alzheimer est diversement appréciée : elle est en tout cas fréquente, sinon constante (Duyckaerts et al., 1999).

Les peptides amyloïdes sont présents normalement dans l'organisme et circulent dans le liquide céphalo-rachidien ou dans le sang. Chez les malades, les peptides de 42-43 acides aminés forment les plaques séniles en s'agréant en feuillets. Lorsque des plaques séniles commencent à se former, elles favorisent le recrutement de nouveaux peptides amyloïdes "longs" pour former des enchevêtrements, d'où la multiplication rapide des plaques séniles (Jacquier, 2009).

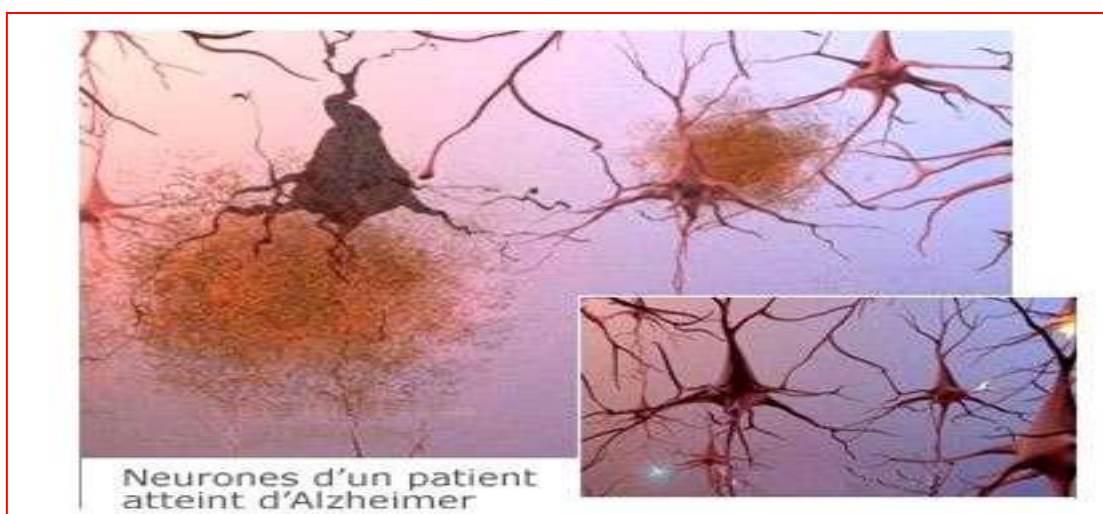


Figure 5 : Présence de plaques séniles entre les cellules nerveuses. En bas à droite, neurones d'un patient sain (Jacquier, 2009).

Les substances amyloïdes ont en commun leur structure chimique, en feuillets β plissés, qui les rend insolubles. Le peptide contenu dans la substance amyloïde de la maladie d'Alzheimer aujourd'hui connu sous le nom d' $A\beta$ (Duyckaerts et al., 1999). Les plaques séniles quant à elles sont composées d'un mélange de peptide $A\beta$ (1- 40) et de peptide (1- 42) agrégés sous formes de feuillets plissés β , Elles sont toxiques pour les cellules qui les entourent et sont souvent accompagnées d'une gliose et d'une astrocytose réactionnelles (Arbez, 2005).

✓ L'amyloïdogenèse et La toxicité du peptide amyloïde :

Le peptide amyloïde bêta ($A\beta$), provient d'un clivage anormal d'une glycoprotéine membranaire appelée « Amyloïd Precursor Protein» (ou APP).

L'APP est une protéine trans-membranaire très répandue dans l'organisme, jouant plusieurs rôles dans différents types de cellules et dans le système nerveux central (SNC) en particulier. C'est une molécule d'interaction cellule-cellule, un récepteur de surface et un facteur de croissance (formation du cytosquelette, régulation du calcium intracellulaire, formation des synapses, modulation des cholinestérases ...) (Govaerts et al., 2007).

La cascade amyloïde représente actuellement l'hypothèse la plus en vogue pour expliquer La maladie d'Alzheimer. Le peptide bêta-amyloïde se retrouve dans le précurseur de la protéine bêta-amyloïde (APP). Cette dernière subit l'effet de deux complexes enzymatiques. Le premier appelé alpha sécrétase, mène à un type de peptide bêta-amyloïde soluble qui ne se déposera pas sous forme de plaques. Par contre, sous l'effet de la bêta- et de la gamma sécrétase, l'APP donnera naissance au type dense et insoluble du peptide bêta-amyloïde qui se déposera sous forme de plaques amyloïdes dans le cerveau des personnes atteintes (figure 6). Et dans des modèles de culture cellulaire, le peptide amyloïde soluble non fibrillaire n'est pas toxique. En revanche, il existe une relation directe entre la formation de fibres par le peptide $A\beta$ et son pouvoir neurotoxique. C'est donc cette portion des événements enzymatiques qui pose problème dans la maladie d'Alzheimer (Massoud, 2009).

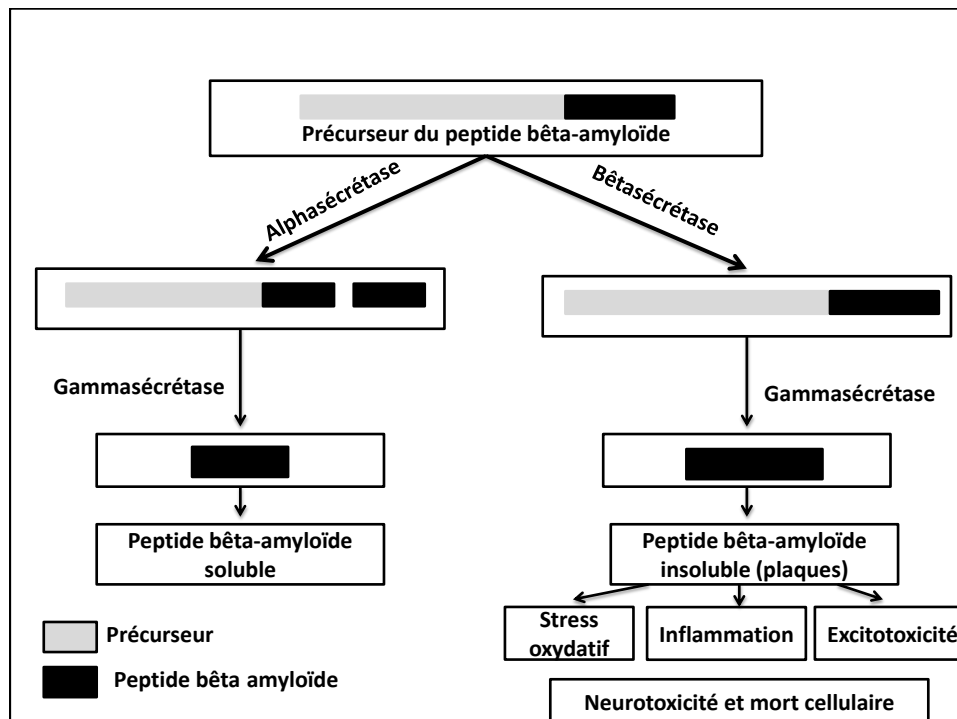


Figure 6 : Cascade amyloïde dans la maladie d'Alzheimer (Massoud, 2009)

Le clivage « anormal » de l'APP pourrait être dû soit à une mutation de son gène codant (mais cette mutation n'est ni nécessaire, ni suffisante), soit à la présence d'un inhibiteur de protéase KPI (Kunitz-type protease inhibitor) qui pourrait inhiber l'action de l' α -sécrétase, laissant ainsi le champ libre aux β - et γ -sécrétases et à la production du fragment $A\beta$ (Govaerts et al., 2007).

Le peptide $A\beta$ résulte de l'action combinée de deux activités protéolytiques distinctes, La β -sécrétase et la γ -sécrétase, qui libèrent respectivement les extrémités amino et carboxy-terminales du peptide. C'est la voie dite « amyloïdogénique » de maturation de l'APP. Il faut signaler ici un aspect important de ce métabolisme : la coupure par la γ -sécrétase conditionne la nature de l'extrémité carboxyles-terminale du peptide $A\beta$ qui peut être de 40 ($A\beta$ 40) ou de 42 ($A\beta$ 42) acides aminés (Buée et al., 2010).

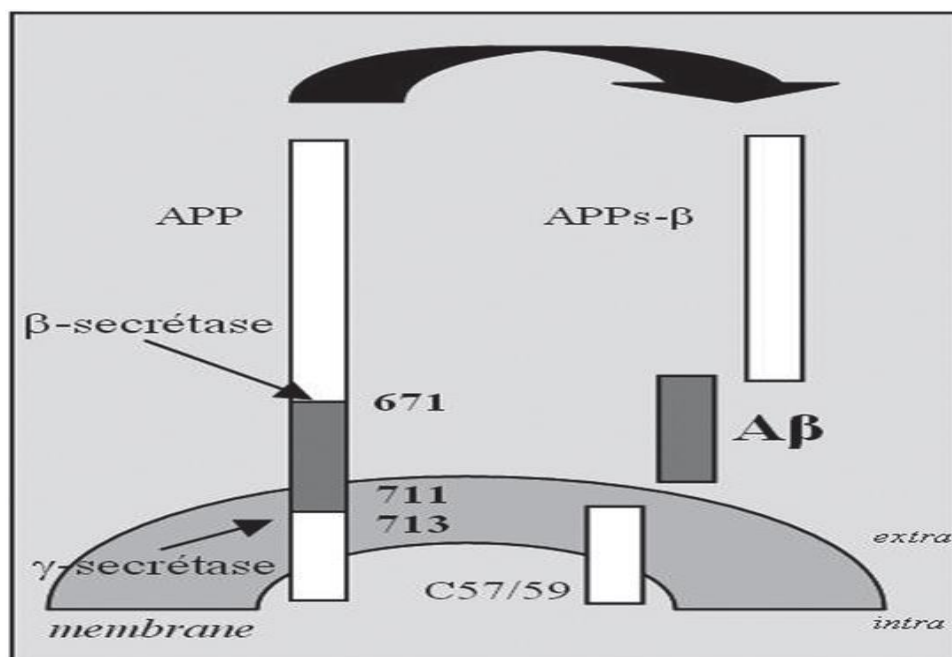


Figure 7 : Représentation schématique du clivage du peptide A β à partir de l'APP (Govaerts et al., 2007).

Le clivage engendré par la β -sécrétase se produit après le résidu 671 provoquant l'apparition de l'APPs- β (figure7). La γ -sécrétase produit son clivage au niveau des positions 711 ou 713 et libère respectivement l'A β 40 ou l'A β 42 (le plus pathogène) et C57/59. Les numéros représentent les positions des acides aminés et les flèches indiquent les sites de clivage des secrétases (Govaerts et al., 2007).

Dans des conditions non pathologiques, l'A β est dégradée par des enzymes protéolytiques ou évacuée par des mécanismes de transport. C'est un déséquilibre entre les mécanismes de production et les mécanismes de dégradation/évacuation de l'A β qui serait à l'origine d'une cascade d'événements aboutissant à la dégénérescence des neurones et à la démence. (Govaerts et al., 2007).

L'association du peptide A β à certaines protéines glycanne, l'a 1-antichymotrypsine, et l'apolipoprotéine E pourrait favoriser l'organisation fibrillaire du peptide amyloïde, responsable de sa toxicité. Certains métaux sont également associés au peptide A β dans les plaques séniles.

L'aluminium, le zinc et le fer favorisent l'agrégation du peptide amyloïde in vitro (Octave et al., 1995).

L'effet neurotoxique de ces dépôts amyloïdes est complexe, à la fois direct et indirect. Via la formation de canaux ioniques au niveau des membranes, l'A β provoque l'altération de l'homéostasie ionique qui se traduit par une entrée excessive de calcium dans les neurones (altération de la membrane cellulaire et stimulation des aminoacides excitateurs comme le glutamate) (Govaerts et al., 2007) Une incubation prolongée de neurones en présence de peptide A β induit une dégénérescence neuronale caractérisée par une fragmentation de l'ADN et des modifications morphologiques caractéristiques de l'Apoptose (Octave et al., 1995).

2) Les dégénérescences neurofibrillaires :

Il s'agit d'enchevêtrements de fibrilles dans le corps cellulaire des neurones (Jacquier, 2009). Appelés les paires de filaments appariées en hélice ou PHF (paired helical filaments). Ces filaments pathologiques sont d'excellents marqueurs ultra structuraux du processus dégénératif de type Alzheimer (Davous et Delacourte, 1999).

Le principal constituant de ces enchevêtrements est la protéine Tau, molécule du cytosquelette (ensemble de protéines permettant les mouvements cellulaires) dont le rôle est de stabiliser les microtubules (fibrilles permettant le transport de vésicules). Comme toute protéine elle se dégrade et se renouvelle. Dans la maladie d'Alzheimer, des protéines tau se détachent pas et s'agrègent. Elles forment des neurofibrilles qui bloquent le fonctionnement du neurone et conduisent progressivement à sa mort.

Les protéines Tau retrouvées dans le cerveau des malades sont hyperphosphorylées. Alors qu'une protéine Tau normale compte 2 ou 3 groupements phosphate, celles des malades d'Alzheimer en ont 5 à 9. La protéine Tau hyperphosphorylée ne peut plus remplir sa fonction normale. Le blocage du transport réalisé par les microtubules conduirait à la mort cellulaire (Jacquier., 2009).

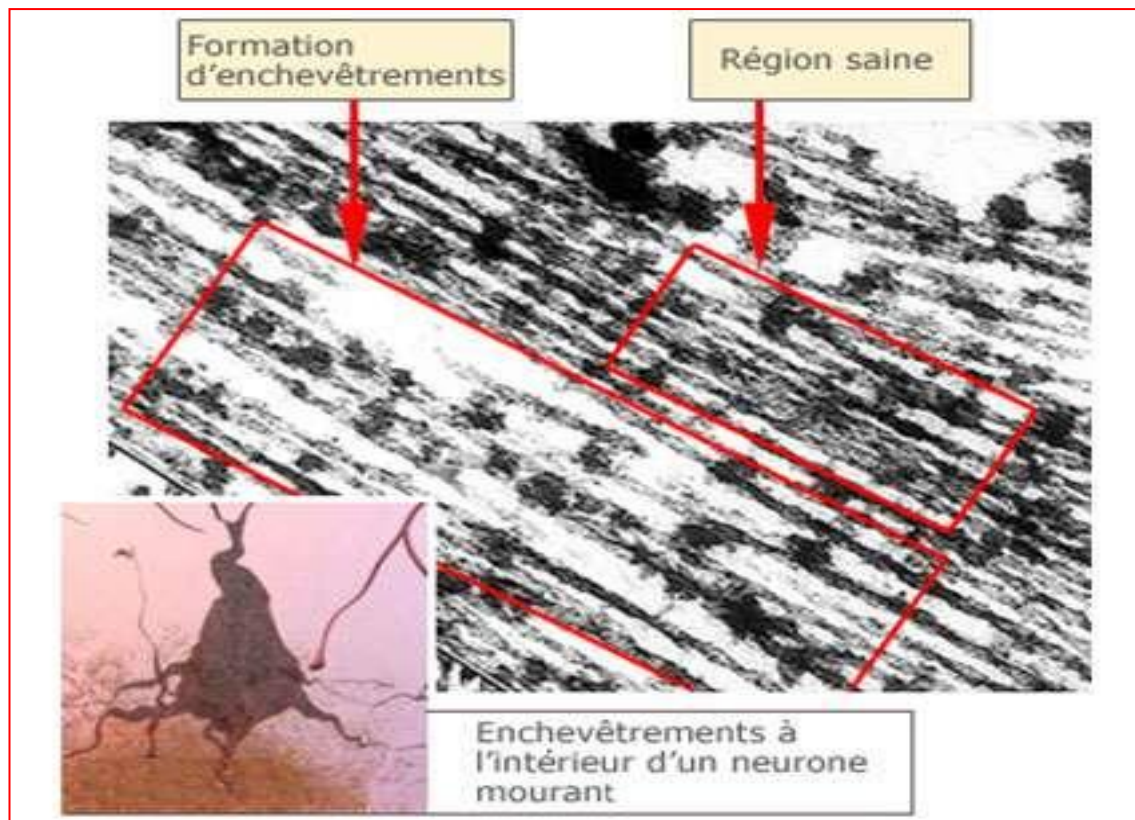


Figure 8 : Rôle de la protéine Tau. Dans les régions saines, le cytosquelette forme des rails bien alignés ; si Tau ne remplit plus son rôle, on observe des enchevêtrements (Jacquier, 2009).

✓ L'hyperphosphorylation de la protéine tau

En réalité, les protéines tau appartiennent à la famille des " microtubule-associated proteins " (MAP) Elles sont principalement neuronales et jouent un rôle dans la polymérisation des microtubules. (Buée et al., 2010). La phosphorylation de tau est réglée par de multiples kinases (par ex. GSK-3 β et CDK5) et phosphatases (par ex. PP-1 et PP-2A) (figure 8) (Govaerts et al., 2007). La phosphorylation est la principale modification post traductionnelle des protéines tau.

Des 80 résidus sérine et thréonine de la protéine tau, plus d'une trentaine se sont révélés être phosphorylés, en particulier, de part et d'autre des domaines de liaison aux microtubules. Il existe également cinq résidus tyrosine dont certains sont phosphorylés.

La phosphorylation régule la stabilité des microtubules. Lorsqu'elle porte en particulier sur la région riche en prolines située en amont des motifs répétés, elle diminue l'affinité de la protéine tau pour les microtubules, entraînant leur dépolymérisation. L'état de phosphorylation de tau

dépend de l'équilibre entre les kinases (qui phosphorylent) comme GSK3 β , MAPK et cdk et les phosphatases (qui déphosphorylent) (Buée et al., 2010).

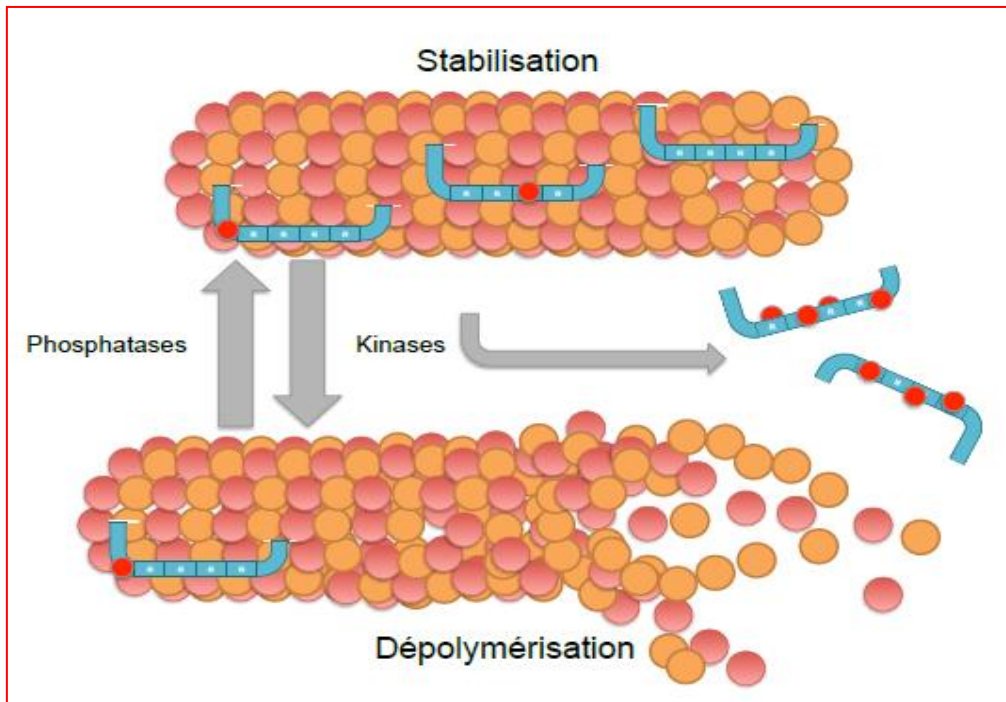


Figure 9 : Régulation de la dynamique microtubulaire par Tau (Leboucher, 2012).

Sous forme globalement déphosphorylée, Tau lie et stabilise les microtubules. Sous l'action de kinases (groupements phosphate représentés par un disque rouge), Tau davantage phosphorylé a une affinité réduite pour les microtubules, et s'en détache, menant à leur dépolymérisation (Leboucher, 2012).

La phosphorylation anormale associée à la maladie d'Alzheimer peut être due à une augmentation de l'activité kinase ou à une diminution de l'activité phosphatase. L'hyperphosphorylation de la protéine tau empêche celle-ci d'exercer son rôle de polymérisation et de stabilisation des microtubules du cytosquelette neuronal. La forme tronquée de tau résulte d'un clivage de la protéine par des caspases.

La forme tronquée de tau favorise son assemblage en filaments et s'agrège plus facilement que sa forme entière. Il s'ensuit une perturbation du réseau microtubulaire et donc du transport axonal. L'atteinte de ce système vital entraîne la dégénérescence du neurone. Le taux de la forme anormalement clivée de la protéine tau s'avère être proportionnel à l'atteinte des capacités cognitives chez les patients, ce qui ferait de la protéine tau tronquée un bon prédicteur des déficits cognitifs observés dans la maladie d'Alzheimer (Govaerts et al., 2007).

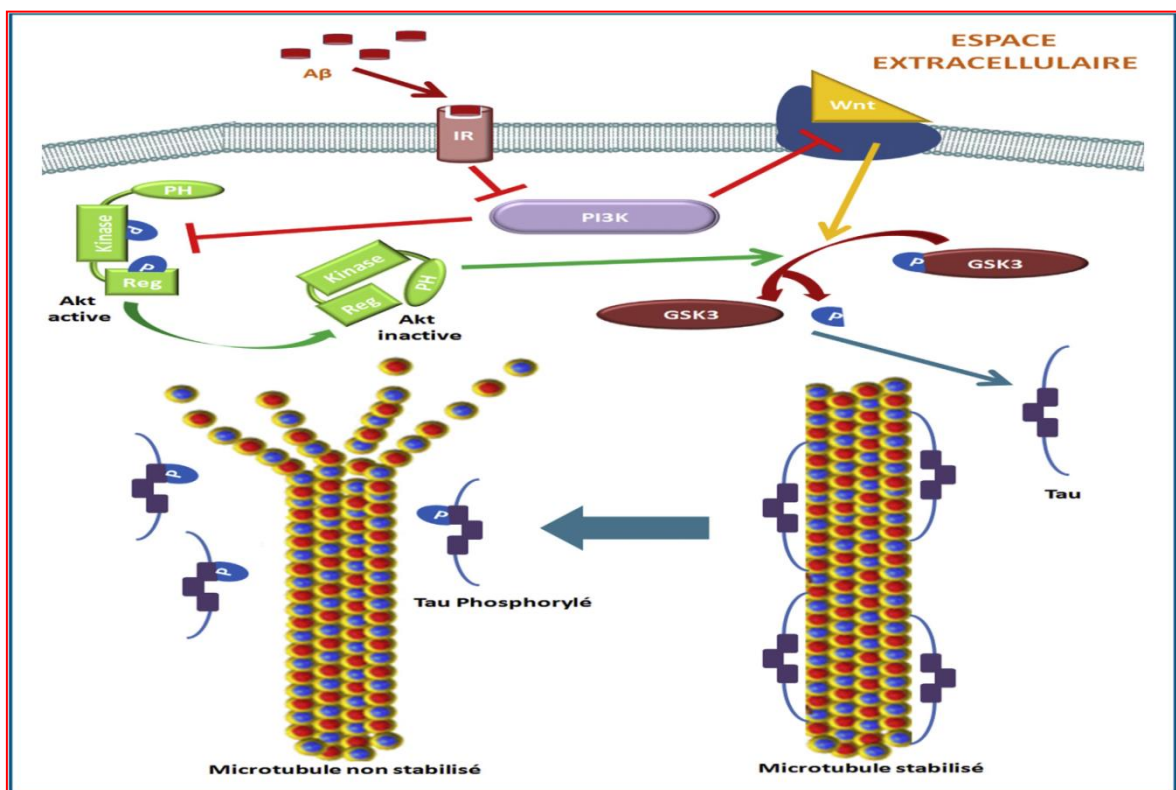


Figure 10 : Phosphorylation de tau et anomalies du transport axonal (Maitre et al., 2017).

L'accumulation des peptides A β dans le cerveau est considérée comme le facteur déclenchant de l'hyperphosphorylation de la protéine tau. Cette protéine est associée aux microtubules et est nécessaire au transport axonal. La fixation d'A β sur des récepteurs membranaires (comme celui de l'insuline) (figur10) inhibe l'activité de Akt (protéine kinase B nécessaire à la survie cellulaire) et de Wnt/ β caténine qui contrôle la multiplication cellulaire, au travers de l'inhibition de PI3K (phosphatidyl-inositol 3 kinase). La déphosphorylation de GSK3 (glycogène synthétase kinase) entraîne l'hyperphosphorylation de tau avec dépôts de neurofibrilles (NFT,

neurofibrillary tangles) intracellulaires. Le cytosquelette est altéré avec arrêt du transport axonal et mort cellulaire (Maitre et al., 2017).

3) A β et dysfonction synaptique :

Ces plaques séniles sont des agrégats de peptide amyloïde-b (A β) qui sont des dépôts dans zones cérébrales impliquées dans les fonctions cognitives et il est supposé qu'ils initient une cascade pathologique qui entraîne un dysfonctionnement synaptique, une perte synaptique et la mort neuronale (Margarita et al., 2012).

La liaison des oligomères de l'A β à différents récepteurs nerveux réceptifs peut renforcer la toxicité et la conséquence la mort neuronale (Margarita et al., 2012).

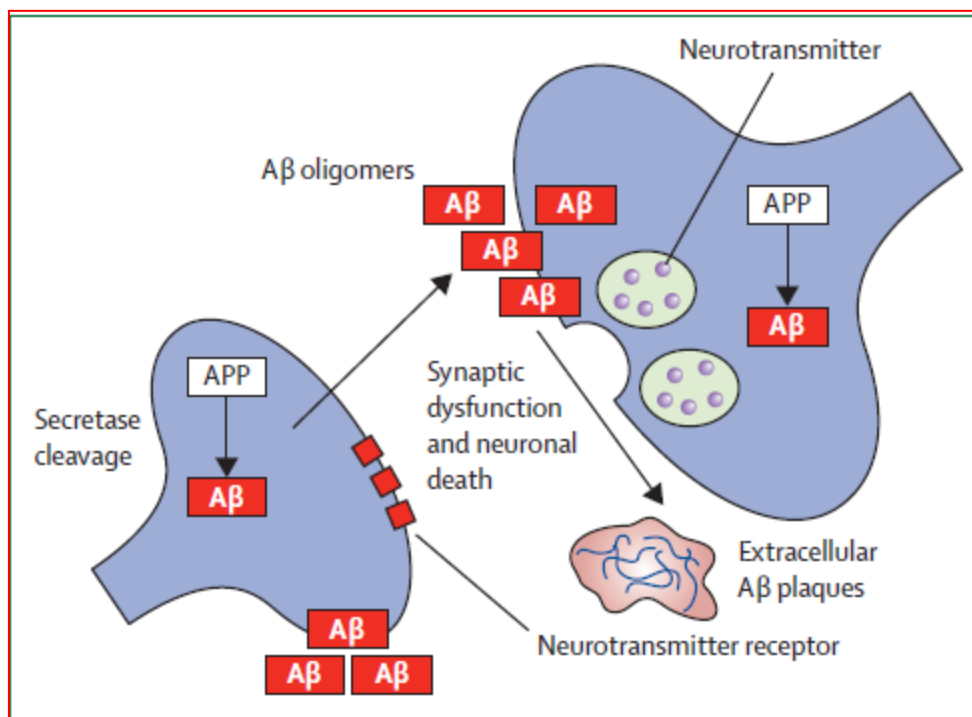


Figure 11 : Hypothèse de cascade amyloïde dans les synapses (Ballard et al., 2011).

✓ Le Système cholinergique et MA :

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 (Pages, 2012)

L'activité de l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine, la choline-acétyltransférase (ChAT), est anormalement basse dans le cerveau des patients Alzheimer, surtout dans les régions affectées par la maladie comme l'hippocampe et le cortex cérébral. Les biopsies corticales pratiquées au stade précoce de la MA ont révélé essentiellement un déficit cholinergique (Pet et al., 1999).

La production d'A β bloque la fonction cholinergique : le peptide A β soluble semble bloquer le relargage de l'acétylcholine tandis que le peptide A β agrégé bloque le transport des lipides et le flux de choline ; A β peut jouer également une action neurotoxique sur les cellules cholinergiques (Pet et al., 1999).

Les récepteurs nicotiques sont des canaux ioniques, situés essentiellement du côté présynaptique, avec une action sur le relargage d'acétylcholine (Davous et al., 1999). Ils sont également impliqués dans la neurotoxicité du peptide amyloïde. En effet, le peptide A β présente une forte affinité pour les récepteurs nicotiques, situés du côté pré-synaptique, notamment pour le récepteur alpha 7 (Pages, 2012).

L'induction d'une production plus importante de peptides β -amyloïdes est associée à une surstimulation des récepteurs acétylcholinergiques α nicotiques ($\alpha 7$ nAChR) dans l'hippocampe. Cette perturbation dans la fonction synaptique de l'hippocampe conduit à une modification des signaux qu'il transmet aux structures corticales et pourrait être à la base des troubles de mémoire qui marquent la maladie d'Alzheimer.

L'action toxique du peptide β amyloïde sur les neurones hippocampiques par le biais de leurs récepteurs $\alpha 7$ nACh dont l'activation conduit à une dérèglement de la régulation du calcium menant à la mort cellulaire (Dineley et al., 2002). Un exemple est le cas où le peptide $A\beta$ lié à $\alpha 7$ nAChR déclenche la régulation de la voie ERK2 (Extracellular signal-regulated kinases) / MAPK (Mitogen-activated protein kinases), qui a été associée à la formation de la mémoire (Margarita et al., 2012).

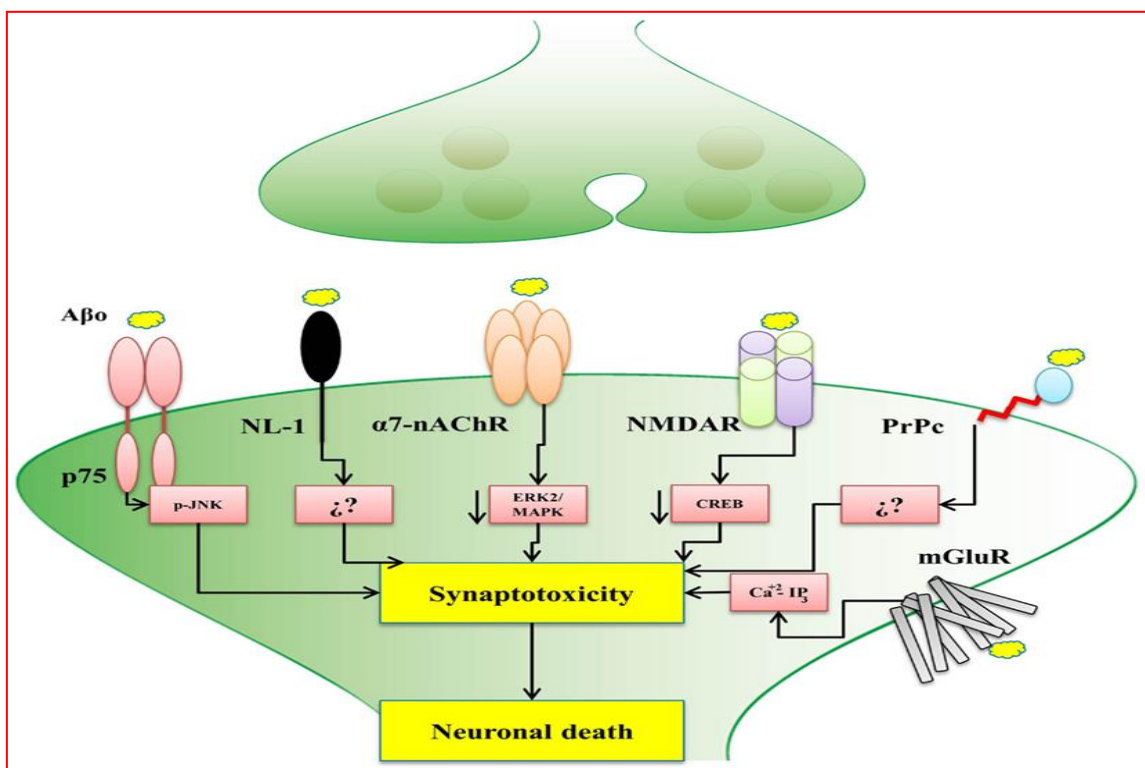


Figure 12 : Les récepteurs post synaptiques pour les oligomères Ab affectent différents Voies de signalisation (Margarita et al., 2012).

NL-1 : (neurologine-1)/ **prPc** : (cellular prion protein)/ **precise** : pathway is not known / **p75** (p75 receptor of neurotrophin)/ **α7-nAChR** (α7-nicotinic-acetylcholine-receptor)/ **NMDAR** (N-méthyl-D-aspartate récepteur)/ **mGluR** (métabotopic glutamate receptors) (Margarita et al., 2012).

✓ Le glutamate dans la MA

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 la communication neuronale et d'autre part en la modification de la connectivité qui est à la base de l'apprentissage. Les récepteurs NMDA (n-méthyl-d-aspartate) du glutamate sont impliqués dans les processus physiologiques tels que l'apprentissage et la mémoire, incluant le processus de potentialisation à long terme. En effet, les troubles de la mémoire sont évidents lorsque les antagonistes des récepteurs NMDA sont injectés dans différentes structures cérébrales lors des expérimentations animales (Pages, 2012).

Dans la MA, les dysfonctionnements du métabolisme énergétique et des systèmes de transport du glutamate. L'A β déclenche également l'influx de toxicité synaptique médiation par le NMDA qui entraîne une toxicité de la colonne dendritique médiée par CREB (cAMP response element-binding protein) conduit à la mort des cellules neuronales par le phénomène d'excitotoxicité (figure 12) (Margarita et al., 2012).

En effet, l'entrée massive d'ions calcium qui entrent alors dans la cellule neuronale est toxique pour celle-ci. Elle conduit notamment à l'activation de kinases capables de phosphoryler la protéine tau et, de cette manière, induire sa toxicité (Pages, 2012).

Chapitre 2

Implication de stress oxydatif dans la Maladie d'Alzheimer

1. Le stress oxydatif

Le stress oxydant est une circonstance anormale que traversent parfois nos cellules ou un de nos tissus lorsqu'ils sont soumis à une production, endogène ou exogène, de radicaux libres oxygénés qui outrepassent leurs capacités antioxydantes (Favier, 2006). Aussi Le stress oxydant se définit par un déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires (ou réactives) de l'oxygène (ERO) et les capacités cellulaires antioxydantes (Migdal et Serres, 2011).

1.1. Définition d'un Radicale libre :

Un radical libre est une substance chimique (atome ou molécule) qui possède un électron non apparié, ce qui lui confère une grande instabilité et une forte réactivité (Ré, Nafia et al., 2005). Donc une demi-vie très courte. En effet, ce radical libre aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable : il va donc se réduire en oxydant un autre composé (Goudable et Favier, 1997).

1.2. Origine des espèces réactives d'oxygène (ERO) :

Les ERO peuvent provenir de différents compartiments cellulaires : la mitochondrie, même en cas d'hypoxie (chaîne respiratoire), le réticulum endoplasmique (RE) (mono-oxygénases), la membrane plasmique (oxydases), les peroxysomes et le cytoplasme. Ils peuvent être produits par des agents physiques comme les rayonnements, des réactions chimiques et surtout enzymatiques. En effet, toute réaction impliquant de l'O₂ et un système réducteur de transfert d'électrons est susceptible de libérer des ERO (Barouki, 2006).

Cette situation peut résulter d'un dysfonctionnement de la chaîne mitochondriale (ischémie–Reperfusion, vieillissement), d'une activation de systèmes enzymatiques (xanthine oxydase, NADPH oxydase, glucose oxydase, monoamine oxydase), (Pincemail et al., 2002) notamment les NADPH oxydases au cours de l'inflammation et les cytochromes P450 au cours de la détoxification des xénobiotiques (Barouki, 2006). d'une libération de fer libre à partir des protéines chélatrices (ferritine) ou d'une oxydation de certaines molécules (glucose, hémoglobine, catécholamines, ...).

Enfin, une mauvaise alimentation pauvre en antioxydants contribuera également à l'apparition d'un stress oxydant (Pincemail et al., 2002).

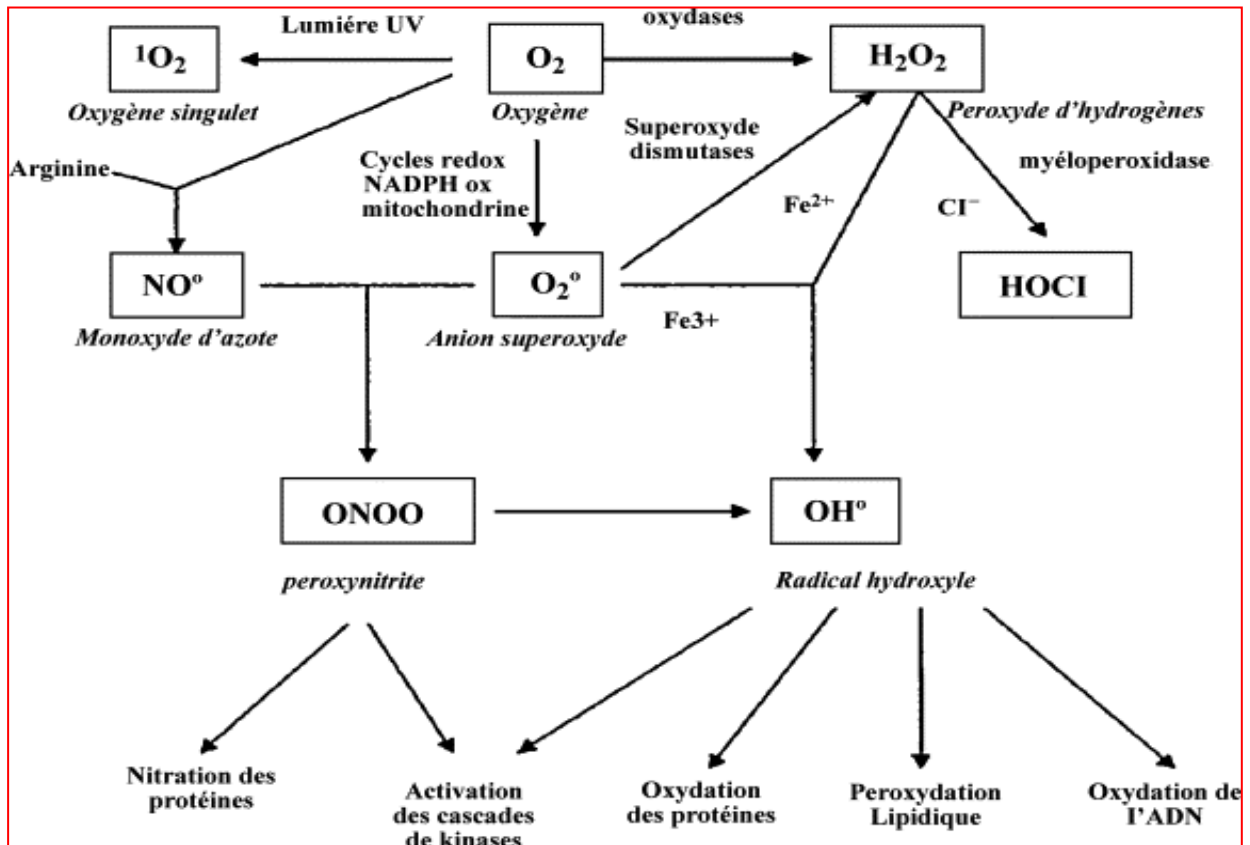
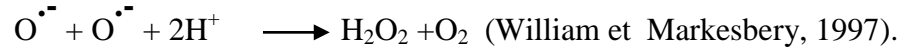


Figure 13 : Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie (Hazout et al., 2008).

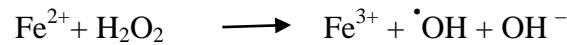
1.3. Les différents types des espèces réactives d'oxygène (ERO) :

L'oxygène peut subir des étapes successives de réduction conduisant à la formation d'ERO. En présence de métaux, de molécules organiques ou d'enzymes (oxydases ou complexes de la chaîne respiratoire), il est capable de capter un électron pour donner le radical superoxyde $O_2^{\cdot-}$ (Barouki, 2006).

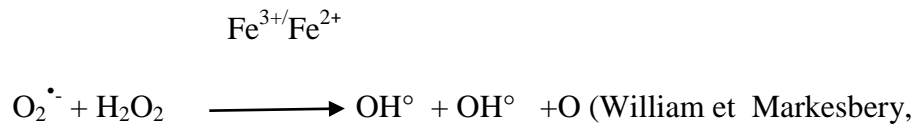
Le radical Superoxyde subit une dismutation par le superoxyde dismutases (SOD) pour produire le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2):



En présence de métaux, en particulier le fer Fe^{2+} , elle est transformée en radical hydroxyl $^{\circ}OH$ par la réaction de Fenton (Barouki., 2006).



La réaction de Haber-Weiss peut également former le radical hydroxyl $^{\circ}OH$ dans une interaction entre $O_2^{\cdot-}$ et H_2O_2 en présence de Fe^{2+} ou Fe^{3+} :



Aussi Sous l'influence de rayonnements UV, l'oxygène peut être transformé en oxygène singulet. Le métabolisme de l'oxygène croise celui de l'azote puisque $O_2^{\cdot-}$ interagit avec un autre radical., le monoxyde d'azote NO et conduit au composé toxique, le peroxynitrite $ONOO^-$ a la présence de arginine (Arg) et le NO synthase (NOS) (Barouki, 2006).

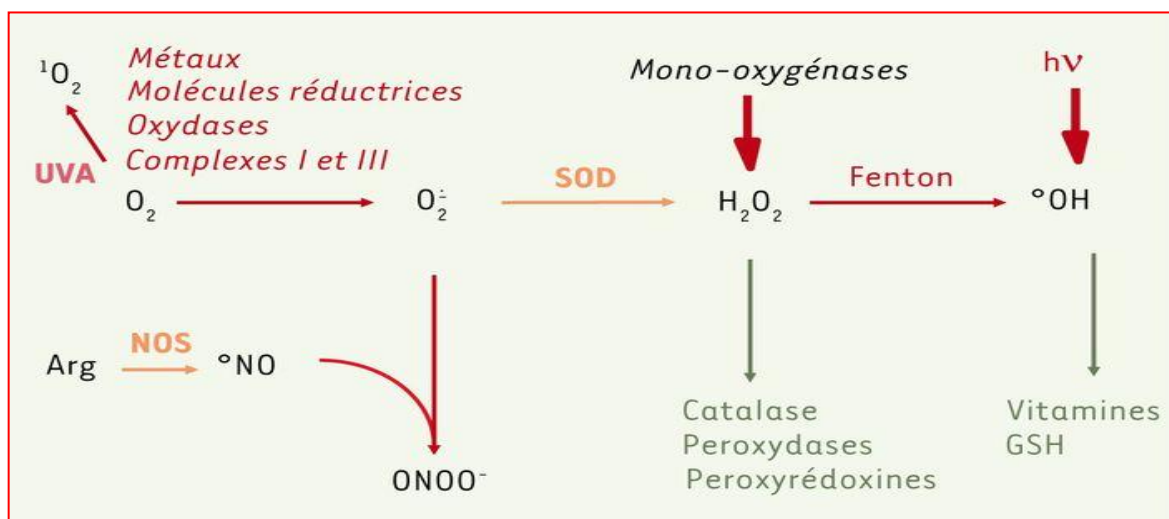


Figure 14 : Voie métabolique de l'oxygène et des ERO (espèces réactives de l'oxygène) (Barouki, 2006).

2. Implication De stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer

Le rôle étiologique du stress oxydant dans les mécanismes de mort cellulaire au cours des maladies neurodégénératives est évoqué depuis plusieurs années. Parmi ces affections, la maladie d'Alzheimer (Desport et Couratier, 2002). Les effets cumulatifs des ERO (espèces réactive de l'oxygène) avec le temps sur la cellule neuronale, pouvant expliquer pourquoi l'âge est le principal facteur de risque de la MA (en dehors des formes génétiques). Tous les facteurs de risque connus de la MA (HTA, diabète, dyslipidémie, traumatismes cérébraux, ...) sont associés à une augmentation du stress oxydant de l'organisme ou à une diminution de l'activité antioxydante endogène.

Les ROS sont susceptibles d'endommager toutes les macromolécules biologiques et la détection des lésions oxydatives correspondantes est fréquente. **Les protéines** subissent des réactions de carbonylation et de nitration ainsi que des glycations et glycoxydations au niveau de leurs résidus lysine. **Les lipides** formés d'acides gras insaturés, comme ceux présents dans les membranes cellulaires sont particulièrement sensibles au stress oxydant et subissent la peroxydation lipidique. Enfin, l'augmentation des dommages oxydatifs au niveau de **l'ADN mitochondrial et nucléaire** traduit un environnement riche en ROS (Forstier, 2011),

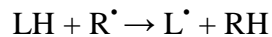
Des déficiences au niveau **des mitochondries** et dans les complexes intervenant dans la phosphorylation oxydative ont été reportées dans la maladie d'Alzheimer et pourraient augmenter la quantité de ROS libérée.

La perte de l'homéostasie des métaux constitue après la mitochondrie, une seconde source De ROS. **Les métaux** de transition comme le fer et le cuivre sont à l'origine d'un stress oxydant via la réaction de Fenton (Forestier, 2011).

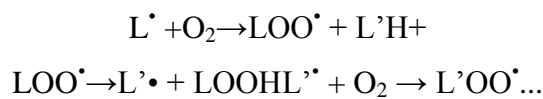
2.1. Effets sur les lipides

Les ROS peuvent attaquer les lipides, et plus particulièrement les acides gras polyinsaturés qui sont facilement oxydables. Ceci conduit à une réaction en chaîne de peroxydation lipidique, qui modifie la fluidité et la perméabilité de la membrane et peut aussi altérer le fonctionnement des protéines membranaires.

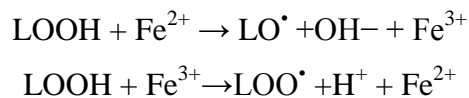
La peroxydation des lipides est généralement initiée par un radical (R•) particulièrement réactif selon la réaction :



Le radical lipidique (L•, radical alkyle) formé lors de cette réaction réagit avec l'oxygène pour former un radical peroxyde capable de transformer un autre acide gras polyinsaturé en radical lipidique, propageant ainsi la réaction de peroxydation :



L'hydroperoxyde lipidique (LOOH) formé lors de la phase de propagation de la réaction de peroxydation est relativement stable. Cependant, en présence de métaux de transition. Il peut reformer de nouveaux radicaux lipidiques (LO•, radical alkoxyde ou LOO•, radical peroxyde):



Par ailleurs, il peut aussi se transformer en endoperoxyde qui en présence d'oxygène, va conduire à la formation de divers produits, dont notamment des aldéhydes, (4- hydroxynonéal., malondialdéhyde "MDA "...), qui peuvent aller endommager les protéines et les acides nucléiques et dont le Dosage permet de déterminer l'étendue de la peroxydation. La réaction de peroxydation se termine lorsque deux radicaux lipidiques se rencontrent ou lorsque le radical lipidique interagit avec un antioxydant liposoluble tel que la vitamine E (Ré et al., 2005).

La peroxydation lipidique semble jouer un rôle clé dans les déplétions de la membrane phospholipidique neuronale constatées dans la MA, responsables de modifications de sa fluidité et d'une inactivation de récepteurs ou d'enzymes membranaires. Les produits de peroxydation lipidique, dont les aldéhydes α , β -insaturés (MDA, 4-HNE) ou les isoprostanes, peuvent être mesurés dans les liquides biologiques en tant que marqueurs du stress oxydant.

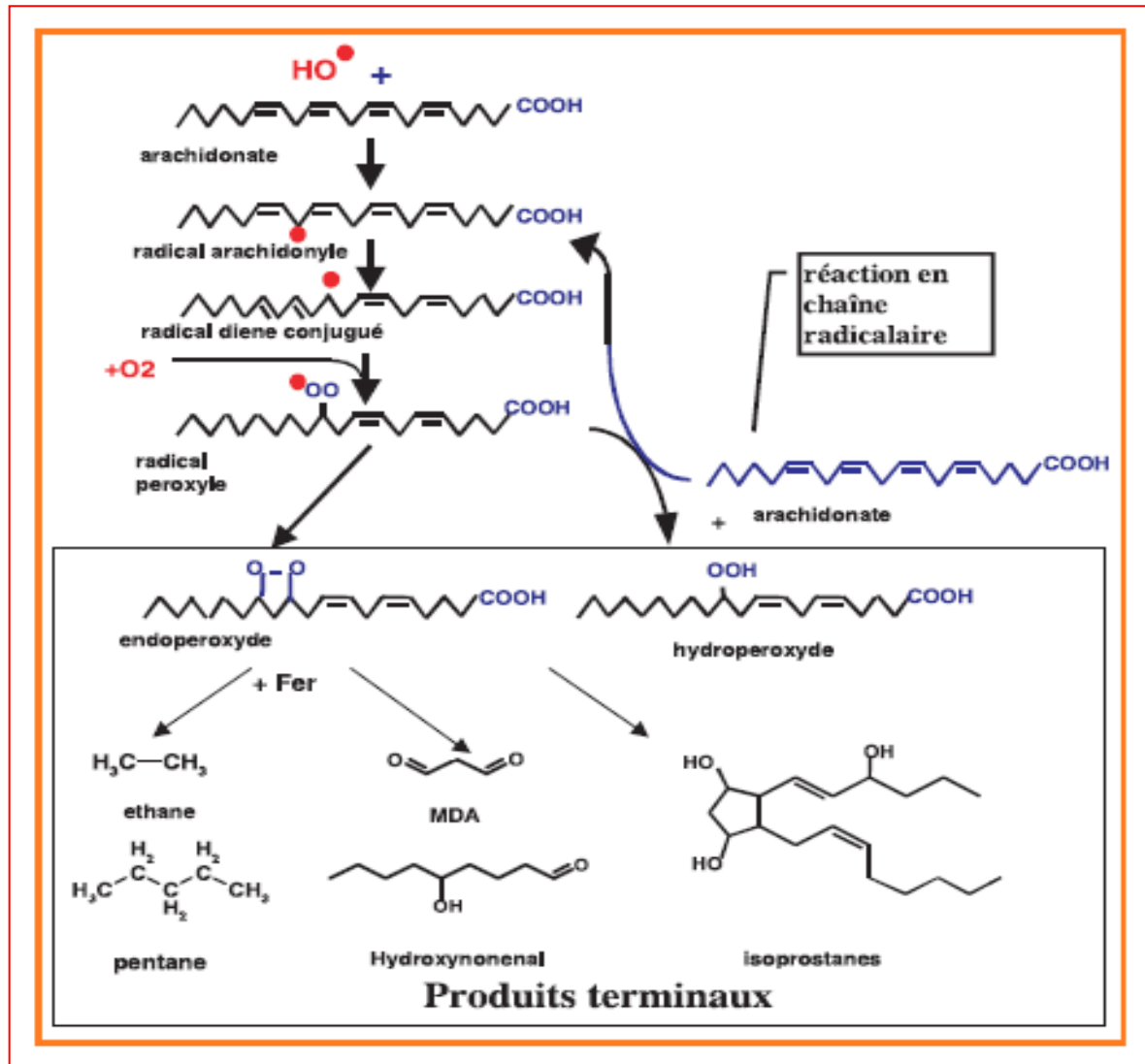


Figure 15 : Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (Favier, 2003).

L'aldéhyde 4-HNE est capable de modifier les ATPases membranaires conduisant à une augmentation intracellulaire de calcium, qui initie une cascade d'événements conduisant à une nouvelle génération de radicaux libres et à la mort des neurones (William et Markesbery, 1997).

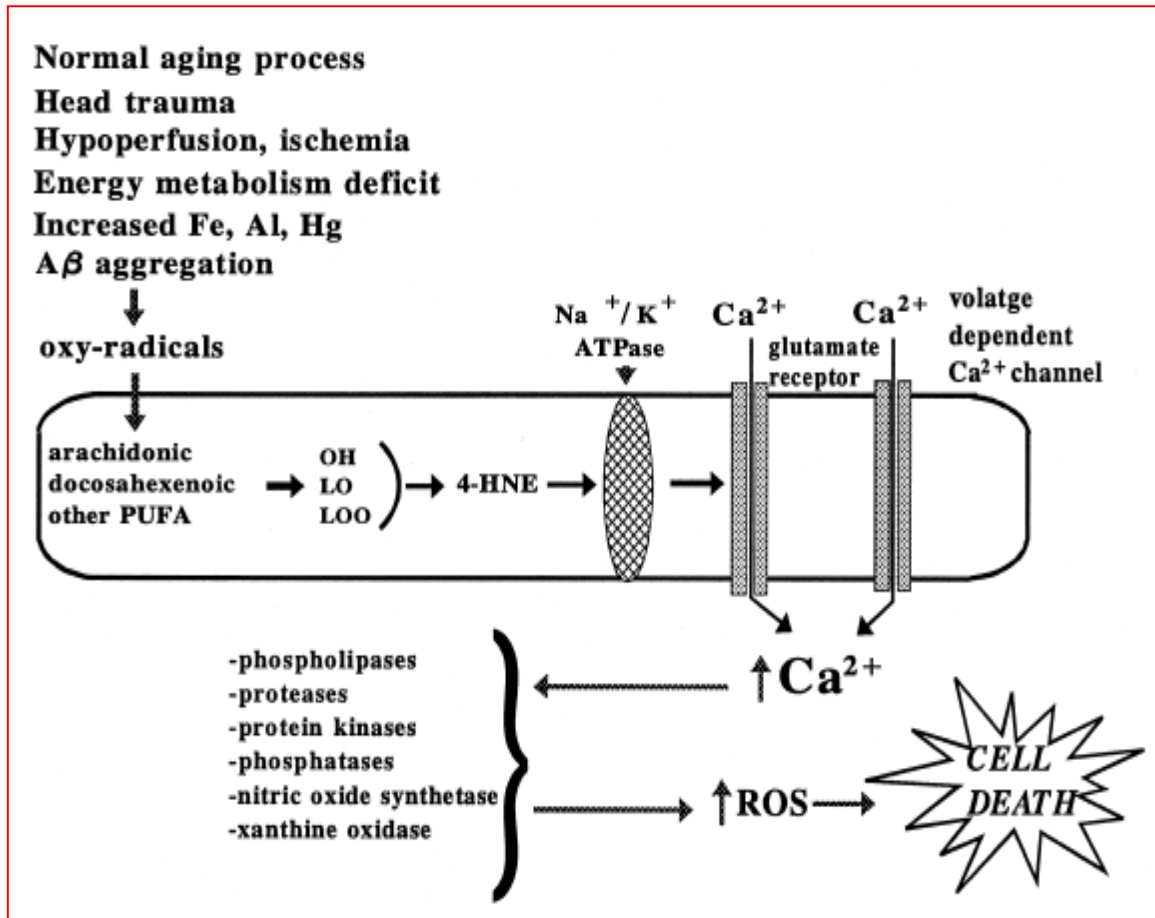


Figure 16: Un mécanisme hypothétique de mort neuronale potentielle chez les MA (William et Markesbery, 1997).

2.2. Effets sur les protéines :

Les **protéines** les plus sensibles 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.

Les protéines peuvent alors soit subir des réticulations par formation notamment de ponts bi-tyrosine détectables par leur fluorescence, soit subir des coupures en cas d'agression forte, soit des modifications de certains acides aminés en cas d'agressions modérées. Les protéines modifiées par oxydation perdent leurs propriétés biologiques (enzyme, récepteur...) et deviennent beaucoup plus sensibles à l'action des protéases et notamment du protéasome. Les protéines oxydées deviennent aussi très hydrophobes, soit par suppression de groupements amines ionisables, soit par

extériorisation de zones hydrophobes centrales. Elles vont alors former des amas anormaux dans ou autour des cellules. Ces amas, associés aux lipides, forment les dépôts de lipofuscines caractéristiques des tissus des sujets âgés (Favier, 2003).

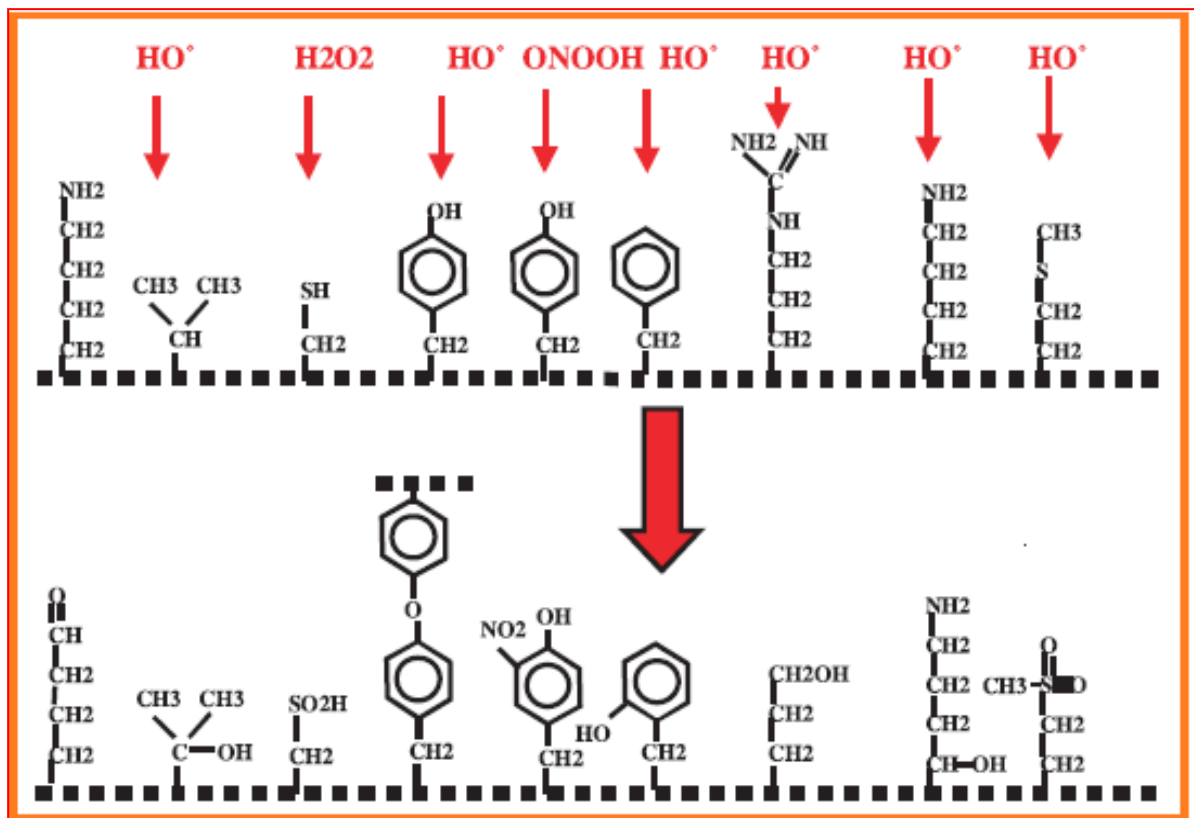


Figure 17 : Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés Des protéines après attaque radicalaire (Favier, 2003).

La formation de protéines carbonyles est un marqueur important de l'oxydation des protéines et peut provenir de l'attaque directe des radicaux libres sur certaines chaînes latérales d'acides aminés. Des produits de glycation et de glyoxydation, ou des produits de la peroxydation lipidique réagissant avec les protéines (HNE et acroléine) (Butterfield et al., 2001), contribuent aussi à la glycation des protéines et à la formation des dérivés de cette glycation qu'on appelle les AGE « Advanced Glycation End products », dont le taux augmente avec le vieillissement. Des réactions d'oxydation interviennent dans la formation des AGE, c'est pourquoi l'on parle de glyco-oxydation ; la liaison des AGE à leurs récepteurs (RAGE) conduit à l'activation de MAP kinases et de facteurs

de transcription « rédox sensibles » (tels que NF- κ B « Nuclear factor-kappa B »), stimulant en retour la production d'ERO.

La présence d'AGE a été montrée en association avec les deux accumulations protéiques dans la MA que sont les protéines β -amyloïde et Tau. La glycation protéique est donc clairement impliquée dans la formation des plaques amyloïdes (figure 18).

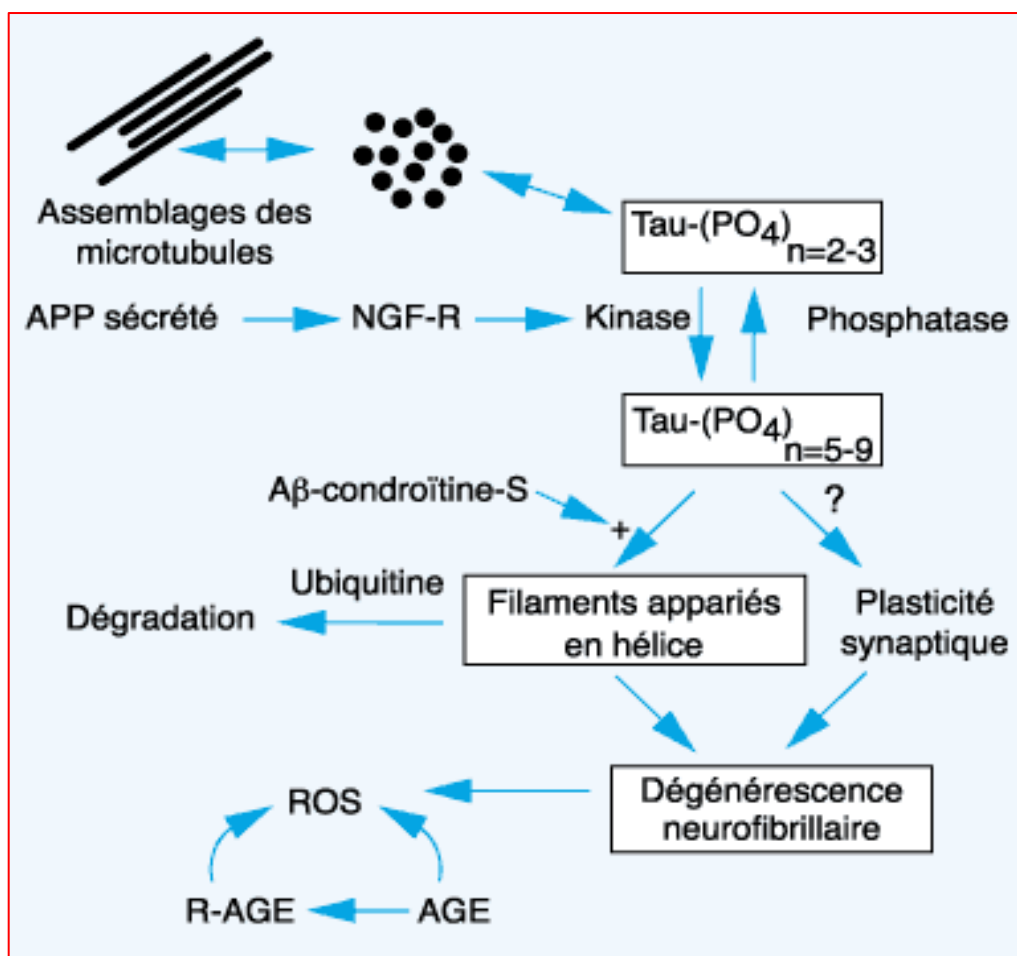


Figure 18 : Rôle de la protéine Tau dans la physiopathogénie de la maladie d'Alzheimer, relation avec le précurseur de la protéine amyloïde (APP) et formation de produits avancés de la glycation (AGE) (Couderc, 2000).

La protéine Tau faiblement phosphorylée (Tau-P) stabilise les microtubules dans les axones par interaction avec la tubuline. Au cours de la maladie d'Alzheimer, une forme hyperphosphorylée de

Tau ne s'associant pas avec la tubuline provoque l'apparition de filaments appariés en hélice, la dégénérescence neurofibrillaire et la mort neuronale. L'APP sécrétée active, directement ou par l'intermédiaire du récepteur du neurone growth factor (NGF-R), les kinases responsables de l'hyperphosphorylation de Tau. Les complexes Abeta-chondroïtine sulfate favoriseraient la formation des filaments appariés en hélice (PHF). Ceux-ci pourraient être partiellement orientés vers la dégradation après ubiquitination, suggérant pour APP et Tau hyperphosphorylée un rôle dans la protection et peut-être dans la plasticité neuronale. La dégénérescence neurofibrillaire pourrait être amplifiée par induction de radicaux libres oxygénés (ROS) participant à la formation de produits avancés de la glycation (AGE) qui, en se fixant sur leur récepteur (R-AGE), augmentent la production de ROS (Couderc, 2000).

2.3. Effet sur les acides nucléiques

Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîner l'oxydation des bases, engendrant un grand nombre de bases modifiées : 8 oxo-guanine, 8 nitro-guanine (Favier, 2003). Peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasi

que, ou attaquer 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 ou éthénodérivés. L'attaque radicalaire des protéines qui sont très nombreuses à entrer en contact avec l'ADN pour le protéger (histones) ou pour le lire (enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription), entraîne des pontages des protéines ou des adduits sur des bases de type lysinoguanine (Favier, 2003).

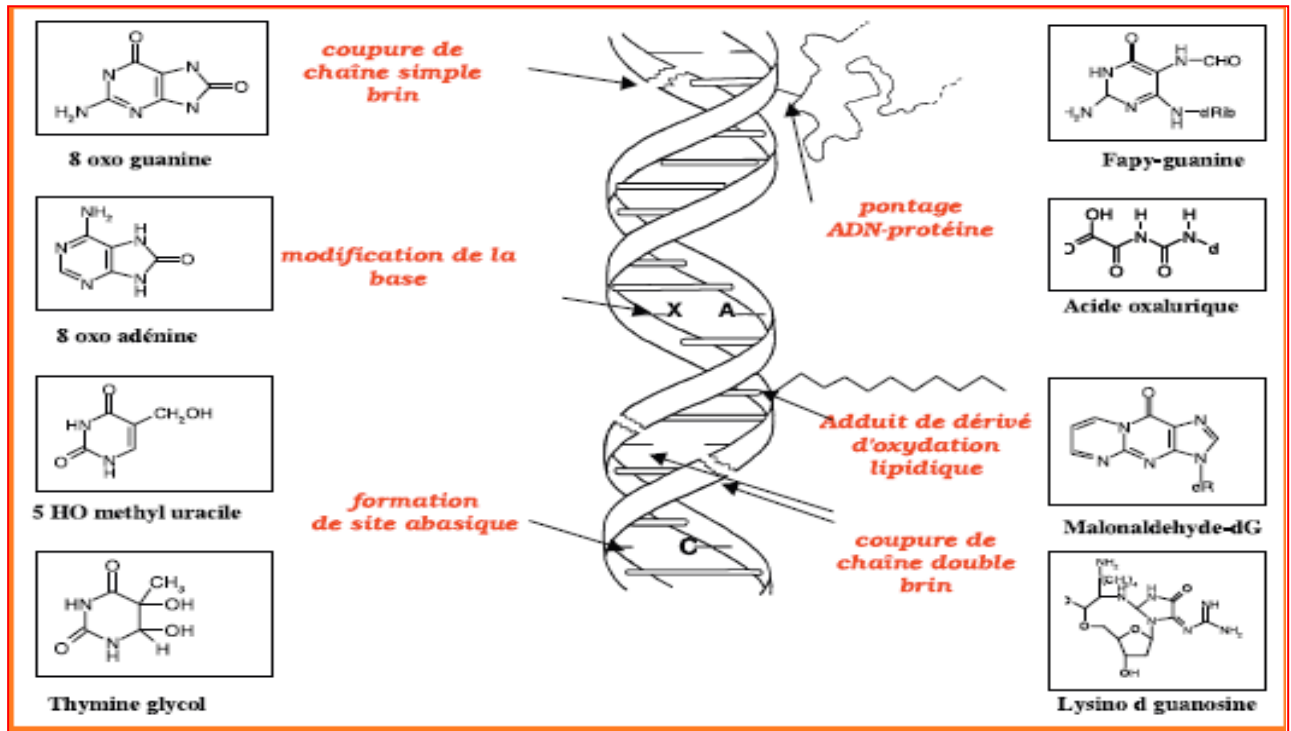


Figure 19 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine Génétique des cellules (Favier, 2003).

Le produit de base de l'ADN oxydé le plus abondant provenant de l'attaque des radicaux hydroxyyles est la 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OHdG), dont les niveaux sont augmentés dans la maladie d'Alzheimer.

L'ADN mitochondrial a eu une augmentation de trois fois de 8-OHdG dans le cortex pariétal par rapport aux contrôles (Butterfield et al., 2001). L'ADN mitochondrial est une cible privilégiée pour les ROS, il est d'autant plus fragile qu'il ne dispose pas d'histones protectrices. Les dommages à l'ADN mitochondrial sont rapportés dans de nombreuses études de la maladie d'Alzheimer et se révèlent parfois plus importants que les dommages à l'ADN nucléaire (Forestier, 2011).

Il est possible que les mécanismes de réparation de l'ADN pour lutter contre l'ADN oxydé sont déficients dans le cerveau MA. Un double niveau de rupture de l'ADN dans le cortex cérébral des patients MA a été observé.

L'ADN mitochondrial et nucléaire dans le lobe temporal des cerveaux MA a montré une fragmentation élevée de l'ADN endommagé, suggérant que les mécanismes de réparation de l'ADN sont déficients dans le cerveau MA. De plus, l'activité enzymatique de la 8-oxoguanine glycosylase, enzyme responsable de l'élimination de la base guanine oxydée, est significativement

diminuée dans la fraction nucléaire du Gyri parahippocampique, du gyrus temporal supérieur et moyen et du lobule pariétal inférieur dans le cerveau de MA.

L'augmentation des dommages à l'ADN semble être l'un des événements les plus précoces dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer et pourraient à plus long terme entraîner la mort neuronale par apoptose (Forestier, 2011).

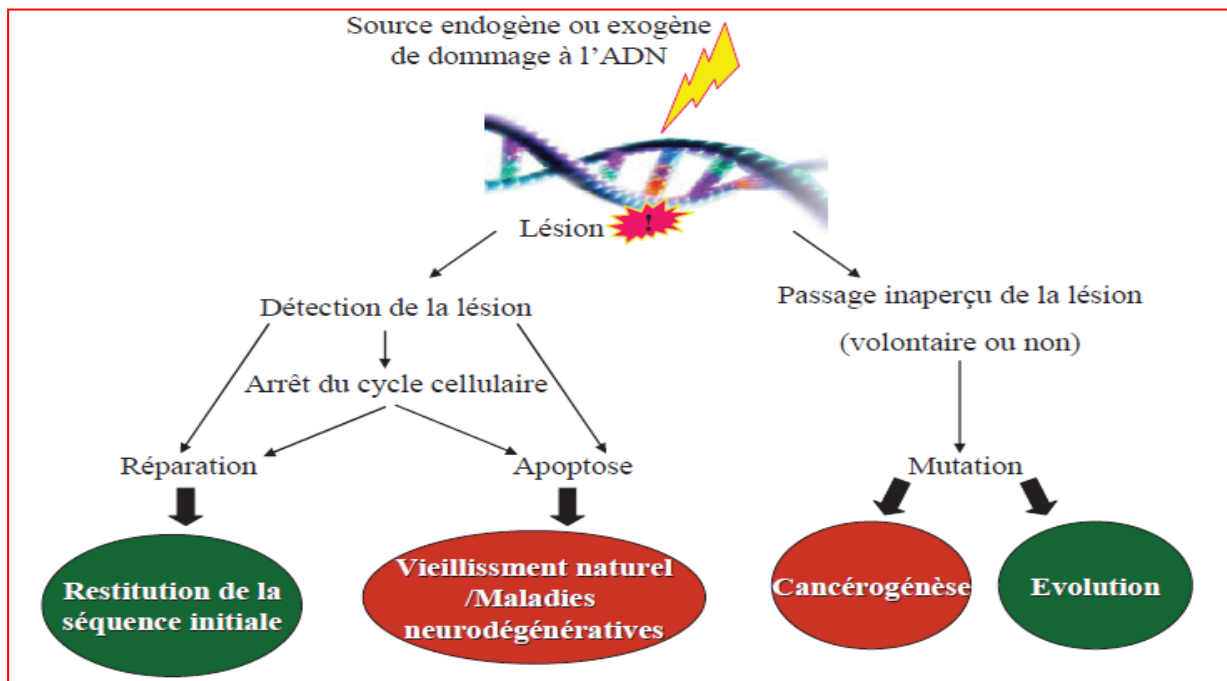


Figure 20 : Réponse(s) cellulaire(s) face aux dommages à l'ADN (Forestier, 2011).

2.4. Dysfonctions de la mitochondrie

Les mitochondries ne constituent pas seulement la source majeure des ROS impliqués dans le vieillissement, elles sont aussi leur première cible (Fontaine, 2007). La lésion ou le dysfonctionnement mitochondrial dans les neurones est l'une des causes importantes et primaires de la physiopathologie de la MA (Islam et al., 2017).

Les ROS peuvent avoir une action directe sur l'activité mitochondriale. Ainsi, l' $O_2^{\cdot-}$ peut réagir avec l'oxyde d'azote (NO), et produire le peroxy-nitrite (ONOO $^-$) qui peut inhiber la chaîne respiratoire endommager différents composants mitochondriaux (complexe de la chaîne respiratoire, membrane, ADN...) (Moreira et al., 2010).

L'ADN mitochondrial est à proximité directe de la source de production, du fait qu'il est fixé à la membrane interne. L'ADN mt est fragile car il est dépourvu d'histones et ne semble pas avoir de systèmes de réparation aussi efficaces que celui de l'ADN nucléaire.

Les sous-unités des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale sont codées en partie par l'ADNn et par l'ADNmt. Ainsi 13 sous-unités protéiques qui constituent la chaîne de transport d'électrons (ETC) sont codées par l'ADN mt (7 sous-unités du complexe 1, une du complexe 3, 3 du complexe 4, et 2 pour l'ATP synthase). Une altération de l'ADN mt pourrait donc altérer le fonctionnement de la chaîne respiratoire et déclencher un cercle vicieux augmentant la production de ROS et les dégâts oxydatifs mitochondriaux.

De même, une oxydation accrue des phospholipides membranaires mitochondriale pourrait modifier le fonctionnement mitochondrial (Servais, 2004).

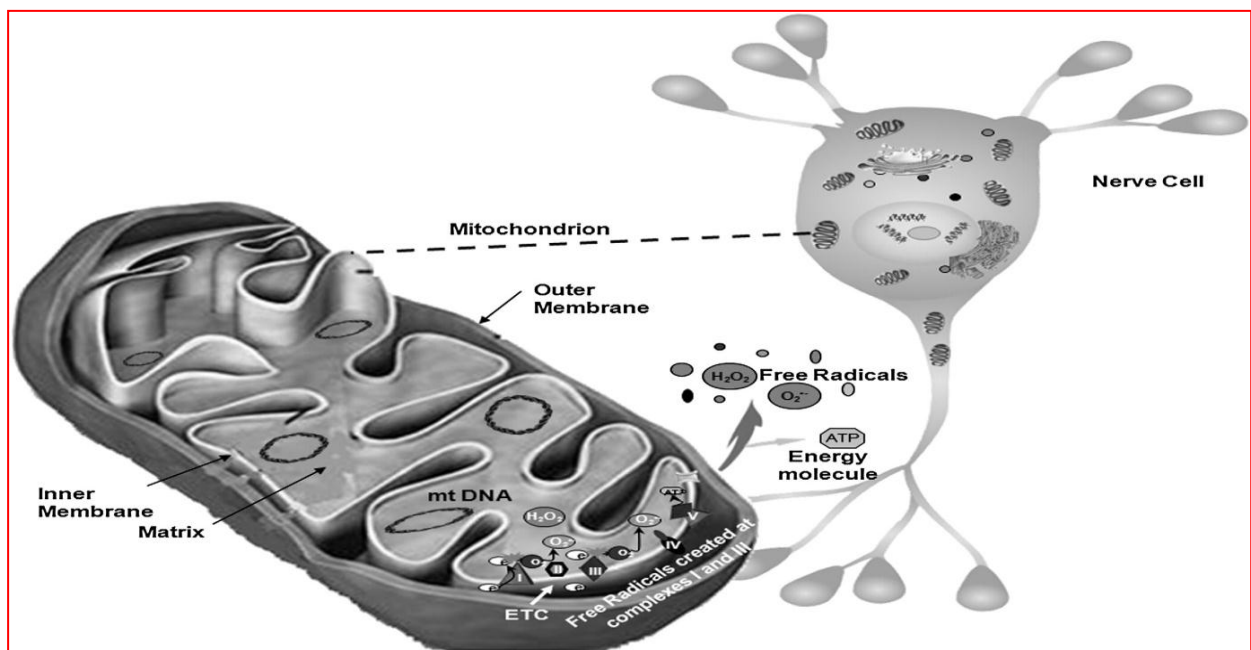


Figure 21 : Le double rôle des mitochondries.

ETC, chaîne de transport d'électrons; **H₂O₂**, peroxyde d'hydrogène; **ADN mt**, ADN mitochondrial; **O₂⁻**, radical anion superoxyde; **e⁻**, les électrons; **O₂**, oxygène moléculaire (Moreira et al., 2010).

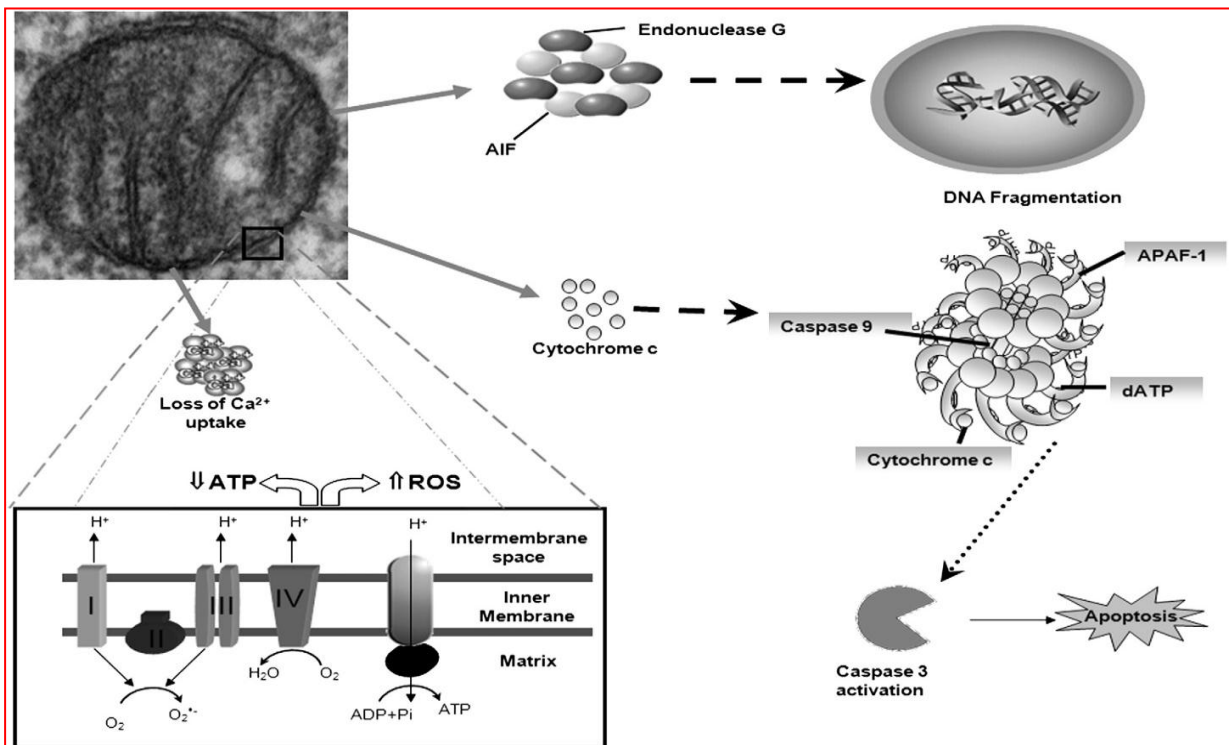


Figure 22 : Dysfonction mitochondriale dans la maladie d'Alzheimer.

AIF : facteur induisant l'apoptose; **APAF-1** : facteur 1 d'activation de la protéase;
dATP : 2'-désoxyadénosine 5'-triphosphate; **ROS** : espèces réactives de l'oxygène; **ADP**, adénosine diphosphate; **H⁺** : protons; **H₂O** : eau; **Pi** : phosphate inorganique; **O₂** : oxygène moléculaire; **O₂⁻** : Radical anion superoxyde (Moreira et al., 2010).

L'accumulation d'Aβ peut se produire en raison d'un dysfonctionnement mitochondrial. L'Amyloïde bêta (Aβ) altère l'intégrité de la membrane cytoplasmique et provoque des dysfonctionnements mitochondriaux (figure23). Aβ inhibe l'activité du système de phosphorylation oxydative (OXPHOS), ce qui peut entraîner une diminution de la production d'ATP et une augmentation de la formation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) qui provoque la diminution du potentiel de la membrane mitochondriale (Ψ_m) suivie par l'ouverture des pores de transition de la perméabilité mitochondriale (MPTP) et La libération du cytochrome c (cyt c) et d'autres facteurs pro-apoptotiques de l'espace intermembranaire des mitochondries induit la formation d'apoptosomes et déclenche par conséquent l'activation des caspases et l'apoptose, Le facteur inducteur de l'apoptose

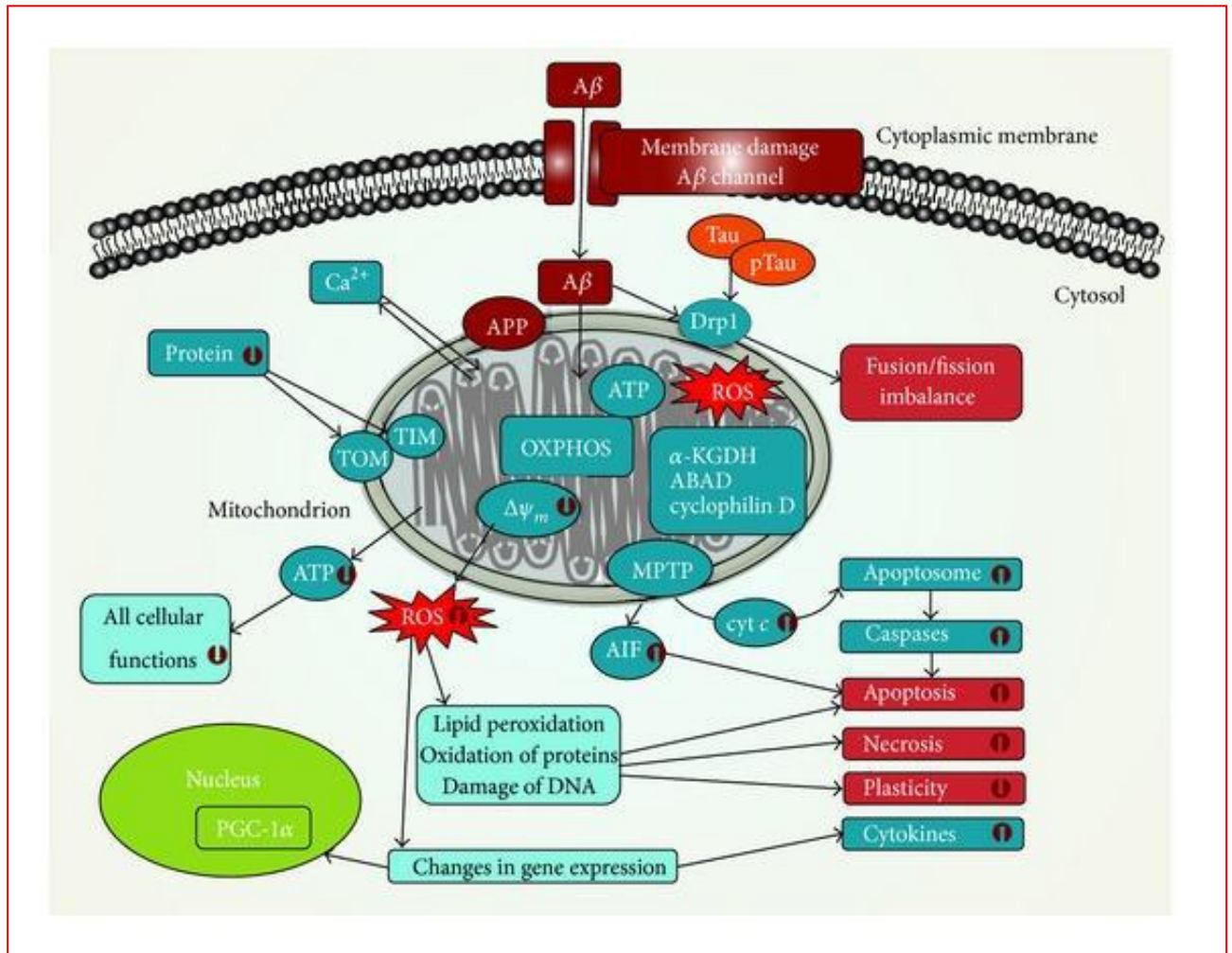


Figure 23 : Dysfonctionnements mitochondriaux dans la maladie d'Alzheimer (Nikolaos et al., 2015).

(AIF) est un facteur pro-apoptotique libéré par les mitochondries. Les AIF désengagés sont transportés dans le noyau et déclenchent l'apoptose indépendante des caspases.

À la fois La protéine tau phosphorylée (pTau) et l'Aβ provoquent une nitrosylation accrue de la protéine-1 associée à la dynamine (Drp1) (figure23), entraînant une altération de la dynamique mitochondriale, une augmentation de la fission mitochondriale et une neurodégénérescence (Nikolaos, 2015).

2.5. Dysfonctionnement synaptiques et ROS

Le β-amyloïde active plusieurs kinases liées au stress qui provoquent un stress oxydatif. La phosphorylation et activation de ERK1 / 2 et de MEK1 / 2 via MAPK conduit à l'apoptose.

Par conséquent, une hyperphosphorylation anormale de la protéine tau entraîne un dysfonctionnement de la synapse. L'Aβ entraîne également un dysfonctionnement mitochondrial en affectant la protéine prosurvivable Bcl-2. La voie de la caspase à médiation mitochondriale est déclenchée par la famille des protéines Bcl-2, puis par la libération du cytochrome c, et enfin par l'apoptose. Cela conduit finalement à un dysfonctionnement des synapses (Kamat et al., 2016).

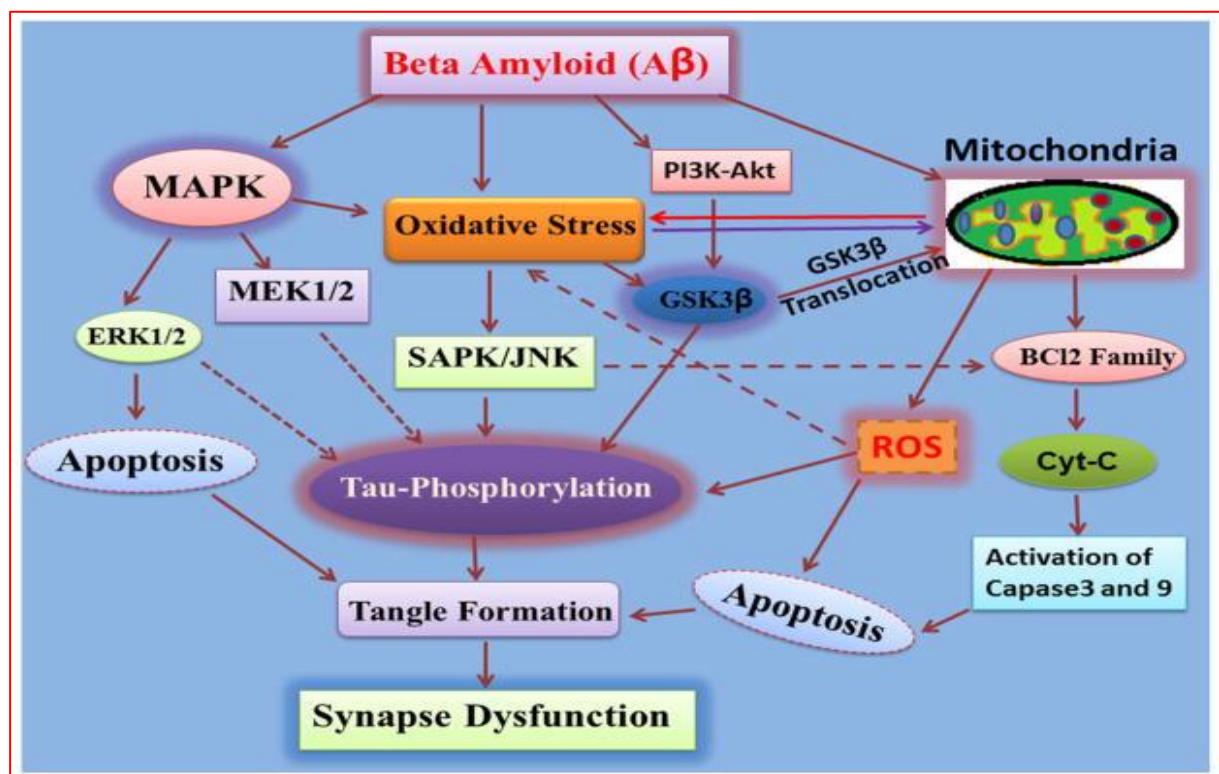


Figure 24 : Dysfonctionnement de la synapse: conséquence de MAPK et de l'hyperphosphorylation tau mitochondriale induite par le stress oxydatif (Kamat et al., 2016).

Le dépôt de plaques amyloïdes (Aβ) affecte le NMDAR et provoque des dommages dendritiques dus au stress oxydatif mitochondrial résultant de l'excitotoxicité (figure 25).

L'Aβ déclenche également l'influx de Ca^{2+} à médiation par le NMDA qui entraîne une toxicité de la colonne dendritique médiée par une hyperphosphorylation de Tau. L'influx de Ca^{2+} peut

également conduire à un stress oxydatif mitochondrial avec l'apoptose médiée par et la libération du cytochrome c, l'activation de la caspase-9 et ensuite de la caspase-3 et l'hyperphosphorylation de tau. Le stress oxydatif à médiation mitochondriale influe sur la fonction tau, entraînant l'hyperphosphorylation de la protéine tau qui régit le dysfonctionnement synaptique majeur en formant des enchevêtrements et conduit finalement à une perte synaptique provoquant des lésions neuronales (Kamat et al., 2016).

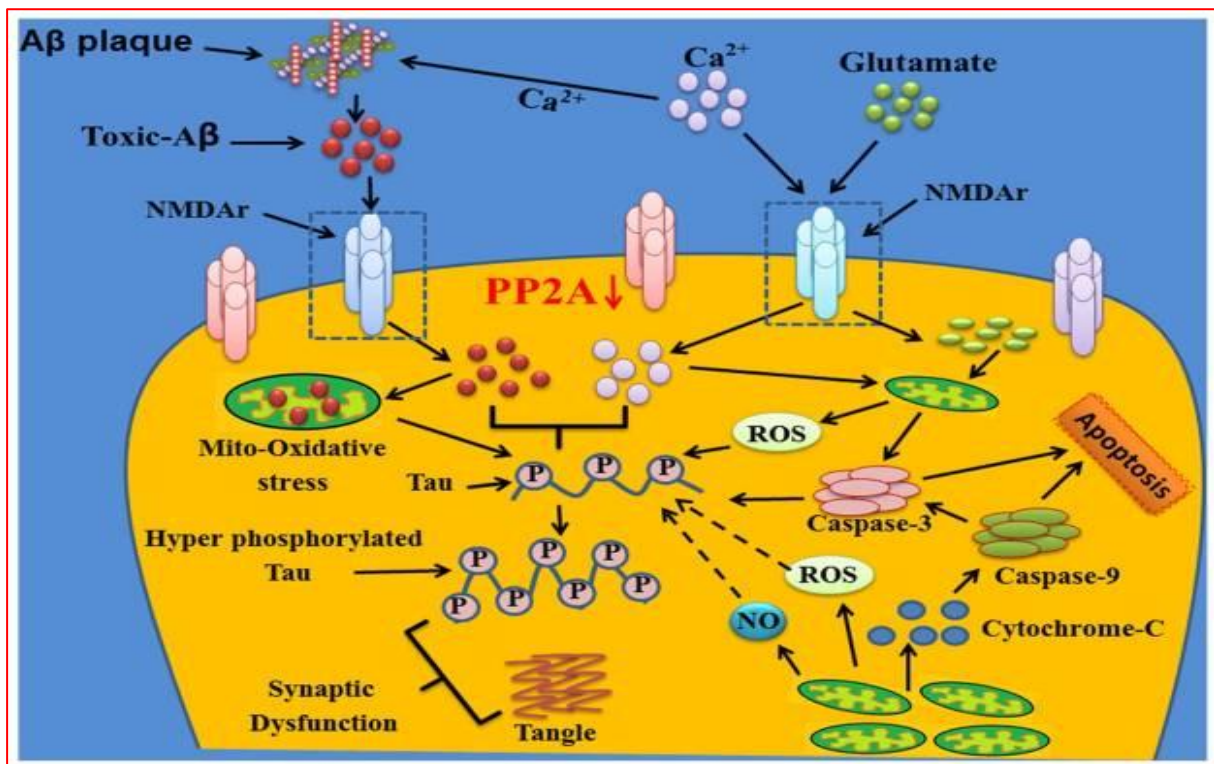


Figure 25 : Perte synaptique médiée par l'amyloïde bêta (Kamat et al., 2016).

2.6. Le rôle des métaux avec le stress oxydant

L'exposition à des ions métalliques, y compris l' Al^{3+} , le fer Fe^{2+} , cuivre Cu^{2+} , zinc Zn^{2+} et le mercure (Hg^{2+}) est une autre cause majeure de progression de la maladie d'Alzheimer, car ces ions jouent un rôle essentiel dans l'augmentation de la concentration des radicaux libres.

Les chercheurs ont supposé que le métabolisme du fer est impliqué dans la pathogenèse de la MA parce que la concentration de ces ions métalliques augmente dans les plaques séniles du cerveau des patients MA.

Le fer, libre sous forme de métal de transition, pourrait catalyser la formation de radicaux libres au cours de la réaction **de Fenton** et du cycle **d'Haber-Weiss**. Ce risque peut survenir en cas de surcharge en fer (Roussel et Ferry, 2002), qui participe à la formation de radicaux $\text{OH}\cdot$ est en quantité élevée au niveau des plaques séniles et des agrégats neurofibrillaires (Desport et Couratier, 2002).

Les métaux peuvent interagir avec $\text{A}\beta$ pour induire un stress oxydatif. En se liant au cuivre ou au fer, $\text{A}\beta$ se lie à Cu^{2+} avec une affinité élevée, formant un complexe de type cuproenzyme. Pendant ce processus, l'électron est transféré de $\text{A}\beta$ à Cu^{2+} , convertissant Cu^{2+} en Cu^+ et formant le radical $\text{A}\beta$ ($\text{A}\beta + \cdot$). En outre, le Cu^+ peut donner deux électrons à l'oxygène, générant le H_2O_2 , et produisant des radicaux hydroxyles (réaction de type Fenton). De manière similaire à l'interaction cuivre- $\text{A}\beta$, la liaison du fer à $\text{A}\beta$ entraîne une réduction de Fe^{3+} en Fe^{2+} et la génération de H_2O_2 (Chen et Zhong, 2014).

L' Al^{3+} a été observée dans le cerveau de patients atteints de la MA. En outre, la liaison de Zn^{2+} à l'APP conduit à la formation de la MA en modifiant l'activité de l'APP et en provoquant la production de ROS.

2.7. Rôle de l'inflammation

La neurodégénérescence du tissu cérébral dans la maladie d'Alzheimer est accompagnée de phénomènes inflammatoires. Les marques de cette inflammation sont significativement plus élevées dans le cerveau des malades d'Alzheimer que chez les personnes saines.

La formation des plaques amyloïdes et les modifications oxydantes sur A β entraînent l'activation microgliale et l'apparition d'astrocytes en réponse à ces éléments "étrangers" non reconnus. Les cellules microgliales et astrocytes sont alors à l'origine de la libération de médiateurs inflammatoires (cytokines, chémokines, facteur de croissance TGF, facteur de transcription NF κ B,...) et d'une production supplémentaire de peroxyde d'hydrogène et de peroxyde nitrite qui peuvent induire l'apoptose ou faciliter les réactions de stress oxydant (Guilloreau, 2006).

Les ROS endommagent et augmentent la rigidité de toutes les membranes cellulaires, conduisant à des modifications dans les protéines et les lipides, ainsi que les récepteurs de la membrane cellulaire, qui altèrent leur fonction, la signalisation intracellulaire et le regroupement avec d'autres récepteurs membranaires. Par exemple, de nombreux processus pro-inflammatoires, y compris l'IL-18, activent le facteur de transcription (NF- κ B, facteur de croissance nucléaire des cellules B activées) conduisant à l'induction de l'enzyme de clivage des protéines précurseurs de l'amyloïde. 1 (figure 26) (BACE-1) qui est un initiateur important du traitement amyloïdogénique de la protéine précurseur amyloïde (APP). Par conséquent, des niveaux accrus d'IL-18 peuvent favoriser la génération A β dans les neurones.

L'IL-18 peut modérément augmenter le tau d'hyper phosphorylation ainsi que moduler les niveaux de protéines de la famille lymphome B, anti-apoptotiques extra-large (Bcl-xL) et lymphome B-cellule 2 (Bcl-2). Bcl-xL est une molécule transmembranaire protectrice qui peut être présente dans les mitochondries, où elle protège contre la neurotoxicité A β (Johanna et al., 2017).

La microglie et les astrocytes activés par de multiples facteurs produisent de l'IL-18 dans le cerveau. L'IL-18 peut également pénétrer dans le cerveau par l'intermédiaire d'une BBB qui fuit, entraînée par une inflammation systémique et des ROS. L'IL-18 peut augmenter les niveaux de protéines d'APP, BACE-1 et A β , ainsi que GSK-3 β et Cdk5, qui sont impliqués dans l'hyper phosphorylation de tau. L'IL-18 augmente également la vacuolisation des neurones. En outre, l'IL-18 semble également augmenter la production de ROS dans les cellules. Les ROS à son tour

peuvent activer la caspase-1 et le système inflammasome qui peut conduire à une production supplémentaire d'IL-18 et l'apoptose neuronale (Johanna et al., 2017).

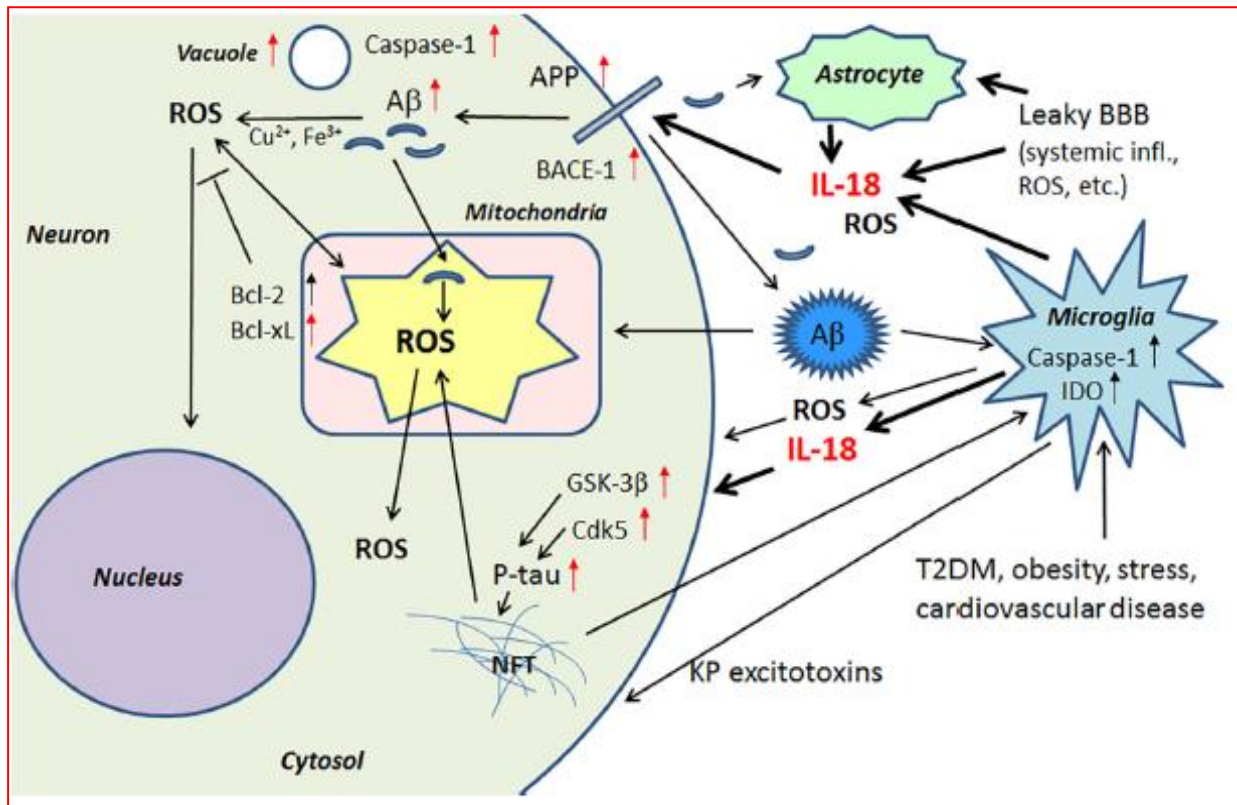


Figure 26 : Rôle de IL-18 dans la génération Aβ et l'hyper phosphorylation de tau (Johanna et al., 2017).

Chapitre 3

Le rôle protecteur des antioxydants contre le stress oxydatif et la maladie d'Alzheimer

1. Le système antioxydant :

Les antioxydants sont des molécules capables d'interagir sans danger avec les radicaux libres et de mettre fin à la réaction en chaîne avant que les molécules vitales ne soient endommagées. Il retarde ou empêche considérablement l'oxydation des substrats (Gutteridge, 1999 ; Peli et Lyly, 2003).

Les (Jacquier, 2009) piègent les radicaux libres en inhibant les réactions à l'intérieur des cellules provoquées par les molécules de dioxygène et de peroxyde, aussi appelées espèces oxygénées radicalaires (EOR) et espèces azotées radicalaires (Benbrook, 2005). Pour se protéger des effets délétères des EOA, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défenses antioxydants.

Comme le montre la figure 27, l'organisme dispose d'un vaste réseau d'antioxydants ou de défense, une multitude d'antioxydants sont synthétisés par l'organisme ou le plus souvent apportés par notre alimentation. D'autre part, des systèmes enzymatiques extrêmement complexes assurent la réparation des éventuels dommages oxydatifs au niveau des protéines ou de l'ADN. S'y ajoutent quelques oligoéléments (sélénium, cuivre et zinc) qui sont les cofacteurs de divers enzymes à activité antioxydante (Defraigene et Pincemail, 2005). Les antioxydants sont largement présents dans nos aliments, soit sous forme naturelle, soit sous forme d'additifs utilisés dans l'industrie agroalimentaire (Tanguy, 2009). En effet, des antioxydants comme la vitamine C ou E se transforment eux-mêmes en radicaux libres lors de la neutralisation de certains dérivés toxiques de l'oxygène (Deraigne et Pincemail, 2005).

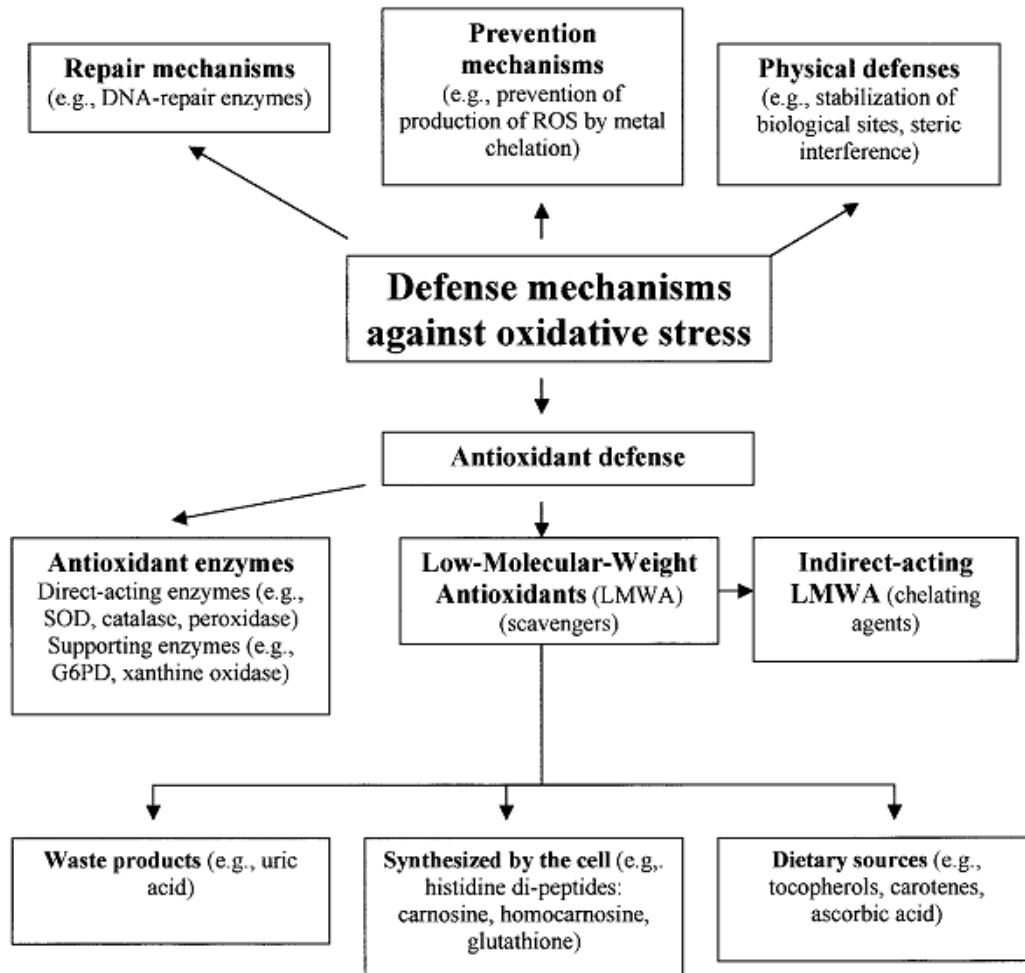


Figure 27 : Principaux antioxydants cellulaire (Kohen et Nyska, 2002).

1.1. Classification des antioxydants :

Les antioxydants peuvent être classés en deux catégories :

- ✓ les enzymes antioxydants directement synthétisées par l'organisme.
- ✓ les nutriments antioxydants dont les apports sont nécessaires par l'alimentation.

Cette dernière classe d'antioxydants nous intéresse particulièrement puisque nous verrons s'il est possible de renforcer les défenses de l'organisme en augmentant les apports exogènes de ces différentes molécules.

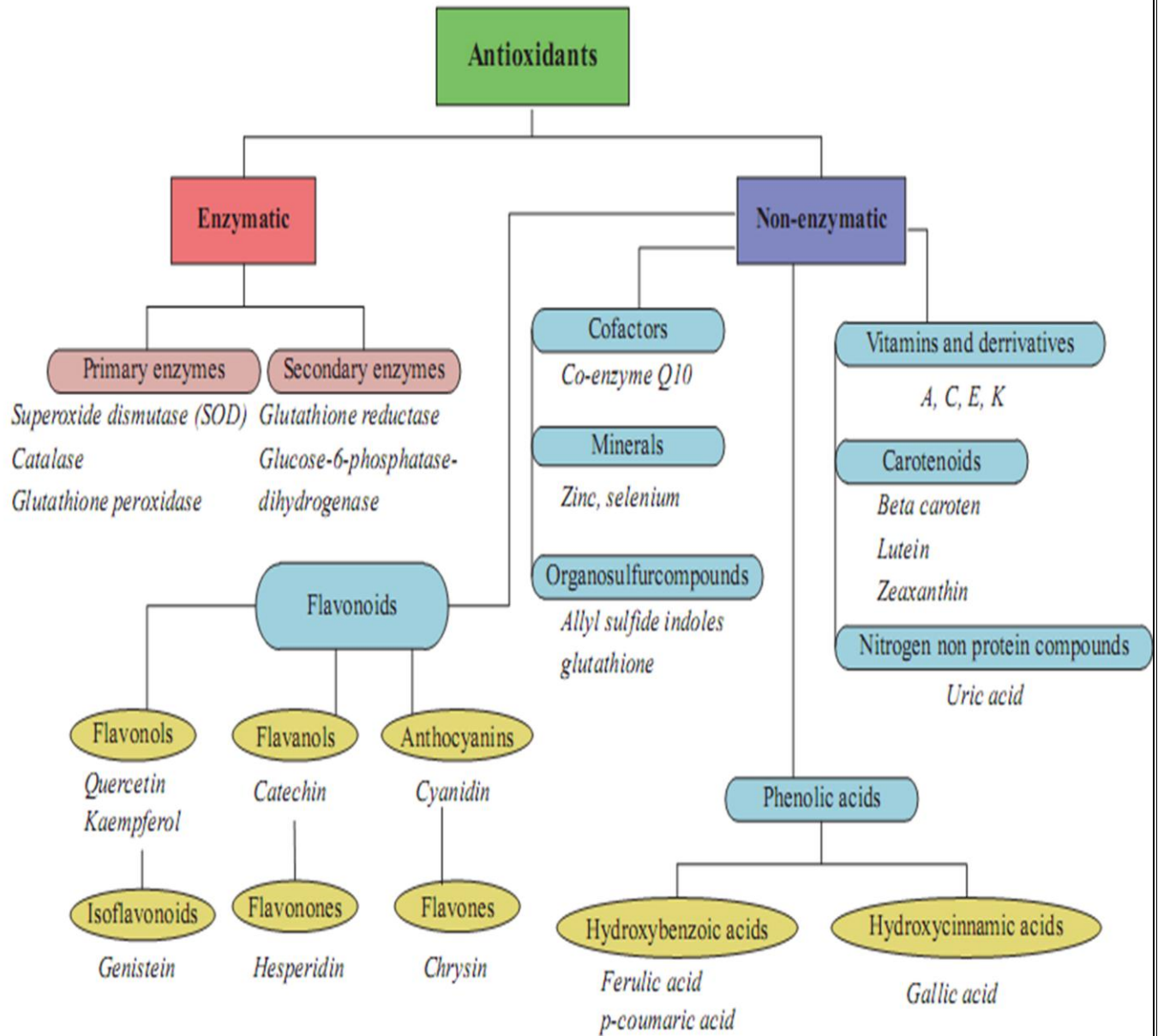


Figure 28 : Classification des antioxydants (Smetanska, 2018).

1.1.1. Les antioxydants enzymatiques :

Les antioxydants enzymatiques (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase et glutathion réductase) sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les ROS.

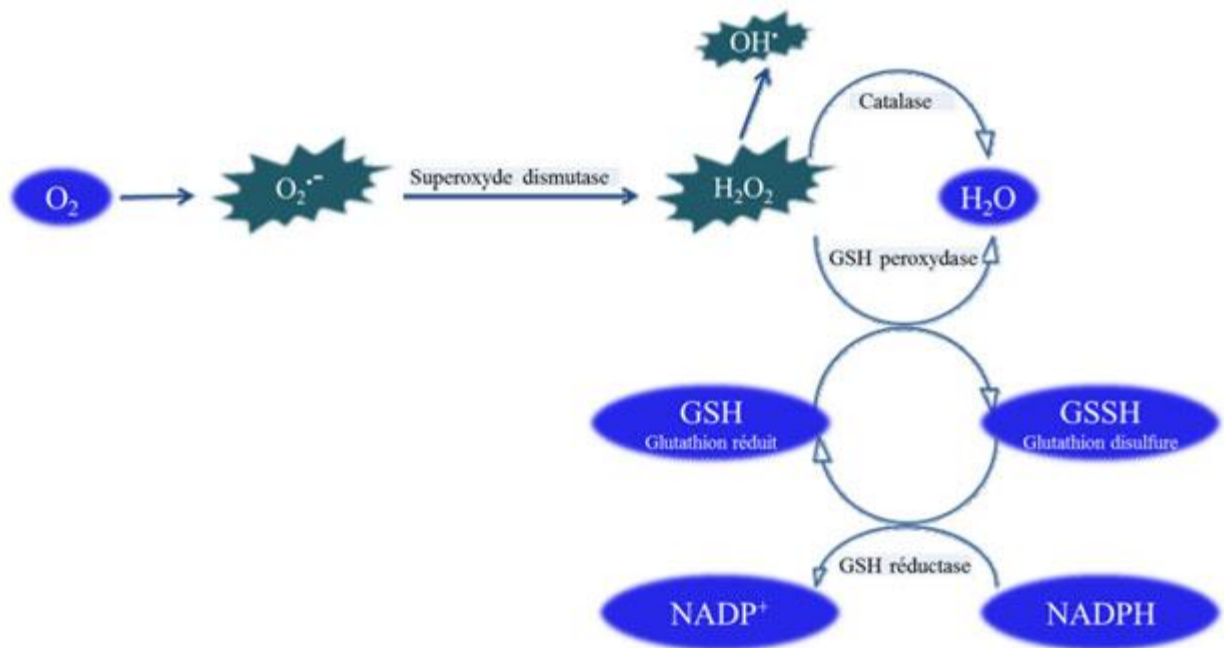
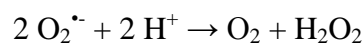


Figure 29: Schéma des défenses antioxydants enzymatiques.

✓ Les superoxydes dismutase (SOD) :

Ces métalloprotéines, qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydatif, assurent l'élimination de l'anion superoxyde $O_2^{\bullet -}$ par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène (Haleng et al., 2007 ; Moumen et al., 1997).



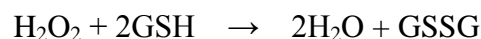
Le H_2O_2 reste cependant une espèce potentiellement dangereuse et une seconde enzyme, la catalase, relaie l'action de la SOD.

Chez l'homme, on décrit 3 isoenzymes : la Cu/Zn-SOD₁ cytosolique, la Mn-SOD₂ mitochondriale et la Cu/Zn-SOD₃, qui diffèrent par la localisation chromosomique du gène, leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire. La SOD₃ est sécrétée par les cellules musculaires lisses et constitue le système antioxydant majeur de la paroi artérielle : son expression et sa sécrétion sont augmentées par les facteurs vasoactifs (histamine, endothéline 1, angiotensine II) et diminuées par l'homocystéine (Haleng, 2007).

En absence de SOD, la concentration en 1O_2 et ONOO^- augmente (à cause de la présence excessive de $\text{O}_2^{\bullet-}$) tandis que celle d'autres antioxydants exogènes diminue car impliqués à sa place dans l'arsenal de défense (Sayre et Feaster, 2008).

✓ La glutathion peroxydase :

La glutathion peroxydase (GPx) est une sélénoprotéine ayant fonction d'enzyme, formée de quatre sous-unités contenant chacune un atome de sélénium incorporé dans une molécule de sélélocystéine (dans laquelle le soufre du groupement thiol de la cystéine est remplacé par le sélénium). La glutathion peroxydase est présente dans les liquides extracellulaires et dans les cellules au niveau du cytosol et des mitochondries.



Les GPx sont impliquées dans la défense de l'organisme contre les espèces réactives de l'oxygène. Elles constituent la voie majeure de dégradation des hydroperoxydes (peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , hydroperoxydes organiques ROOH) dans la plupart des cellules et des compartiments subcellulaires. Elles inhibent donc la production de radicaux libres très oxydants tels que le radical hydroxyle $\text{OH}\cdot$ Dérivé de H_2O_2 et les radicaux alkoxyde $\text{RO}\cdot$ Dérivés des hydroperoxydes organiques. (Richard, 1997).

Les GPx assurent en synergie avec d'autres molécules de nature enzymatique (superoxyde dismutases, catalase) ou non (vitamines E, C, caroténoïdes, groupements SH),

l'équilibre intra- et extracellulaire de la balance oxydants-anti-oxydants comme le montre la figure 30

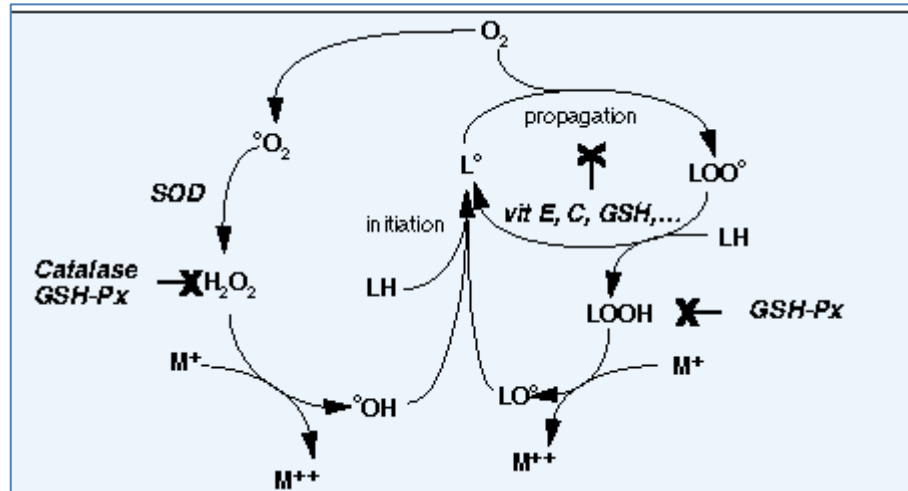


Figure 30 : Principales étapes des réactions radicalaires et place des systèmes anti-oxydants (Richard et al., 1997).

Les glutathion peroxydases, en complétant l'action des SOD, dérivent le flux de radicaux superoxydes vers la formation de molécules d'eau, ce qui explique la synergie de protection observée avec les SOD. Les GSH-Px agissent en synergie avec d'autres anti-oxydants endogènes tel le tocophérol (Richard et al., 1997).

✓ La glutathion réductase :

La glutathion réductase (GR) est une enzyme qui catalyse la régénération du glutathion réduit (GSH) par le cofacteur NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate).



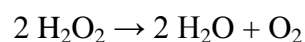
Cette enzyme est pleinement intégrée dans le cycle d'élimination de H₂O₂ utilisant les couples redox GSSH/GSH, NADP⁺/NADPH et la GPx.



Le GSH constitue l'antioxydant principal de l'organisme d'autant qu'il est aussi le cofacteur de toute une série d'enzymes antioxydantes (glutathion peroxydases, glutathion réductase, thiorédoxines et peroxyrédoxines (Defrine et Pincemail, 2008).

✓ La catalase :

La catalase est l'une des principales enzymes présentant des propriétés antioxydantes chez l'homme et les animaux. L'enzyme se trouve en plus grande quantité dans les érythrocytes, le foie et les reins. La fonction de l'enzyme est d'empêcher l'accumulation de peroxyde d'hydrogène formé lors de la dismutation de l'anion superoxyde (Korotkova et al., 2008) selon la réaction :



1.1.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques :

C'est une grande catégorie de molécules qui joue un rôle crucial dans le processus de lutte contre les espèces hautement réactives. Cette classe comprend diverses substances hydrophiles et hydrophobes de poids moléculaire faible ou élevé, à savoir:

- les polyphénols,
- les tocophérols, la vitamine E ,
- les caroténoïdes ,
- Acide ascorbique (vitamine C),
- Glutathion,
- Certains acides aminés (tels que la cystéine, la méthionine ou la tyrosine),
- l'acide urique.

Les principaux modes d'action de cette classe d'antioxydants sont de réagir avec les radicaux libres pour former des radicaux moins réactifs, incapables de réagir avec les biomolécules, ou de réparer chimiquement une cible endommagée. En conséquence, cette classe de composés est souvent appelée "piégeur" des radicaux libres.

A/ Antioxydants liposolubles :

Notre régime alimentaire joue un grand rôle dans la lutte contre le stress oxydatif. Les principaux antioxydants fournis par l'alimentation.

✓ La Vitamine E :

Le terme vitamine E correspond à 2 grands groupes de molécules : les tocophérols et les tocotriénols, comprenant chacun 32 stéréoisomères. La biosynthèse de la vitamine E s'effectue dans les plantes, les algues et les champignons mais pas chez les animaux. L' α tocophérol est la forme la plus représentative de la vitamine E, elle présente l'activité biologique la plus élevée.

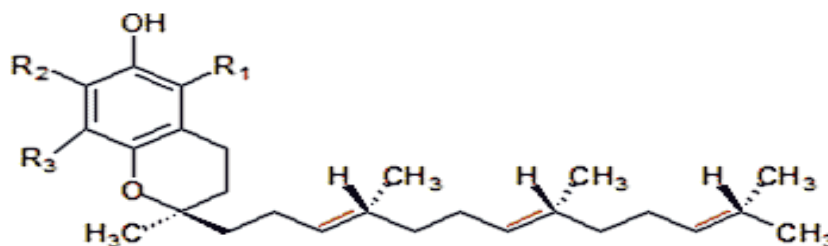
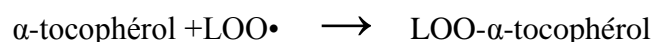
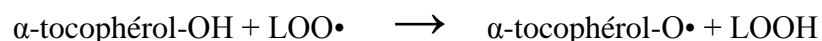


Figure 31: Structure chimique de la Vitamine E. Les doubles liaisons indiquées en rouge ne sont pas présentes dans les tocophérols (Mirvish, 1986).

La vitamine empêche l'oxydation des acides gras en s'oxydant à leur place. Il intervient surtout au stade de l'initiation, en cédant un de ses atomes d'hydrogène au radical peroxyde qui se stabilise et devient non réactif. Cela permet ainsi d'arrêter les réactions en chaîne.

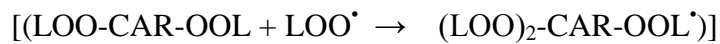


La vitamine E assure la protection des membranes cellulaires et prévient le durcissement des cellules. Elle aide également maintenir la santé du système immunitaire en protégeant la vie des globules rouges dans la circulation sanguine (Mirvish, 1986).

✓ Les caroténoïdes et la vitamine A :

Les caroténoïdes sont notamment connus pour être des pigments rouges et oranges de nombreux fruits et légumes. Parmi les 600 caroténoïdes identifiés, 50 d'entre eux sont reconnus pour être des précurseurs de la vitamine A, le plus connu étant le β -carotène.

La vitamine A et les caroténoïdes réagissent avec l'oxygène singulet $1O_2$ et sont d'excellents piégeurs de radicaux peroxyles $RO_2\cdot$ et alkyles $R\cdot$ issus de l'oxydation des lipides (Kohlmeier et al., 1997).



Toutes ces propriétés confèrent aux caroténoïdes un rôle prépondérant dans la protection cardiovasculaire (Levy et al., 1995) et dans la prévention de l'apparition de cellules cancéreuses (Michel et al., 2001).

Des études ont montré que le β -carotène agit en complément de la vitamine E pour protéger les membranes cellulaires (Léger, 2006).

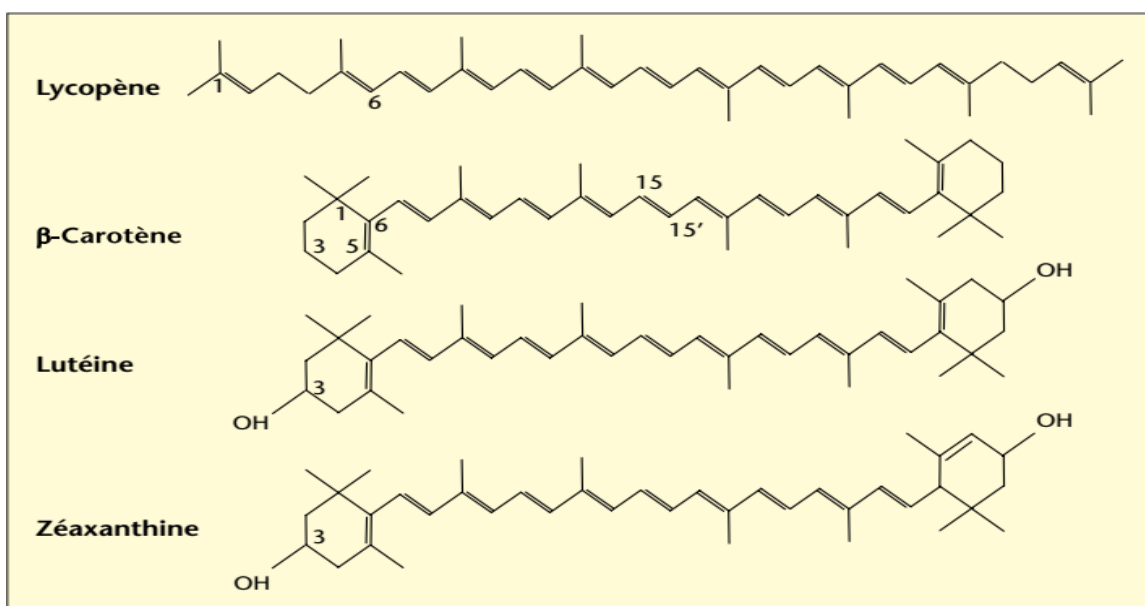


Figure 32: Structure chimique des caroténoïdes (Léger, 2006).

Le β -carotène se retrouve dans l'abricot, le melon, la carotte, les légumes verts (épinards, laitue...) : l'apport journalier recommandé est de 1 à 5 mg (Haleng, 2005).

✓ **Le coenzyme Q10 :**

Le coenzyme Q10, appelé ubiquinone en raison de son ubiquité dans les cellules, est un dérivé benzoquinolique avec une longue chaîne latérale isoprénique. Cette chaîne latérale confère à la molécule un caractère lipophile qui lui permet de s'insérer dans les membranes et les lipoprotéines. Il joue un rôle essentiel dans la chaîne mitochondriale de transport d'électrons et est un puissant inhibiteur de peroxydation lipidique, en synergie avec la vitamine E. S'il n'existe pas d'apport journalier recommandé pour cet antioxydant, il semble toutefois qu'il soit nécessaire d'en ingérer au moins 30 mg par jour (Haleng, 2005).

✓ **Les polyphénols :**

Ce sont des substances naturellement présentes dans les fruits, les légumes, les graines, les fleurs et aussi les herbes où ils contribuent à la couleur et aux propriétés sensorielles telles que l'amertume et l'astringence. Plusieurs études ont souligné que beaucoup d'entre eux montrent des activités biologiques liées à leurs propriétés antioxydantes. Grâce à la mobilité de l'hydrogène phénolique les composés phénoliques sont capables de piéger les radicaux libres oxygènes en particulier les radicaux peroxydes ($\text{ROO}\cdot$), alkoxyles ($\text{RO}\cdot$), superoxydes ($\text{O}_2^{\cdot-}$) et les hydroxyles ($\cdot\text{OH}$), générés en permanence par notre organisme ou formés en réponse à des agressions de notre environnement (cigarette, polluants, infections...) (Ojeil, 2010).

En effet, leur rôle d'antioxydants naturels permet à l'organisme de lutter contre les agressions de l'oxygène qui sont à l'origine d'un grand nombre de maladies, ce qui suscite de plus en plus d'intérêt pour la prévention et le traitement du cancer, des maladies inflammatoires (Aruoma, 1994), cardiovasculaires et neurodégénératives (Ojeil, 2010).

Les polyphénols peuvent agir selon divers mécanismes :

- Inhibition enzymatique.
- Chélation des ions métalliques.
- Piégeage des radicaux libres.

Les composés phénoliques possèdent une structure chimique idéale pour le piégeage des radicaux libres, parce qu'ils possèdent:

- Des groupes phénoliques hydroxyles qui sont susceptibles de donner un atome d'hydrogène ou un électron au radical libre.
- Un système aromatique stabilisé par la résonance (Dai et Mumper, 2010).

Ils peuvent être classés en différentes classes, selon le nombre d'anneaux phénoliques dans leur structure, les éléments structuraux qui lient ces anneaux entre eux, et les substituants liés aux anneaux. Plusieurs exemples avec leurs sources alimentaires sont donnés en Figure 33. Par conséquent, deux groupes principaux peuvent être identifiés: le groupe flavonoïdes et le groupe non flavonoïde.

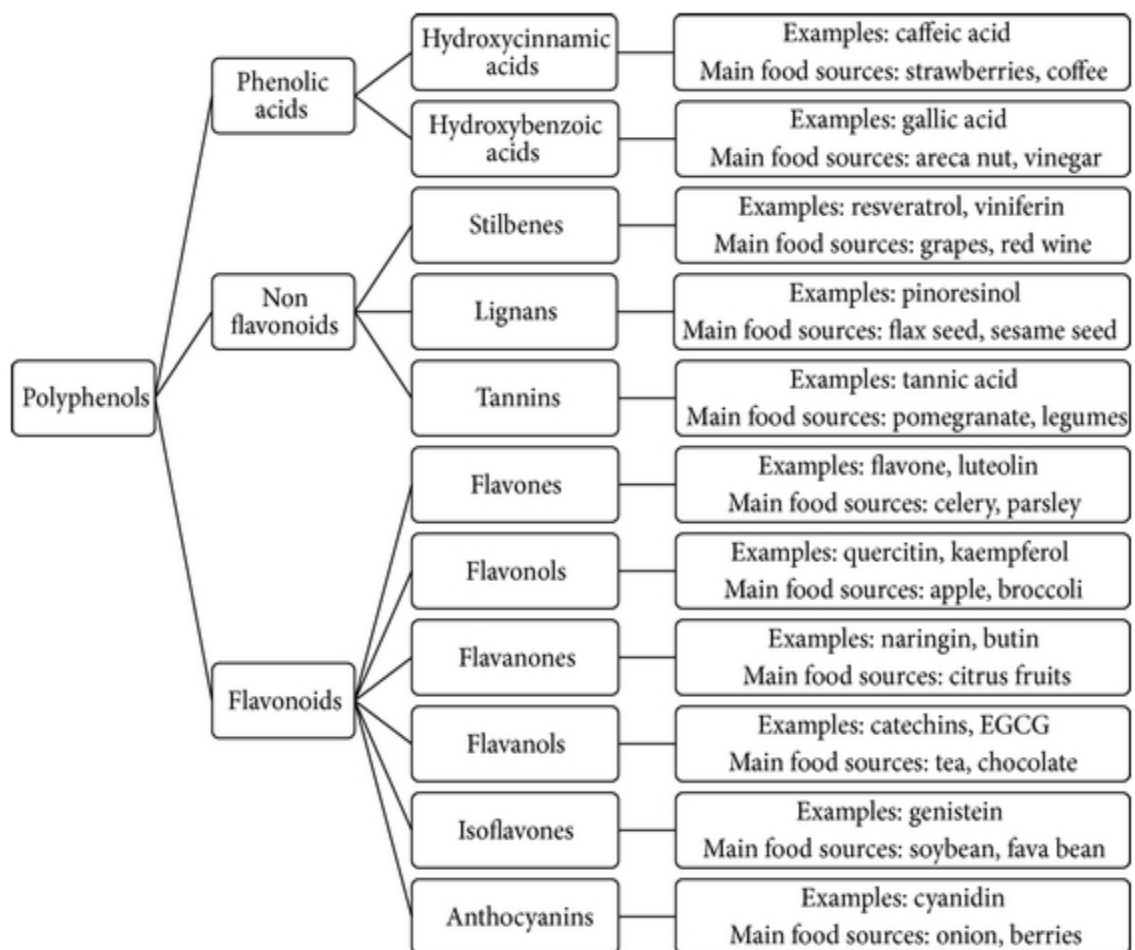


Figure 33: classification des polyphénols (Basheer et Kerem, 2015).

Les flavonoïdes (figure 34) représentent le groupe le plus important de substances naturelles polyphénoliques de notre alimentation et sont retrouvés ubiquitairement dans le règne végétal. Leur structure se compose de deux cycles aromatiques de carbone formant un noyau benzopyrane (cycles A et C) et d'un noyau benzène (cycle B). Basé sur le nombre, la position et la nature des substituants des deux cycles aromatiques et du degré d'oxydation et de substitution de la position 3 du cycle C, les flavonoïdes peuvent être divisés en six sous-groupes. Parmi eux, on retrouve :

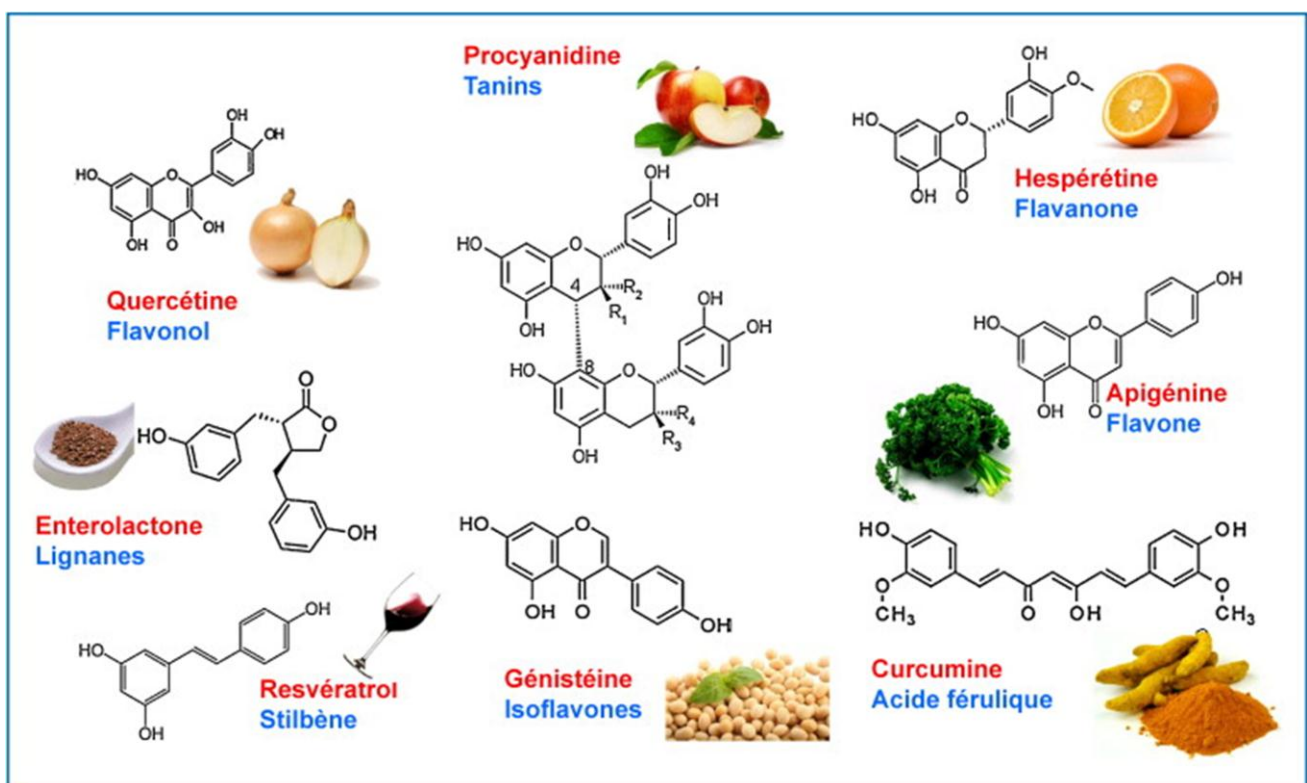


Figure 34 : Flavonoïdes à effets santé. Quercétine : anti-inflammatoire ; procyanidine : vasculo-protectrice ; hespérétine : neuroprotectrice et vasculo-protectrice ; entérolactone : vasculo-protecteur et protecteur osseux ; resvératrol : anticancéreux ; génistéine : anti-bouffées de chaleur et protectrice osseuse ; curcumine : anticancéreuse (Pelissero, 2014).

- les flavonols (par ex. kaempférol, quercétine), qui sont abondants dans les oignons, les poireaux et le brocoli;
- les flavones (par ex. apigénine, lutéoline), qui sont retrouvés dans le persil et le céleri;
- les isoflavones (par ex. daidzéine, génistéine), majoritaires dans les produits issus du soja ;

- les flavanones (par ex. hespéridine, naringénine), qui sont particulièrement abondants dans les agrumes et les tomates ;
- les flavanols (par ex. (+)-catéchine, (-)-épicatéchin, épigallocatechine, épigallocatechine gallate (EGCG), qui sont retrouvés dans le thé vert, le vin rouge, le chocolat et;
- les anthocyanes (par ex. pélagonidine, cyanidine, malvidine), dont les sources incluent le vin rouge et les baies.

Le groupe non flavonoïdes peut, quant à lui, être séparé en deux catégories différentes :

- les acides phénoliques (acides hydroxybenzoïques et acides hydroxycinnamiques) et;
- les stilbènes.

Les acides phénoliques les plus courants ne sont pas présents dans les plantes à l'état libre, mais produisent des esters avec le glucose, l'acide tartrique ou l'acide quinique . L'acide caféique est l'acide phénolique le plus abondant et existe principalement sous forme d'ester quinique (e.g. acide chlorogénique) que l'on retrouve principalement dans les myrtilles, les kiwis, les prunes, les pommes et le café. Le resvératrol est, quant à lui, le stilbène le plus répandu et se retrouve principalement dans le raisin, le vin et les arachides (Vauzour, 2014).

B/ Les antioxydants hydrosolubles :

✓ La vitamine C (l'acide ascorbique) :

L'acide ascorbique (AA) a pour formule brute $C_6H_8O_6$ et est notamment connu sous le nom de vitamine C. Sa nomenclature IUPAC est l'acide 3,4-dihydrophénylacétique. La forme lévogyre est sa forme naturelle est communément appelée vitamine C (Arrigoni et Tullio, 2002).

L'AA est un cofacteur enzymatique dans plusieurs réactions physiologiques d'hydroxylation. Il est également requis dans la synthèse du collagène et des globules rouges. Il joue aussi un rôle dans la croissance des cellules. Il participe au système immunitaire, notamment en contribuant à l'élimination de cellules cancéreuses (Mirvish, 1986) Ses propriétés antioxydantes lui permettent de contrer l'action néfaste des oxydants présents dans le corps humain.

L'homme est inapte à produire l'AA car le gène encodant la L-gulonolactone oxydase (enzyme catalysant la dernière étape de la biosynthèse de l'AA) ne fonctionne pas. On en trouve surtout dans les agrumes (citrons, ananas, pamplemousse, orange...), le lait, certains légumes frais et les jus de fruits conservés dans des briques. (Defraigene et Pincemail, 2008).

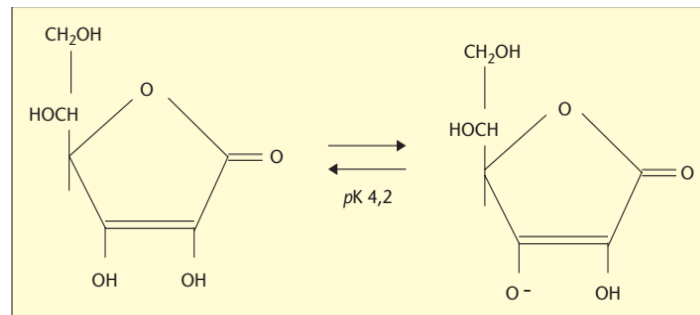


Figure 35 : Structure chimique de vitamine C (Léger, 2006).

✓ Le glutathion :

Le glutathion (g-glutamylcysteinylglycine, GSH) est un tripeptide hydrosoluble composé d'acides aminés de glutamate, de cystéine et de glycine. Présent dans toutes les cellules des mammifères, il est largement répandu dans les royaumes des animaux et des plantes, soulignant son importance fondamentalement biologique.

Le GSH est le principal antioxydant responsable de protéger les cellules des dommages causés par les espèces oxygénées radicalaires (ROS) tels que le peroxyde, le super oxyde anion et le radical hydroxyle.

Le GSH est responsable de la détoxification des xénobiotiques (ex. les composés de benzène acétaminophène) ainsi que les métabolites potentiellement toxiques produites de manière endogène, telles que les prostaglandines et les leukotriènes. La détoxification survient principalement dans le foie et les reins. Le GSH convertit ces substances en conjugués hydrosolubles inactifs qui peuvent facilement être excrétés (Albarracin et al., 2012).

✓ Les oligo-éléments :

Les oligo-éléments (zinc, sélénium, manganèse...) qui jouent un rôle de cofacteur métallique dans de nombreuses réactions enzymatiques. Ils réagissent également de façon directe avec les ROS. à fortes concentrations, les oligo-éléments ont un rôle pro-oxydant.

Le sélénium n'est pas un anti-oxydant en tant que tel, car il ne peut piéger les radicaux libres, mais il joue un rôle primordial comme cofacteur de la GPx. La dose journalière recommandée est de 50- 70 µg/jour. Les aliments riches en sélénium sont, notamment, les noix de Brésil, les brocolis, l'ail.

le cuivre est le cofacteur d'enzymes comme la SOD, la cytochrome C oxydase, la dopamine β-hydroxylase. Les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 2,5 mg. Il est présent dans le son, l'avoine, le seigle, le foie de veau

Le zinc joue un rôle de cofacteur essentiel de la SOD. Il protège également les groupements thiols des protéines et il peut inhiber les réactions de formation d'EOA induites par des métaux de transition comme le fer ou le cuivre. Les aliments les plus riches en zinc sont les viandes et les poissons, les céréales complètes et les légumes secs; les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 20 mg (Defraigne et Pincemail, 2008).

2. Les antioxydants naturels et leurs effets neuroprotecteurs dans la maladie d'Alzheimer

Les antioxydants naturels comme les polyphénols procurent des effets neuroprotecteurs grâce à diverses actions biologiques, telles que l'interaction avec les métaux de transition, l'inactivation des radicaux libres, la modulation de l'activité des différentes enzymes et les effets sur les voies de signalisation intracellulaires. Plusieurs études épidémiologiques suggèrent que les régimes riches en antioxydants jouent un rôle important dans la protection contre diverses pathologies. Les principales sources de ces molécules se trouvent dans les fruits et légumes et sont associées à des risques moindres de cancer, de maladies cardiaques, d'hypertension, de maladies neurodégénératives et d'accidents vasculaires cérébraux (Albarracin et al., 2012).

2.1. Antioxydants des Fruits

Les baies (myrtilles, mûres et fraises) contiennent de l'anthocyanine, un type de polyphénol ayant une capacité antioxydante associée à la restauration de la mémoire. L'anthocyanine augmente également les performances motrices et aide à améliorer le déficit cognitif, et s'accumule dans le néocortex et l'hippocampe du cerveau des rats âgés, ce qui peut faciliter l'amélioration de la fonction cognitive. En fait, l'extrait de myrtille inhibe ou réduit le stress oxydatif induit par l'A β ou par d'autres voies (figure 3) (Islam et al., 2017).

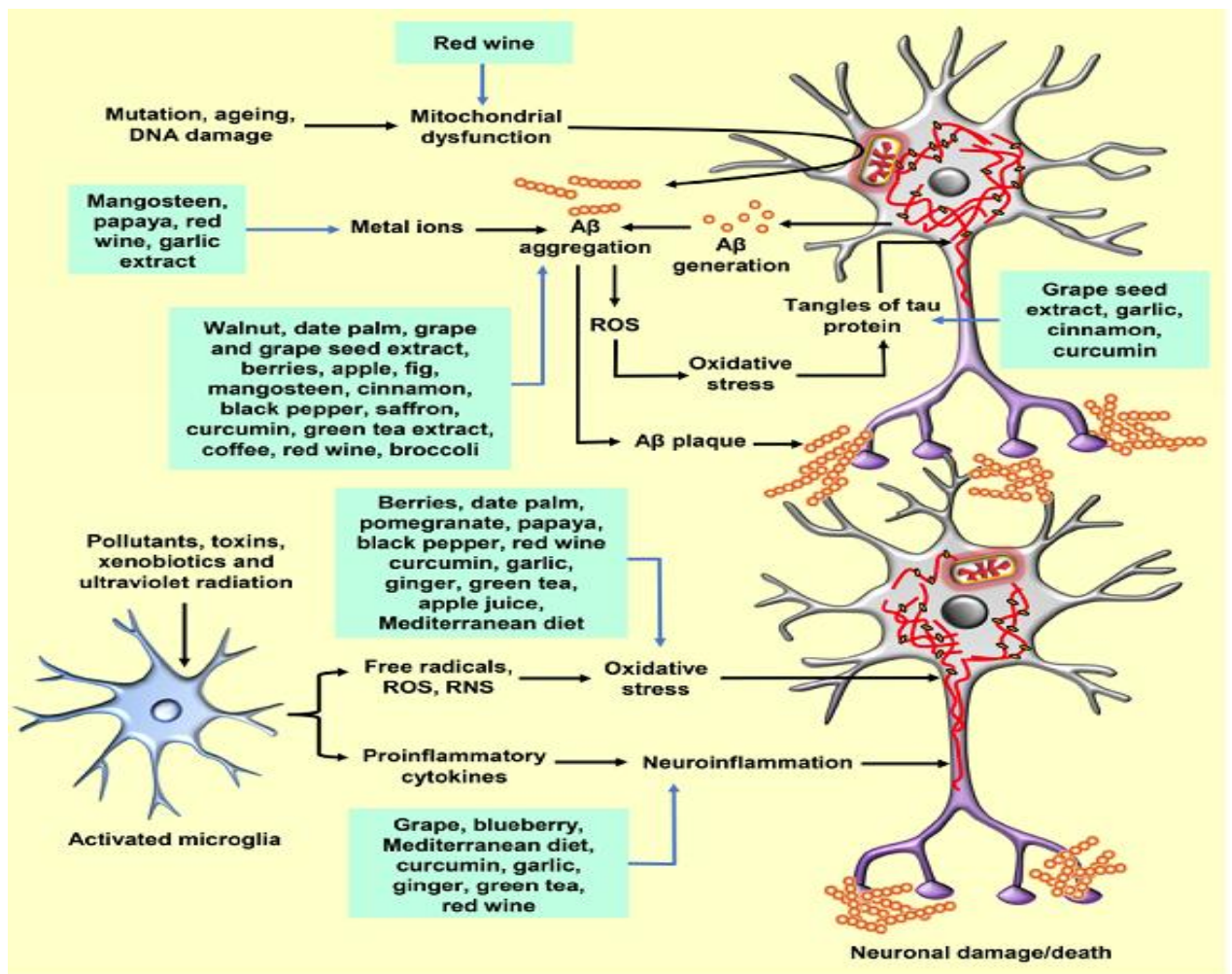


Figure 36: Produits naturels diététiques ciblant la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (Islam et al., 2017).

La **fraise** contient différents types de polyphénols tels que les anthocyanes, l'acide gallique et les tanins ainsi que les vitamines A, C et E. Des expériences *in vivo* ont confirmé que les propriétés antioxydantes des fraises peuvent réduire les changements comportementaux indésirables et améliorer la mémoire et la capacité d'apprentissage spatial ainsi que les comportements dépendant de l'hippocampe. Les composés phytochimiques montrent également une activité anti-glycation et peuvent préserver la fonction cognitive grâce à leurs activités antioxydantes, diminuant ainsi l'accumulation de A β (Islam et al., 2017).

L'extrait de **cerise** acidulée est une source de différents types d'antioxydants naturels et d'acides gras essentiels qui, lorsqu'ils sont combinés, peuvent réduire les déficiences cognitives et de la mémoire en réduisant le stress oxydatif (Islam et al., 2017).

La **pomme** peut améliorer la MA en améliorant le signal synaptique et l'action cognitive et en réduisant le stress oxydatif. En fait, il a été rapporté que le jus de pomme (riche en s- adénosylméthionine (SAM)) est efficace dans la neuroprotection en augmentant les niveaux de neurotransmetteur acétylcholine et l'activité synaptique et en réduisant la préséniline-1 (PS-1), qui jouent tous un rôle important dans la génération A β (Islam et al., 2017).

Les **figues** (*Ficus carica* L.) montrent également une activité de piégeage des radicaux et peuvent réduire la production de cytokines [interleukine (IL) -1 β , IL-2, IL-3, IL-4, facteur de nécrose tumorale (TNF) - α et éotaxine], qui sont trouvés abondamment dans le cerveau d'un modèle de souris transgéniques MA. Les figues peuvent réduire ou retarder la formation de la plaque A β et la peroxydation lipidique et peuvent rétablir certaines enzymes membranaires [acétylcho-linesterase (AChE) et Na + / K + - ATPase], qui peuvent initier la MA en raison de leurs activités altérées. Ces effets rapportés indiquent que les figues sont utiles pour traiter la MA (Islam et al., 2017).

Le **mangoustan** (*Garcinia mangostana* L.), il a des activités neuroprotectrices et antioxydantes significatives contre la progression de la MA. La xanthone, un composé naturel présent dans le mangoustan, possède certaines propriétés de chélation des métaux capables d'inhiber l'accumulation d'A β et les dommages cellulaires induits par le glutamate en inhibant partiellement la β -sécrétase 1 (figure 36) (Islam et al., 2017).

Les **dattes** fournissent une riche source d'énergie, des polyphénols, des vitamines, des éléments chimiques importants (Fe, phosphore (P), potassium (K) et calcium (Ca)) et des fibres alimentaires, avec des composés polyphénoliques antioxydants. Les chercheurs ont observé que les acides protocatéchique et caféique présents dans les dattes sont efficaces contre la toxicité induite par A β et empêchent la phosphorylation de tau et l'afflux de calcium, inhibant finalement la formation de A β (Sul et al., 2009).

La grenade (*Punica granatum L.*), riche en antioxydants, peut réduire les niveaux de cytokines, est capable d'inhiber la peroxydation des lipides et possède une activité antiradicalaire et donc des propriétés neuroprotectrices. Ce fruit peut également réduire les teneurs en A β 1-40 et A β 1-42 du cerveau et donc retarder la génération de plaques séniles. La consommation de grenade peut activer les enzymes GSH, SOD, CAT, GSH peroxydase (GPx) et GSH-S transférase (GST) et les enzymes membranaires telles que AChE et Na⁺ / K⁺ -ATPase, améliorant par la suite les symptômes de la MA (Subash et al., 2014).

Les raisins et les extraits de pépins de raisin (ESG) sont riches en composés phénoliques, qui jouent un rôle important dans l'inhibition des différentes voies physiopathologiques de la progression de la MA (figure 36). Les polyphénols retrouvés dans les GSE sont capables de diminuer la production et l'accumulation d'A β , inhibant par la suite la neurotoxicité provoquée par la protéine A β . La consommation de GSE peut également restreindre l'inflammation dans le cerveau en plus de l'activation de la dermatite et de la microglie induites chimiquement, qui serait un activateur de différentes cytokines et contribuerait ainsi à la pathogenèse de la MA (Pasinetti et al., 2015, Rivière et al., 2008).

Un important polyphénol présent dans le raisin est le resvératrol, qui peut réduire la neuroinflammation et accélérer la destruction de la protéine A β en plus d'augmenter les performances de la mémoire (Ho et Chen, 2009). Le resvératrol inhibe l'activité des protéines FOXO et NF- κ B en déclenchant la sirtuline-1, réduisant ainsi l'apoptose, le stress oxydatif et l'inflammation.

La noix (*Juglans regia*) est pleine de vitamines, d'acides gras bénéfiques et de polyphénols. Une étude récente a montré que les extraits de noix riches en polyphenol peuvent

réguler la cytotoxicité, le stress oxydatif et la mort cellulaire due à la protéine A β en limitant les dommages à la membrane cellulaire et à l'ADN et en piégeant les radicaux libres. Comme les polyphénols de noix montrent une action inhibitrice de l'AChE et des activités antioxydantes substantielles contre les processus neurodégénératifs de la MA (Islam et al., 2017).

2.2. Antioxydants des légumes

Les légumes contenant des polyphénols et des flavonoïdes présentent certains effets neuroprotecteurs en inhibant la formation de fibrilles A β et AChE et présentent également une activité antiradicalaire. Apigenin, un flavonoïde naturel trouvé dans les légumes à feuilles, a été montré pour posséder des activités antioxydantes et anti-inflammatoires importantes.

Une étude sur le brocoli (*Brassica oleracea*) a montré qu'il avait un effet neuroprotecteur significatif car, outre son activité antioxydante, il peut réduire la cytotoxicité induite par A β 25-35, la déplétion du glutathion et l'apoptose (Masci et al., 2015).

2.3. Antioxydants des Épices

la poudre de **cannelle** est un complément très utile pour le traitement de la MA, car la cannelle et son métabolite NaB ont le potentiel de réduire la phosphorylation de tau et l'apoptose neuronale, retardant ou stoppant ainsi la progression de la MA. De plus, le NaB joue un rôle important dans l'atténuation du stress oxydatif en inhibant la production de ROS induite par la fibrillation A β (Islam et al., 2017).

Le **poivre noir** (*Piper nigrum*) est une puissante source d'antioxydants utile pour traiter ma MA, il joue un rôle important dans la réduction de la formation de plaque A β et dans la diminution des taux de cholinestérase (Subedee et al., 2015). La pipérine (1-pipéroylpipéridine), substance azotée et alcaloïde présente dans le poivre noir et le poivre long (*Piper longrum*), montre également un effet positif sur la performance de la mémoire en inhibant la neurodégénérescence de l'hippocampe dans un modèle animal (Chonpathompikunlert et al., 2010).

Le **safran** (*Crocus sativus*) peut améliorer la cognition, la mémoire et les symptômes de la MA (Akhondzadeh et al., 2010). l'extrait de stigmate de safran (digentibiosyl ester de la crocétine (caroténoïde transcrocine 4) peut inhiber l'agrégation de A β et la fibrillogénèse,

présentant ainsi une activité anti-amyloïdogène. La capacité de la crocine à se lier à la région hydrophobe d'A β peut être la raison possible de son inhibition de la formation de fibrilles (Papandreou et al., 2006).

L'un des composés les plus étudiés, **le curcuma**, que l'on trouve dans le curcuma épice très utilisé, présente des effets neuroprotecteurs chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. En plus d'avoir des activités anti-inflammatoires et anti-oxydantes (Potter et al., 2013), la curcumine possède également des propriétés de modification des lipides et d'antidépresseur (Zhao et al., 2012). Certaines études *in vitro* et *in vivo* indiquent que la curcumine possède des propriétés anti-amyloïdes et peut se lier directement au petit oligomère A β pour empêcher l'agrégation de A β , la formation de plaque et la toxicité de l'oligomère A β (figure 36), ce qui est possible parce que la curcumine a la capacité de traverser directement le barrière du cerveau (Wang et al., 2009).

De plus, la curcumine joue un rôle important dans l'inhibition de la phosphorylation de la protéine tau, une des principales causes de la MA, car elle peut réduire les dommages oxydatifs et les inflammations qui peuvent induire une activation microgiale (Wang et al., 2009).

Le curcuminoïde peut également réduire la formation d'A β à partir de l'APP (Zhang et al., 2010), réduisant ainsi la perturbation de la synapse et améliorant la mémoire (Ahmed et al., 2010) en inhibant le NF- κ B et en atténuant les cytokines induisant le stress (Zhang et al., 2010). Il contribue également à améliorer la survie neuronale en inhibant la mort cellulaire (apoptose) (Kim et al., 2001), bloquant éventuellement la progression de la MA (Ahmed et al., 2014).

Le **gingembre** (*Zingiber officinale*) est utile dans le traitement de la MA, car il est un puissant antioxydant. L'extrait de gingembre inhibe l'expression du TNF- α , de l'IL-1 β et du TNF- α , IL-1 β , la cyclo-oxygénase-2, la protéine-1a inflammatoire des macrophages, la protéine chimio-attractante monocyttaire -1 et la protéine-10 induite par l'interféron, avec un bon potentiel dans la prévention et le traitement de la MA. Le gingembre peut également inhiber l'activité de l'AChE, qui peut conduire à l'accumulation d'acétylcholine dans les synapses, ce qui peut être utile pour améliorer la fonction cognitive chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. En outre, le gingembre peut empêcher la peroxydation des lipides, entravant ainsi la progression de la MA (Islam et al., 2017, Zeng et al., 2013).

2.4. Antioxydants des Boissons

Le thé, le café, le vin et le jus de fruit ont un potentiel important pour atténuer les maladies neurodégénératives, en particulier la MA. Le thé noir et le thé vert contiennent tous deux des polyphénols, des composés efficaces pour atténuer l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1, qui serait un promoteur des symptômes de la MA. L'épigallocatechine-3-gallate, un polyphénol spécifique présent dans le thé vert, possède des activités antiradicalaires et antioxydants. Selon un récent rapport (2016), ce polyphénol était capable de supprimer les réponses neuroinflammatoires induites par le peptide A β de la microglie et protégé contre la neurotoxicité indirecte (Wei et al., 2016). Ainsi, l'extrait de thé vert possède des propriétés anti-inflammatoires et anti-tioxydantes, et en combinaison avec des cellules souches mésenchymateuses dérivées de l'adipose, il peut stopper la formation de plaque A β , l'apoptose neuronale et la neurodégénérescence associée la MA (figure 36). La catéchine du thé vert aide à inhiber la phosphorylation de tau et la dégradation de A β et améliore les caractéristiques cliniques de la MA (Lim et al., 2013).

L'administration à long terme de catéchines issues de thé vert permettrait également d'améliorer l'apprentissage spatial et la mémoire tout en diminuant la production des oligomères A β 1-42 et en régulant les protéines liées à la plasticité synaptiques dans l'hippocampe. D'autres mécanismes ont également été suggérés, tels que l'inhibition de l'apoptose neuronale déclenchée par les espèces neurotoxiques ou perturbation de l'agrégation des précurseurs de la protéine amyloïde au travers de l'inhibition de l'activité β -sécrétase et/ou de l'activation de l'activité α -sécrétase (figure 37)(Vauzour et al., 2014).

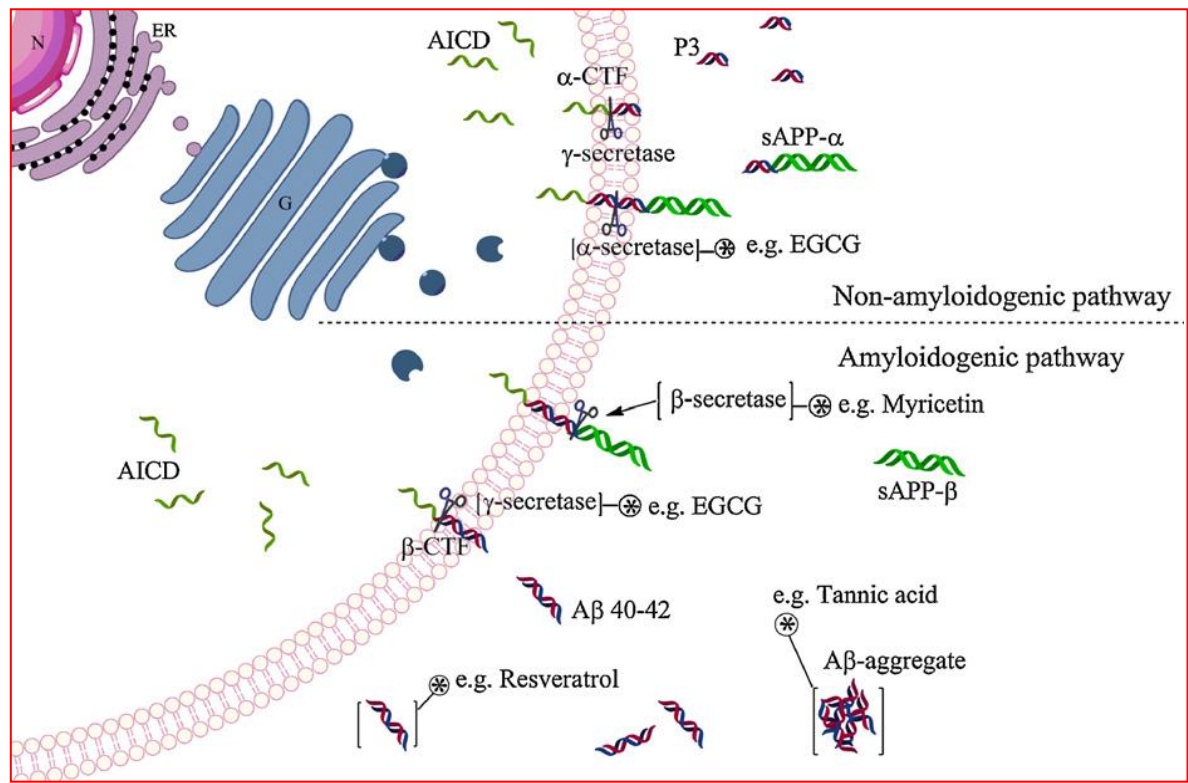


Figure 37 : Flavonoïdes ciblant la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer (voies amyloïdogènes et non-amyloïdogéniques) (Vauzour et al., 2014).

2.5. La Vitamine C

Des preuves *in vivo* soutiennent le rôle de l'acide ascorbique dans l'amélioration des facteurs liés à la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer (MA), bien que des preuves chez l'homme aient donné des résultats équivoques. Le rôle neuroprotecteur de l'acide ascorbique repose non seulement sur le piégeage général des radicaux libres, mais aussi sur la suppression des gènes pro-inflammatoires, l'atténuation de la neuroinflammation, sur la chélation du fer, du cuivre et du zinc et sur la suppression de la fibrillogénèse du peptide amyloïde bêta (Aβ) (Mirvish, 1986).

Conclusion

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble neurodégénératif dans lequel le stress oxydatif joue un rôle majeur. La production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), peut survenir très tôt, avant même l'apparition des symptômes et des événements moléculaires (plaques bêta-amyloïdes et enchevêtrements neurofibrillaires), et peut aggraver sa progression entraînant des lésions tissulaires via plusieurs voies moléculaires. Les ROS peuvent endommager les composants cellulaires essentiels tels que les lipides, les protéines et les acides nucléiques (l'ARN, l'ADN), provoquant la mort cellulaire par des modes de nécrose ou d'apoptose. Les dommages peuvent se généraliser en raison de l'affaiblissement des systèmes de défense antioxydants cellulaires. Par conséquent, un traitement avec des antioxydants pourrait normalement empêcher la propagation des lésions tissulaires. En effet, plusieurs études ont montré le rôle de plusieurs antioxydants alimentaire, principalement des vitamines, flavonoïdes et des polyphénols dans la prévention ou la réduction de la progression de la MA. Ainsi, des cocktails antioxydants ou des antioxydants combinés à d'autres médicaments peuvent avoir des effets synergiques plus efficaces. Il est clair, cependant, que l'augmentation de la consommation de fruits et légumes riches en antioxydants, prévient ou retarde l'apparition de la MA.

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA), trouble neurodégénératif le plus courant, caractérisée par le dépôt de plaques bêta-amyloïdes (A β), d'enchevêtrements neurofibrillaires et hyperphosphorylation de protéine tau. La formation d'enchevêtrements et de plaques est influencée par divers facteurs notamment, les facteurs génétiques, l'inflammation et les ROS. Le stress oxydatif et la formation des radicaux libres sont impliqués dans plusieurs mécanismes de la mort neuronale qui caractérisent la MA. Le cerveau est particulièrement vulnérable aux dommages oxydatifs en raison de ses niveaux élevés en acides gras polyinsaturés, d'ions de métaux de transition, et de sa forte utilisation d'oxygène. Les ROS sont capables d'oxyder les composants cellulaires (tels que les lipides membranaires, les protéines et l'ADN), ce qui pourra provoquer l'apoptose ou la nécrose. L'accumulation et la forme toxique d'A β jouent un rôle dans la production des ROS et provoquent l'altération de l'homéostasie ionique qui se traduit par une entrée excessive de Ca²⁺ dans les neurones et altération de la membrane cellulaire surtout mitochondriale.

Ainsi, la compréhension du mécanisme de stress oxydatif et des synapses dégénérantes est cruciale pour le développement de stratégies thérapeutiques conçues pour prévenir la pathogenèse de la MA. L'utilisation des antioxydants dans la prévention ou la thérapie a donné des résultats encourageants. Les antioxydants naturels alimentaires comme les polyphénols procurent des effets neuroprotecteurs grâce à diverses actions biologiques, telles que l'interaction avec les métaux de transition (chélation), piégeage des radicaux libres, l'atténuation de la neuroinflammation, et la suppression de la fibrillogénèse du peptide amyloïde bêta (A β).

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Amyloïde bêta (A β), Stress oxydatif, antioxydants, Neuroprotection.

Abstract

Alzheimer's disease (AD), the most common neurodegenerative disorder, characterized by the deposition of beta-amyloid plaques (A β), neurofibrillary tangles and hyperphosphorylation of tau protein. The formation of entanglements and plaques is influenced by various factors including genetic factors, inflammation and ROS. Oxidative stress and free radical formation are involved in several mechanisms of neuronal death that characterize AD, The brain is particularly vulnerable to oxidative damage due to its high levels of polyunsaturated fatty acids, transition metal ions, and its strong use of oxygen. ROS are able to oxidize cellular components (such as membrane lipids, proteins and DNA), which can lead to apoptosis or necrosis. The accumulation and toxic form of A β plays a role in the production of ROS and causes the alteration of ionic homeostasis which results in excessive Ca²⁺ entry into neurons and alteration of the mostly mitochondrial cell membrane.

Thus, understanding the mechanism of oxidative stress and degenerative synapses is crucial for the development of therapeutic strategies designed to prevent the pathogenesis of AD. The use of antioxidants in prevention or therapy has yielded encouraging results. Natural antioxidants such as polyphenols provide neuroprotective effects through various biological actions, such as interaction with transition metals (chelation), free radical scavenging, neuroinflammation mitigation, and suppression of fibrillogenesis of amyloid beta peptide (A β).

Key words: Alzheimer's disease, Amyloid beta (A β), oxidative stress, antioxidants, Neuroprotection.

ملخص

يعتبر مرض الزهايمر (AD) من بين الاضطرابات العصبية الأكثر شيوعاً، ويتميز بترسب لويحات بيتا اميلويد ($A\beta$) ، والتشابكات العصبية الليفية والفرط الفسفوري لبروتين tau. يتأثر تشكيل التشابكات واللويحات بعوامل مختلفة بما في ذلك العوامل الوراثية والالتهاب و الأشكال النشطة للأكسجين (ROS).

يشترك الإجهاد التأكسدي وتشكيل الجذور الحرة في العديد من آليات موت الخلايا العصبية التي تميز مرض الزهايمر، ويكون الدماغ معرضاً بشكل خاص للأضرار التأكسدية بسبب المستويات العالية للأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة، أيونات المعادن الانتقالية، واستخدامها المفرط للأكسجين. الأشكال النشطة للأكسجين قادرة على أكسدة المكونات الخلوية (مثل الدهون الغشاء والبروتينات والحمض النووي) ، والتي يمكن أن تؤدي إلى الموت المبرمج للخلايا أو النخر. يلعب التراكم والشكل السام لـ $A\beta$ دوراً في إنتاج ROS ويؤدي إلى تغيير التوازن الأيوني الذي يؤدي إلى دخول مفرط للكالسيوم Ca^{+2} إلى الخلايا العصبية و خلل على مستوى غشاء الميتوكوندريا.

وبالتالي ، فإن فهم آلية الإجهاد التأكسدي و انتكاس المشابك أمر بالغ الأهمية لتطوير استراتيجيات علاجية مصممة لمنع التسبب في مرض الزهايمر. وقد أسفر استخدام مضادات الأكسدة في الوقاية أو العلاج عن نتائج مشجعة. إذ تؤمن مضادات الأكسدة الطبيعية مثل البوليفينول وقاية من الأضرار العصبية المرتبطة بمرض الزهايمر من خلال التفاعل مع المعادن الانتقالية (مخلبة) ، اقتناص الجذور الحرة ، التخفيف من التهاب الأعصاب و منع تراكم بروتين البيتا أميلويد ($A\beta$).

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر ، بيتا اميلويد ($A\beta$) ، الاجهاد التأكسدي ، مضادات الاكسدة ، الحماية العصبية.

Références

Ahmed, T.; Enam, S.A.; Gilani, A.H. Curcuminoids enhance memory in an amyloid-infused rat model of Alzheimer's disease. *Neuro-science*, 2010, 169 (3), 1296-1306.

Ahmed, T.; Gilani, A.H. Therapeutic potential of turmeric in Alzheimer's disease: curcumin or curcuminoids? *Phytother. Res.*, 2014, 28 (4), 517-525.

Akhondzadeh, S.; Sabet, M.S.; Harirchian, M.H.; Togha, M.; Cher-aghmakani, H.; Razeghi, S.; Hejazi, S.S.; Yousefi, M.H.; Ali-mardani, R.; Jamshidi, A. A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Psychopharmacology*, 2010 ; 207 (4), 637-643.

Albarracin ,S.L.; Stab,B.; Casas,Z.; Sutachan,J.J.; Samudio,I.; Gonzalez,.; Gonzalo,L.; Capani,F.; Morales,L.; Barreto,G.E. Effects of natural antioxidants in neurodegenerative disease , *Nutritional Neuroscience*, 2012 ; 5(1):1-9.

Alzheimer , C. Facteurs de risque , 2015 ; Site Internet : www.alzheimer.ca

Alzheimer, F. Livre vert de la maladie d'Alzheimer, Etat des lieux et perspectives, 2006 ; P8,12. www.francealzheimer.org.

Ankri, J. Épidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer, Institut de veille sanitaire - BEH abonnements, 2006; n° 5-6, p 44.

Arbez, N. Etude des effets des peptides amyloïdes : du fonctionnement de la synapse aux modifications du cytosquelette dans l'apoptose neuronale, Thèse doctorat de l'université René Descartes – Paris V. 2005.

Ballard.; Gauthier, S.; Corbett, A.; Brayne, C.; Aarsland, D.; Jones, E. Alzheimer's disease, 2011; 377: 1019–31.

Barouki,R. Stress oxydant et vieillissement, *Medecine /Sciences*, 2006 ; 22 : 266-72.

Basheer,L.; Kerem,Z. Interactions between CYP3A4 and Dietary Polyphenols *Oxid Med Cell Longev*. 2015;854015.

Benbrook . Accroître la teneur en antioxydants des aliments grâce à l'agriculture et à la transformation alimentaire biologiques. 2005 ; Ed.Theorganic center : 6-8.

Berr, C.; Akbaraly, T.; Nourashemi, F.; Andrieu, S. L'épidémiologie des démences. *La Presse médicale*, Paris, Masson et Cie, 2007; 36(10), pp.1431-1441.

Buée, L.; Blum1, D.; Bombois, S.; Scherrer, V.B.; Boudin, M.L.C.; Colin, M.; Deramecourt,V.; Dhaenens, C.M.; Galas, M.C.; Hamdane, M.; Humez, S.; Muraige, C.A.; Pasquier, F.; Sablonnière, B.; Maschke, S.S.; et Sergeant, N. Comment les acteurs moléculaires De la pathologie Alzheimer permet de comprendre la démence ? Quelles conséquences diagnostiques et thérapeutiques ?, 2010 ; 65 (5): 1–7.

Butterfield, D.A. ; Drake, J.; Pocernich, C.; Castegna, A. Evidence of oxydative damage in Alzheimer disease brain: central role for amyloid β -peptide, *TRENDS in Molecular Medicine*, 2001; Vol.7 No.12, 548-554.

Chang, R.; Chao, J.; Yu, M.; Wang, M. Neuroprotective effects of oxyresveratrol from fruit against neurodegeneration in Alzheimer's disease In *Transworld Research Network: Kerala*, 2010; vol. pp. 158-168.

Chen, Z.; Zhong, C. Oxidative stress in Alzheimer's disease, *Neurosci Bull* April 1., 2014, 30(2): 271–281.

Chonpathompikunlert, P.; Wattanathorn, J.; Muchimapura, S. Piperine, the main alkaloid of Thai black pepper, protects against neurodegeneration and cognitive impairment in animal model of cognitive deficit like condition of Alzheimer's disease. *Food Chem. Toxicol.*, 2010, 48 (3), 798-802

Chopineau, J. Épidémiologie, diagnostic et traitement de la maladie d'Alzheimer, *Actualités pharmaceutiques*, 2009; n° 481, p10-12.

Couderc, R. In a search of biological markers for Alzheimer's disease. *Annales de Biologie Clinique*. 2000 ; 58 (5) : 581-93

Curtay, J.P. Ne laissez pas la maladie d'alzheimer vous condamner tous ce que vous devez savoir pour maitriser les risques.

Cutler, R.G.; Kelly, J.; Storie, K.; Pedersen, W.A.; Tammara, A.; Hatanpaa, K.; Troncoso J.C.; Mattson, M.P. Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2004 ; 101: 2070-2075.

Dai, J. & Mumper, R. J. Plant Phenolics : Extraction, Analysis and Their Antioxydant and Anticancer Propertes. 2010 ; *Molecules* 15(10), 7313-52.

Dartigues, J.F.; Berr, C.; Helmer, C.; Letenneur, L. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer, 2002 ; 18 : 737-43.

Dartigues, J.F.; Helmer, C.; Letenneur, L. Épidémiologie des démences, 2001; 2(vol. 24 / n° 97), p. 75-90.

Davous P.; Delacourte, A. Maladie d'Alzheimer. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)*, Neurologie, 1999 ; 17-056-A-10,15p.

Defraigne, J.O.J.; Pincemail. Stress Oxydant et antioxydants TRESS : mythes et réalités *Rev Med Liège* 2008; 63 : 10-19.

Dementia .World Health Organization. April 2016, WHO factsheet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/> (Ac-cessed July, 2016).

Desport, J.C.; Couratier, P. Stress oxydant et maladies neurodégénératives, *Nutrition clinique et métabolisme* 16, 2002 ; 253–259.

- Desrouenés, C. La maladie d'Alzheimer : regards sur le présent à la lumière du passé. Une approche historique. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil.* 2008 ; 6 (2) : 115-28.
- Dineley, K.T.; Belle, K.A.; Bui, D.; Sweatt, J.D. β -Amyloid peptide activates $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus oocytes*. *J Biol Chem* 2002 ; 277: 25056-25061
- Dubois, B. Actualités de la maladie d'Alzheimer, Centre des Maladies Cognitives et Comportementales et INSERM U610 .Hôpital La Salpêtrière – Paris.
- Duyckaerts,C.; Colle,M-A.; Delatour,B.; Hauw,J-J. Maladie d'Alzheimer : les lésions et leur progression, 1999 ; 155 : 4S, 17-27.
- Essa, M.M.; Vijayan, R.K.; Castellano-Gonzalez, G.; Memon, M.A.; Braidy, N.; Guillemin, G.J. Neuroprotective effect of natural products against Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.*, 2012, 37(9), 1829-1842.
- Favier A, Stress oxydant et pathologies humaines, *Ann Pharm Fr* , 2006 ;64 : 390 396.
- Favier A. Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique, 2003 ; 108-115.
- Fontaine, É . Radicaux libres et vieillissement , dossier enseignement, 2007 ; Cah. Nutr. Diét., 42, 2, 110-115.
- Forestier , A. Effets du peptide Amyloïde-2, caractéristique de la maladie d'Alzheimer, sur les systèmes de réparation de l'ADN. THÈSE De L'université de Grenoble, 2011.
- Gao J.; Wang L.; Liu J.; Xie F.; Bo Su.; Wang x. Abnormalities of Mitochondrial Dynamics in Neurodegenerative Diseases, *Antioxidants*, 2017 ; 6, 25; doi:10.3390/antiox6020025, p19.
- Gilbert, T.; Drai, J.; Bonnefoy.; M . Stress Oxydant et Maladie d'Alzheimer, Doi10.1007/978-2-8178-0443-9_10, In book: *Traité sur la maladie d'Alzheimer* pp 175-194.
- Goudable, J.; Favier, A. Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 11,1997; 115-120.
- Govaerts, L.J.; Schoenen, D.; Bouhy. Pathologie de la maladie d'alzheimer : les mécanismes moléculaires et cellulaires, 2007; 62 : 4 : 209-216.
- Guilloreau, L . Le complexe cuiv-amyloïde-béata lié à la maladie d'alzheimer : étude structurale, Thermodynamique et réactivité, Thèse de L'université paul sabatier de Toulouse III (SCIENCES), 2006.
- Haiwell, B.; Gutteridge, JMC . "Free Radicals in Biology and Medicine.",1999 ; Oxford University Press, Oxford.
- Haleng , J.; Pincemail, J.; Defraigne, J.O.; Charlier, C.; Chapelle, J.P . Le stress oxydant, 2007 ; 62 : 10 : 628-638.
- Hazout, A.; Menezo, Y.; Madelenat, P.; Yazbeck, C.; Selva, J.; Bacrie, C.P. Causes et implications cliniques des altérations de l'ADN des spermatozoïdes, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36,2008 ; 1109–1117.

Helmer,C.; Berr,C.; Joël, M.È.; Dartigues, J.F. La maladie d'Alzheimer, La maladie d'Alzheimer : des facteurs de risque au diagnostic, décembre 2008 ; adsp n° 65

Ho, L.; Chen, L.H.; Wang, J.; Zhao, W.; Talcott, S.T.; Ono, K.; Teplow, D.; Humala, N.; Cheng, A.; Percival, S.S. Heterogeneity in red wine polyphenolic contents differentially influences Alzheimer's disease-type neuropathology and cognitive deterioration. *J. Alzheimer's Dis.*, 2009, 16 (1), 59-72.

Islam MA.; Khandker SS.; Alam F.; Khalil MI.; Kamal MA.; Gan SH. Alzheimer's Disease and Natural Products: Future Regimens Emerging from Nature. *Curr Top Med Chem.* 2017;17(12):1408-1428.

J. Kok. "Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC Study", *American Journal of Epidemiology*,1997; Vol. 146, p. 618.

Jacques, B.; Biosléve. la Maladie d'Alzheimer, Holosys conseil & formation santé-Relation humaines. www.sante-vivante.fr .

Jacquier, M.C. La maladie d'Alzheimer : décryptage, Futura-Sciences, 2009.

Kamat, PK.; Kalani, A.; Rai, S.; Swarnkar, S.; Tota, S.; Nath, C.; Tyagi, N. Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies. *Mol Neurobiol.* 2016;53(1):648-661.

Kim, D.S.; Park, S.Y.; Kim, J.Y. Curcuminoids from *Curcuma longa* L.(Zingiberaceae) that protect PC12 rat pheochromocytoma and normal human umbilical vein endothelial cells from β A (1-42) insult. *Neurosci. Lett.*, 2001; 303 (1), 57-61.

Kohen, R.; Nyska, A. Oxidatio of biological systems : oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*, 2002; 30, 620-650.

Kohlmeier, L.J. D.; Kark, E.; Gracia, G.B. C.; Martin, S. E.; Steck, A.; Kardinaal, F.J.; Ringstad, M.; Thamm, V.; Masaev, R.; Riemersma, J. M.; Moreno, M.J. K.; Huttunen, F.;

Kongshavn, P.; M.Sc. Le glutathion, la santé et la maladie. <http://www.glutathionhms.com/id145.html>

Korotkova, E.I.; Lipskikh, O.I.; Kiseleva, M.A. et al. Voltammetric study of the antioxidant properties of catalase and superoxide dismutase. *Pharm Chem J*, 2008; 42: 485. <https://doi.org/10.1007/s11094-008-0156-0>.

Leboucher,A. Metabolisme peripherique, Tau maladie d'alzheimer : Une relation reciproque?, THÈSE Université Lille – Nord de France, Université Droit et Santé de Lille 2 École Doctorale Biologie-Santé (ED446), Soutenue publiquement le 11 Décembre 2012.

Léger, C.L. Anti-oxydants d'origine alimentaire :diversité, modes d'action anti-oxydante, interactions1 Janvier-Fevrie 2006; OCL vol. 13 N°.

Leroux, S. Les dossiers de Santé & Nutrition, 2017; Dossier N° 74.

Levy, J.E. ; Bosin, B.; Feldman, Y.; Giat, A.; Miinster, M.; Danilenko, Y.; Sharoni. "Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either β -carotene or α -carotene", *Nutrition and Cancer*, 1995; Vol. 24, p. 257.

Lim, H.J.; Shim, S.B.; Jee, S.W.; Lee, S.H.; Lim, C.J.; Hong, J.T.; Sheen, Y.Y.; Hwang, D.Y. Green tea catechin leads to global improvement among Alzheimer's disease-related phenotypes in NSE/hAPP-C105 Tg mice. *J. Nutr. Biochem.*, 2013, 24 (7), 1302-1313.

Maitre, M.C.; Klein, A.G.; Nyagan, M. Mécanismes, facteurs de risques et stratégies thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer , 2017; NPG-634; No. Of Pages 13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.npg.2016.12.006>.

Massoud, F. La maladie d'Alzheimer, *Le Médecin du Québec*, 2009 ;vol 44, n 4.

Michel, M.P.L. J.; Lesgards, F.O.; Delubac, P.; Stocker, P.; Durand, M.; Prost. "Oxidative stress and human disease. Current knowledge and perspectives for prevention", *Presse Médicale*, 2001; 30: 1076.

Migdal, C.; Serres, M. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant, *médecine/sciences* 2011 ; 27 : 405-12

Mirvish, S.S. "Effects of vitamins C and E on carcinogen formation and action, and relationship to human cancer", *Basic Life Sciences*, Vol. 39, 1986; p. 83.

Monacelli, F.; Acquarone, E.; Giannotti, C.; Borghi, R.; Nencioni A. Vitamin C, Aging and Alzheimer's Disease , *Nutrients* 2017; 9, 670;26p.

Montmartre B. la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, *Association France Alzheimer et maladies apparentées* 21, 75002 Paris, 2015 ; p4, www.francealzheimer.org

Moreira, P.I.; Carvalho, C.; Zhu, X.; Smith, M.A.; Perry, G . Mitochondrial dysfunction is a trigger of Alzheimer's disease pathophysiology, 2010; *Biochimica et Biophysica Acta*, 1802. 2–10.

Moumen, R.A.; Nouvelot, D.; Duval, B.; Lechevalier, F.; Viader. "Plasma superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in sporadic amyotrophic lateral sclerosis", *Journal of the Neurological Sciences*, Vol. 151, 1997; p. 35.

Nikolaos, R.S.; Tasakis.; Tsolaki, M.; MD, PhD. Mitochondria pathogenesis and dysfunction in Alzheimer's disease, *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, 2015; 18 (Suppl) 9-332.

Arrigoni, O ; De Tullio M. C. "Ascorbic acid: much more than just an antioxidant", *Biochimica et Biophysica Acta*, General Subjects, 2002; Vol. 1569, p. 1.

Oboh, G.; Akinyemi, A.J.; Ademiluyi, A.O.; Bello, F.O. Inhibitory effect of some tropical green leafy vegetables on key enzymes linked to Alzheimer's disease and some pro-oxidant induced lipid peroxidation in rats' brain. *J. Food Sci. Technol.*, 2014; 51 (5), 884-891.

Octave, J.N.; Françoise, A, M.; Philippe, B. Le précurseur du peptide amyloïde dans la maladie d'Alzheimer, 1995; 11 : 1251-9.

Ojala, J.O.; Sutinen, E.M. The Role of Interleukin-18, Oxidative Stress and Metabolic Syndrome in Alzheimer's Disease, *J. Clin. Med.* 2017; 6, 55; doi:10.3390.

Ojeil, A.; Darra, N.; Hajj, Y.; Mouncef, B.P.; Toufic, J.; Rizk, R. et Richard, G. M. Identification et caractérisation de composés phénoliques extraits du raisin chate au ksara, *Lebanese Science Journal*, Vol. 11, No. 2, 117

Ortho, J. Inc. Comprendre la maladie d'Alzheimer, relation communautaire, 2009. www.maladiealzheimer.fr

Pages, E. Maladie d'Alzheimer et dépression : influence possible des antidépresseurs, Thèse d'Université de Limoges, 2012.

Papandreou, M.A.; Kanakis, C.D.; Polissiou, M.G.; Efthimiopoulou, S.; Cordopatis, P.; Margarity, M.; Lamari, F.N. Inhibitory activity on amyloid- β aggregation and antioxidant properties of *Crocus sativus* stigmas extract and its crocin constituents. *J. Agric. Food Chem.*, 2006; 54 (23), 8762-8768.

Pasinetti, G.M.; Wang, J.; Ho, L.; Zhao, W.; Dubner, L. Roles of resveratrol and other grape-derived polyphenols in Alzheimer's disease prevention and treatment. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.*, 2015; 1852 (6), 1202-1208.

Peli, J.; Lyly, M. Les antioxydants dans l'alimentation. 2003 ; VTT Biotechnology Finlande.

Pelissero, P.C. Polyphénols et voies de signalisation, données récentes. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. Volume 49, Issue 4, 2014; Pages 151-159

Pennock, J.F., Hemming, F.M., Kerr, J.D. A reassessment of tocopherol chemistry. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1964; 17, 542-548.

Pincemail, J.; Bonjean, K.; Cayeux, K.; Defraigne, J.-O. Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante, *Nutrition clinique et métabolisme* 16. 2002; 233-239.

Potter, P.E. Curcumin: a natural substance with potential efficacy in Alzheimer's disease. *J. Exp. Pharmacol.*, 2013; 5 23-31.

Proult, M.; Miranda, V.S.; Montagner, A.; Boithias, S.B.; Masci, A.; Mattioli, R.; Costantino, P.; Baima, S.; Morelli, G.; Punzi, P.; Giordano, C.; Pinto, A.; Donini, L.M.; d'Erme, M. Neuroprotective effect of *Brassica oleracea* sprouts crude juice in a cellular model of Alzheimer's disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2015; 1-17.

Ré, D.B.I.; Nafia, A.; Nieoullon, L.; Goff, L.L.; Aissouni, H. Stress oxydatif cérébral : les astrocytes sont-ils vulnérables aux faibles concentrations intracellulaires de glutamate ? Implications sur la survie neuronale, *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 24, 2005 ; 502-509.

Richard, M.J.F.; Belleville, J.; Chalas, I.; Picot, C.D.; Vitoux, M. J.; Boyer, J.; Chaudière; Favier, A. "Glutathione peroxidases: value of their determination in clinical biology", *Annales de Biologie Clinique*, 1997; Vol. 55, p. 195.

Rivière, C.; Richard, T.; Vitrac, X.; Mérillon, J.-M.; Valls, J.; Monti, J.-P. New polyphenols active on β -amyloid aggregation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008; 18 (2), 828-831.

Roussel, A.M.; Ferry, M. Stress oxydant et vieillissement, *Nutrition clinique et métabolisme* 16, 2002; 285–291.

Sastre, M.; Ritchie, C.W.; Hajji N. Metal Ions in Alzheimer's Disease Brain, *JSM Alzheimer's Dis Related Dementia*, 2015 ; 2(1): 1014.

Sayre, C.; Feaster, S .R. "Detection of hydrogen peroxide released by enzyme-catalyzed oxidation of an analyte", 2008; Brevet n°2008026102.

Servais, S. Altération mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse A l'azone : Effet de l'âge et une supplémentation en Oméga-3, 2004. Thèse de l'université Claude Bernard Lyon1.

Smetanska, I. Sustainable Production of Polyphenols and Antioxidants by Plant In Vitro Cultures. In A. Pavlov, T. Bley (eds.), *Bioprocessing of Plant In Vitro Systems*, Reference Series in Phytochemistry, Springer International Publishing AG 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-32004-5_2-1

Soobrattee, M.A.; Neergheen, V.S.; Ramma, L.A.; Aruomab, O.I.; Bahorun, T. Phenolics as potential antioxidant therapeutic agents: Mechanism and actions, *Mutation Research* 579, 2005 ; 200–213. <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/dossiers/d/medecine-maladiealzheimer-decryptage-873/>.

Subash, S.; Essa, M.M.; Al-Asmi, A.; Al-Adawi, S.; Vaishnav, R.; Braidy, N.; Manivasagam, T.; Guillemin, G.J. Pomegranate from oman alleviates the brain oxidative damage in transgenic mouse model of alzheimer's disease. *J. Tradit. Complement. Med.*, 2014; 4(4), 232.

Subedee, L.; Suresh, R.; Jayanthi, M.; Kalabharathi, H.; Satish, A.; Pushpa, V. Preventive Role of Indian Black Pepper in Animal Models of Alzheimer's Disease. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2015; 9 (4), 1-4.

Sul, D.; Kim, H.S.; Lee, D.; Joo, S.S.; Hwang, K.W.; Park, S.Y. Protective effect of caffeic acid against beta-amyloid-induced neurotoxicity by the inhibition of calcium influx and tau phosphorylation. *Life Sci.*, 2009; 84 (9), 257-262.

Tanguy, M. Antioxydants Première partie : Les antioxydants dans l'alimentation . *Médecine*. 2009; Vol 5 (6):256-260.

Vauzour, D. Polyphénols et neuroprotection : où en sommes-nous aujourd'hui ?, *Cahiers de nutrition et de diététique*, 2014; CND-211, Vol 49, p7,181-187.

Wang, Y.J.; Thomas, P.; Zhong, J.H.; Bi, F.-F.; Kosaraju, S.; Pol-lard, A.; Fenech, M.; Zhou, X.F. Consumption of grape seed extract prevents amyloid- β deposition and attenuates inflammation in brain of an Alzheimer's disease mouse. *Neurotox. Res.*, 2009; 15(1), 3-14.

Wei, J.C.-C.; Huang, H.-C.; Chen, W.-J.; Huang, C.-N.; Peng, C.-H.; Lin, C.-L. Epigallocatechin gallate attenuates amyloid β - induced inflammation and neurotoxicity in EOC 13.31 microglia. *Eur. J. Pharmacol.*, 2016 ; 770 ,2016; 16-24.

William, R.; Markesbery. Oxidative stress hypothesis in alzheimer's disease, *Free Radical Biology & Medicine*, 1997; Vol. 23, No. 1, pp. 134–147.

Zeng, G.-f.; Zhang, Z.-y.; Lu, L.; Xiao, D.-q.; Zong, S.-h.; He, J.-m. Protective effects of ginger root extract on Alzheimer disease-induced behavioral dysfunction in rats. *Rejuvenation Res.*, 2013; 16(2), 124-133.

Zhang, C.; Browne, A.; Child, D.; Tanzi, R.E. Curcumin decreases amyloid- β peptide levels by attenuating the maturation of amyloid- β precursor protein. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285 (37), 28472-28480.

Zhang, L.; Wu, C.; Zhao, S.; Yuan, D.; Lian, G.; Wang, X.; Wang, L.; Yang, J. Demethoxycurcumin, a natural derivative of curcumin attenuates LPS-induced pro-inflammatory responses through down-regulation of intracellular ROS-related MAPK/NF- κ B signaling pathways in N9 microglia induced by lipopolysaccharide. *Int. Immunopharmacol.*, 2010; 10 (3), 331-338.

Zhao, L.N.; Chiu, S.-W.; Benoit, J.r.m.; Chew, L.Y.; Mu, Y. The effect of curcumin on the stability of A β dimers. *J. Phys. Chem. B*, 2012; 116 (25), 7428-7435.

Kahlouche aya karima et Ziouane Nour El imane

Date de soutenance : 27/06/2018

Thème : Maladie d'Alzheimer et antioxydants naturels

Nature de diplôme : Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité : Toxicologie

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA), trouble neurodégénératif le plus courant, caractérisée par le dépôt de plaques bêta-amyloïdes (A β), d'enchevêtrements neurofibrillaires et hyperphosphorylation de protéine tau. La formation d'enchevêtrements et de plaques est influencée par divers facteurs notamment, les facteurs génétiques, l'inflammation et les ROS. Le stress oxydatif et la formation des radicaux libres sont impliqués dans plusieurs mécanismes de la mort neuronale qui caractérisent la MA, Le cerveau est particulièrement vulnérable aux dommages oxydatifs en raison de ses niveaux élevés en acides gras polyinsaturés, d'ions de métaux de transition, et de sa forte utilisation d'oxygène. Les ROS sont capables d'oxyder les composants cellulaires (tels que les lipides membranaires, les protéines et l'ADN), ce qui pourra provoquer l'apoptose ou la nécrose. L'accumulation et la forme toxique d'A β jouent un rôle dans la production des ROS et provoquent l'altération de l'homéostasie ionique qui se traduit par une entrée excessive de Ca²⁺ dans les neurones et altération de la membrane cellulaire surtout mitochondriale.

Ainsi, la compréhension du mécanisme de stress oxydatif et des synapses dégénérescentes est cruciale pour le développement de stratégies thérapeutiques conçues pour prévenir la pathogenèse de la MA. L'utilisation des antioxydants dans la prévention ou la thérapie a donné des résultats encouragés. Les antioxydants naturels alimentaires comme les polyphénols procurent des effets neuroprotecteurs grâce à diverses actions biologiques, telles que l'interaction avec les métaux de transition (chélation), piégeage des radicaux libres, l'atténuation de la neuroinflammation, et la suppression de la fibrillogénèse du peptide amyloïde bêta (A β).

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Amyloïde bêta (A β), Stress oxydatif, antioxydants, Neuroprotection.

Jury d'évaluation :

Président du jury : Menad Ahmed (Pr- UFM Constantine).

Rapporteur : Amrani Amel (MCA- UFM Constantine).

Examineurs : Dekdouk Nadia (MCB- Univ Batna).

Boukandoul Ramzi (MAA- UFM Constantine).