



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1  
كلية علوم الطبيعة والحياة

**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 :

---

## **L'impact du Stress Oxydatif sur la maladie D'Alzheimer**

---

**Présenté et soutenu par :**

**Le : 10/09/2021-LAOUAR Iméne**

- Laouar Iméne
- LAKEHAL Khouloud
- BOULASBEH Meriem

**Jury d'évaluation :**

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

**Rapporteur :** Dr .Benrebia M (M.CA UFM Constantine).

**Examineurs :** Boulkandoul Ramzi (MAA- UFM Constantine).  
Dr .Bahri L (UFM Constantine).

**Année universitaire  
2020- 2021**

## REMERCIEMENTS

Nos remerciements s'adressent tout d'abord à Allah le Tout Puissant de nous avoir donné la volonté et la santé pour mener à bien ce modeste travail.

Nous voudrions exprimer nos reconnaissances les plus profondes à Monsieur Benrebai Mourad notre directeur de recherche. Un grand respect pour ses précieux conseils sa présence, son aide, sa compréhension et surtout ses remarques avisées qui nous ont guidé lors de la réalisation de ce travail.

Nous remercions vivement les membres du jury d'avoir accepté évalué et juger ce modeste travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre très haute considération et mon profond respect.

Enfin, nous remercions vivement tous les enseignants de mon cursus universitaire.

*Dédicace*

Avant toute chose, je remercie Allah le miséricordieux.

Je dédie ce modeste travail à mes parents qui ont tout sacrifié

Pour mon bien.

A mon très cher père

Tu as toujours été à mes côté pour me soutenir et m'encourager.

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A ma très chère mère

« Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour pour les

Sacrifices que vous avez consentis pour mon bien. »

Je dédie ce modeste travail à ma sœur **Soumia** et à mon frère **kheirEdin**, qui m'ont

Soutenu et m'ont encouragé à faire de mon mieux.

Et aussi à mes copines, **Soumia, Iman, Hiba. Sara. Nourelhouda.**

A mon fiancé, **SaifEddine**, et à l'âme de sa mère.

A tous ceux que j'estime et qui me sont chers.

*Imène*

*Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail*

*À la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, à la plus courageuse dans le monde,  
à ma source de lumière et de patience qui n'a jamais dit non à mes exigences  
à mon adorable maman, que dieu te protège à moi.*

*A mon héros, à l'homme le plus affectueux dans le monde qui m'a toujours encouragé  
dans mes études, à l'homme de ma vie qui s'est toujours sacrifié pour nous,  
à toi mon cher papa.*

*À mes sœurs Oumaima et Biba, qui ont partagé avec moi tous les moments  
d'émotion lors de la réalisation de ce travail. Elles m'ont chaleureusement supporté  
et encouragé tout au long de mon parcours.*

*A mes frères Amine et Siradj, qui savent toujours comment procurer la joie et le bonheur  
pour toute la famille.*

*A mes cousines et mes cousins qui m'ont donné de l'amour et de la vivacité.*

*A mes amies : ...Iman Rayan et Meriem.... qui m'ont donné l'amour et la sincérité,  
vous êtes pour moi des sœurs et des amies qui comptent beaucoup pour moi,  
je vous aime.*

*Enfin, à tous ceux que j'aime.*

*Khouloud*

*Dédicace*

*Au nom de Dieu*

*Je dédie ce modeste travail à mes parents :*

*Boudjamàa et maman Rabi yarhamha*

*Pour leur amour et leur encouragement qu'ils trouvent le témoignage de ma profonde  
affection et gratitude.*

*A mes frères et mes sœurs.*

*Aux : petits enfants de ma famille.*

*A : mes copines, mes collègues, khouloud et Imen.*

*Meriem*

## SOMMAIRE

Introduction Générale.....	01
<u>Chapitre 01 : stress oxydatif</u> .....	01
1. Le stress oxydant.....	02
2. Définition de radicaux libres.....	02
3. Espèces réactives de l'oxygène (ERO) de l'azote (RSN) et du chlore (CLS).....	03
* Définition des ERO et RL.....	03
3-1 Différent types d'ERO .....	03
3-1- 1-ERO radicalaires.....	03
3-1-2. ERO non radicalaires.....	04
3-1-1 Anion superoxyde.....	04
3-1-2: Radical hydroxyl HO.....	04
3-1-3 Peroxyde d'hydrogène H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .....	05
3-1-4 Radical peroxyde. Radical alkoxyde .....	05
3-2 Espèces réactives de l'azote RSN.....	06
3-2-1 : monoxyde d'azote NO.....	06
3-2-2 : peroxyde d'azote ONOO .....	06
3-3 Espèces réactives de chlore .....	07
3-3-1 L'acide hypochloreux HOCL.....	07
4 - Origine des radicaux libres .....	07
4-1 les sources exogènes des radicaux libre.....	08
4-2 sources des endogène réactives de l'oxygène .....	08
4-2-1- Oxygène et chaîne respiratoire mitochondriale.....	09
4-2-2 le NADPH oxydase.....	10
4-2-3. Xanthine oxydase.....	10
<u>Chapitre 02 : l'effet de stress oxydatif sur la cellule</u> .....	12

1-Dommage oxydatif de l'ADN.....	13
1-L'oxydation des acides nucléiques (action sur l'ADN) .....	13
2 Les dommages oxydatif aux protéines .....	14
3- Les dommages oxydatifs des lipides .....	15
4-Le dommage oxydatif des glucides .....	16

### Chapitre 03 : les systèmes de défense antioxydants.....18

*Définition .....	19
<b>1-Le system de défense enzymatique.....</b>	<b>20</b>
1-Le super oxyde dismutase (SOD).....	20
2-La catalase.....	20
3-Le glutathion .....	20
4-La thiorédoxine.....	21
5-Le system de défense non enzymatique.....	21
<b>2-Antioxydants non enzymatiques d'origine exogène.....</b>	<b>21</b>
1-Vitamine C .....	21
2-Vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol) .....	21
3-Vitamine A .....	22
4-Les polyphénols .....	22
5-Les flavonoïdes.....	23
<b>6-Les Oligo éléments .....</b>	<b>23</b>
1- Le zinc .....	23
2-Le sélénium (Sn).....	24
3- Le cuivre.....	24
<b>3-Antioxydants non enzymatiques d'origine endogène .....</b>	<b>25</b>
1-Glutathion (GSH) .....	25
2-Co Q10.....	25
3-La bilirubine.....	25
4-Acide urique.....	26
<u><b>Chapitre04 : Stress oxydant et pathologies humaines</b></u> .....	<u><b>27</b></u>
*Stress oxydant et pathologies humaines.....	28
1 Maladies neurodégénératives .....	29
2-Cancers.....	29

3 Diabète de type 2 .....29

4- Insuffisance cardiaque (IC).....30

5-Le vieillissement .....30

**CHAPITRE 05 : Implication du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer**.....31

1. Historique .....29

2.Définition .....29

3. Les phases de la maladie d'Alzheimer.....30

3\_1 Le stade pré-clinique (ou phase asymptomatique).....30

3-2 Le stade léger (MMSE > 20).....31

3-2-1 description.....31

3-2-2 Symptôme.....31

3-3 Le stade modéré .....32

3-3-1 description.....32

3-3-2 symptômes.....32

3-4 Le stade sévère .....32

3-4-1 Description .....33

3-4-2 Symptôme .....33

4-Les symptômes de la maladie d'Alzheimer .....33

4-1 Les troubles cognitifs .....33

4-2-L'aphasie .....34

4-3-L'agnosie.....34

4-4-L'apraxie.....34

4-5-Les troubles non cognitif.....34

5-Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer .....35

5-1-Diagnostiquer grâce aux tests médicaux traditionnels .....	35
5-2-Les techniques d'imagerie cérébrale .....	36
6-Facteur de risque .....	37
6-1-Maladie d'Alzheimer et hormones .....	37
6-2-Diabète .....	37
6-3-Comportements alimentaires .....	37
6-4-Inflammation .....	37
6-5-La dépression .....	38
6-6-L'âge .....	38
6-7-Les facteurs cardiovasculaires .....	38
6-8-Le stress oxydatif .....	38
6-9-Génétique .....	39
7-Physiopathologie du stress oxydatif .....	39
7-1-Les plaques séniles et les plaques amyloïdes .....	39
7-1-1 Le précurseur de la protéine amyloïde (APP) .....	40
7-1-2-Le clivage de l'APP .....	41
7-1-2-1 Voie non- amyloïdogénique.....	41
b.2.Voie amyloïdogénique .....	42
7-2-La protéine Tau .....	43
7-2-1-Neurofibrilles et protéine Tau .....	45
8-Implication du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer.....	47
 <u>Chapitre : 06 Les antioxydants naturels et quelques plantes médicinales et leurs</u>	
<u>.....</u>	
1*Antioxydants des légumes .....	53

2-Antioxydants des fruits .....	49
2-1-La fraise.....	49
2-2-L'extrait de cerise.....	50
2-3-La pomme .....	50
2-4-Les dattes .....	50
2-5-La noix .....	50
2-6-Grenadier.....	50
2-7-Raisin rouge .....	51
3-Antioxydants des épices .....	51
3-1-la poudre de cannelle ....	51
3-2-Le poivre noir (Piper nigrum) .....	51
3-3-Le safran (Crocus sativus) ....	51
4-Quelques plantes médicinales .....	52
4-1-Le Thym .....	52
4-2-Les tanins .....	52
Conclusion Générale.....	57
Résumé.....	58
Abstract.....	59
Résumé en arabe.....	60
Bibliographie.....	61

**Liste des tableaux**

<b>Numéro du tableau</b>	<b>Titre du tableau</b>	<b>Numéro de la page</b>
1	Les ERO radicalaires	03
2	Les ERO non radicalaires	04
3	Principales classes et structure des flavonoïdes	23

**Listes des figures**

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
Figure 1	La balance oxydants/antioxydants en équilibre	02
Figure2	Production du monoxyde d'azote	06
Figure 3	Formation du peroxydinitrite	07
Figure 4	L'origine des différents radicaux libres oxygènes et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie	07
Figure 5	Les principales sources de génération de radicaux libres et leur catabolisme	08
Figure 6	Le transport électronique à travers la chaîne respiratoire mitochondriale et la production des ROS.	09
Figure 7	Mécanisme de réduction de l'hypoxanthine en acide uréique	10
Figure 8	Principaux dommages cellulaires induits par les espèces réactives de l'oxygène et les effets sur les lipides, les protéines et l'ADN	12
Figure 9	Lésion de l'ADN formée par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules.	13
Figure 10	Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire	14
Figure 11	Les réactions en chaîne de la peroxydation lipidique	15
Figure 12	Oxydation au sens large du glucose ou « Glycosoxydation », selon les 2 voies Principales, glycosylation non enzymatique des protéines en haut, et oxydation au sens strict du glucose en bas. PFG produits finaux de glycosylation	16
Figure 13	Pyramide du system de défense anti oxydant	17
Figure 14	Action de la glutathion peroxydase	18
Figure 15	Illustration d'un mécanisme d'action des polyphénols : la donation D'hydrogène. Le radical formé devient moins dangereux	20

Figure 16	Dr. Alois Alzheimer 1862-1915	29
Figure17	Anatmie de surface d'un hémisphère cérébral,	30
Figure 18	Légère maladie d'Alzheimer	31
Figure 19	Maladie d'Alzheimer modérée	32
Figure 20	Maladie d'Alzheimer grave	33
Figure21	Schéma illustratif de l'évolution des symptômes de la maladie d'Alzheimer selon la valeur du MMSE.	35
Figure 22	IRM d'un cerveau sain (à droite) et d'un cerveau malade (à gauche)	37
Figure23	Schéma illustrant la présence de plaques séniles entre les cellules nerveuses. En bas à droite, neurones d'un patient sain	40
Figure 24	Le précurseur de la protéine amyloïd (APP)	41
Figure 25	Le clivage de l'APP	42
Figure 26	Differents processus protolytique de la proteine APP et les fragments générés	43
Figure 27	Stabilisation des microtubules par la protéine tau et hyperphosphorylation anormale des protéines tau	44
Figure 28	Phosphorylation normal et pathologique de la protéine Tau dans la MA	45
Figure 29	Modèle de neurodégénérescence induite par la protéine Tau	47
Figure 30	Le stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer	48
Figure 31	Thymus vulgaris	52

## Liste des abréviations

**ERO** : Espèces radicalaires (ou réactives) de l'oxygène

**RL** : Radicaux libres

**RNS** : Espèces réactives d'azote

**CLS** : Espèces réactives de chlore

**O<sub>2</sub><sup>•-</sup>** : Anion superoxyde

**OH<sup>•</sup>** : Radical hydroxyle

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène

**ONOO<sup>-</sup>** : Peroxynitrite

**RO<sup>•</sup>** : Radical alkoxyde

**ROO<sup>•</sup>** : Radical peroxyde

**SH** : Groupement sulfhydryle

**Q10** : Ubiquinol

**CoQ10** : Coenzyme Q10

**ATP** : Adénosine triphosphate

**ADN** : Acide désoxyribonucléique.

**NADP<sup>+</sup>** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate forme oxydée

**NADPH** : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate forme réduite

**NADH.H<sup>+</sup>**: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit

**INH** : isonicotinic acid hydrazide

**MDA**: Malondialdéhyde

**TBARS**: Tiobarbituric acid reactive substance

**Sn** : Le sélénium

**4-HNE** : 4-hydroxy-2-nonénale

**PFG** : Produits Finaux de Glycosylation

**SOD** : Le super oxyde dismutase

**CAT** : Catalase

**GPx** : Glutathione peroxydase

**GR** : Glutathione réductase

**GS** : Glutathione\_synthétase

**GSH** : Glutathion

**GSSG** : Bisulfure de glutathion

**TrXR** : Thiorédoxine réductase

**LDL** :Low density lipoprotéine

**AM** :Maladie d'Alzheimer

**AB** :Peptide $\beta$ \_amyloïde

**APP** :Amyloïde protéine précurseur

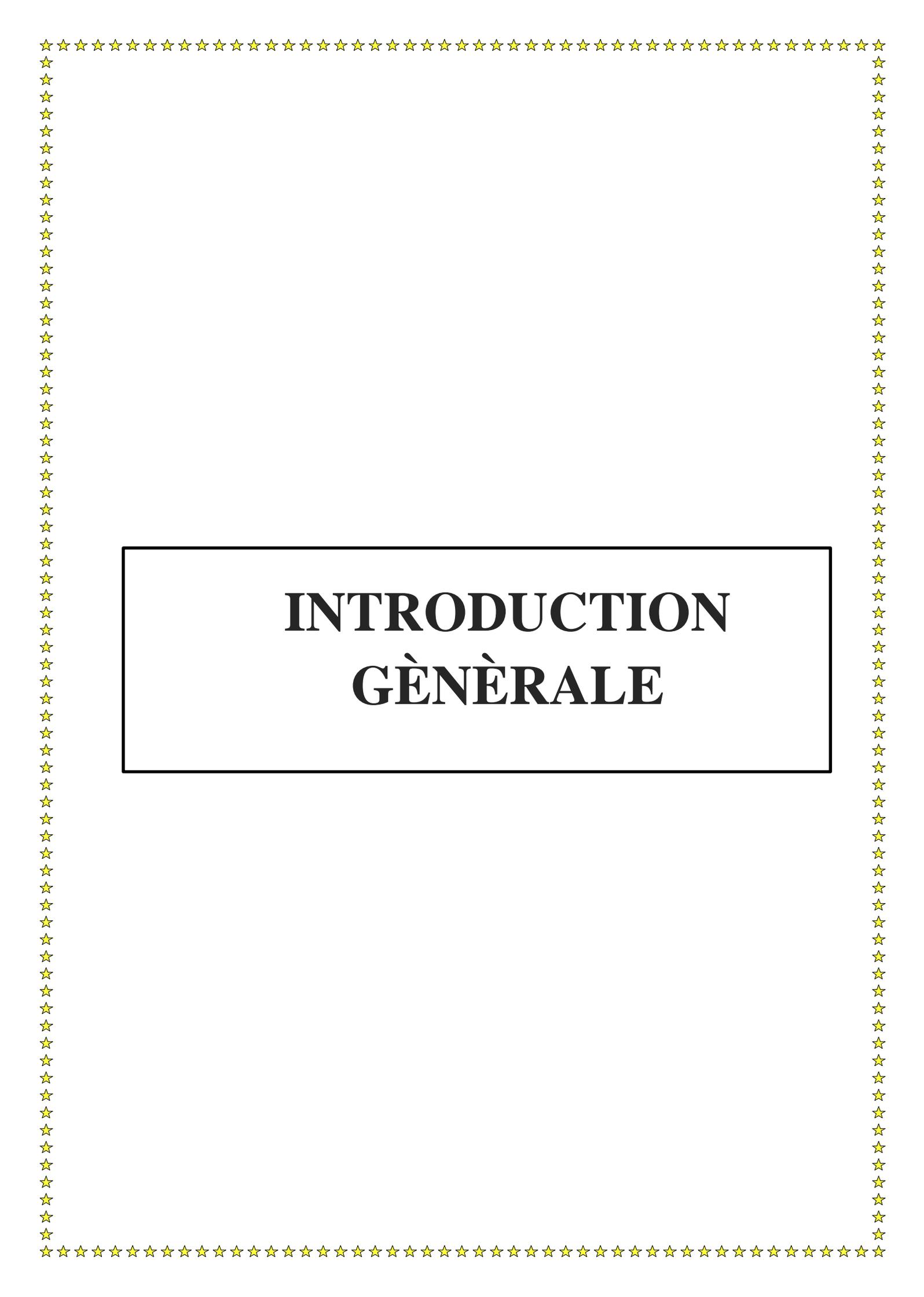
**Tau** : Protéine tau phosphorylée

**PS** : Plaque sénile

**PS1** :Préséniline1

**PS2** :Préséniline2

**MMS** : Mini Mentale State Examination

A decorative border of small yellow stars with black outlines surrounds the entire page. The stars are arranged in a rectangular frame, with a slightly thicker line of stars at the top and bottom edges.

# **INTRODUCTION GÉNÉRALE**

## *Introduction générale*

Notre travail de recherche est centré sur autour du stress oxydant, qui est la résulte du déséquilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydants, au profit des premiers.

Les radicaux libres de l'oxygène sont des armes à double tranchant, ils protègent l'organisme contre les microorganismes et les cellules tumorales, mais ils sont aussi à l'origine de l'altération et de l'usure des tissus. Donc, ils sont responsables de la toxicité de l'oxygène et de ses effets mutagènes. L'ensemble de ces effets négatifs de l'oxygène est appelé le stress oxydant

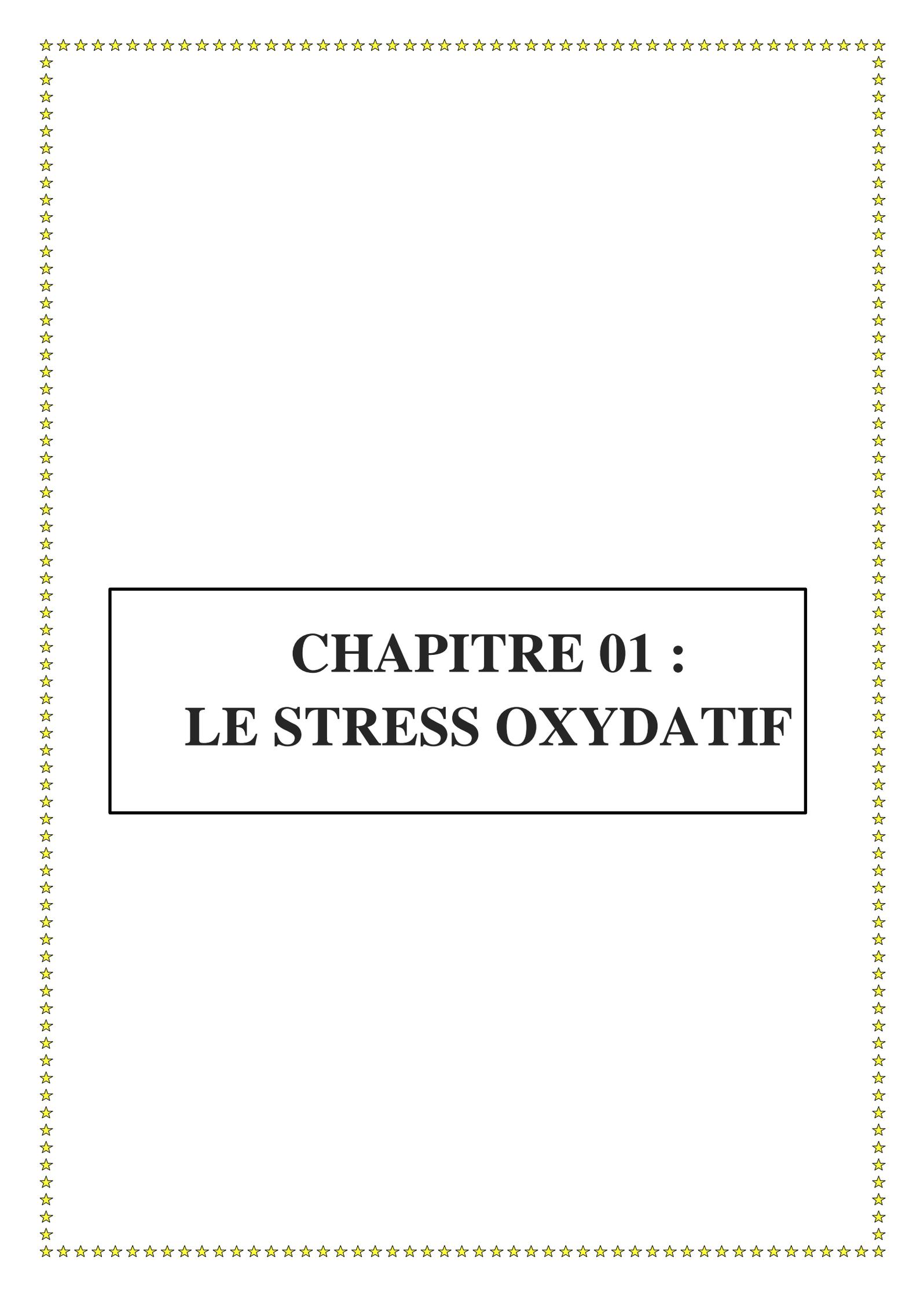
La deuxième partie de ce travail traite nombreuses pathologies de RL, les espèces réactives de l'oxygène (Reactive oxygen species ROS) sont capables d'endommager diverses biomolécules telles que les protéines, les acides désoxyribonucléiques (ADN) ou les acides gras polyinsaturés.

La troisième partie est consacrée à la raison de l'existence d'un déséquilibre entre la production des substances et la capacité de défense antioxydante. Les antioxydants peuvent agir par plusieurs manières, leur mécanisme d'action peut être direct ou indirect, en tant que partie de la structure d'enzymes et/ou cofacteurs d'enzymes antioxydants, comme dans le cas des oligoéléments (zinc, cuivre et sélénium).

La quatrième partie aborde les nombreuses pathologies dont stress oxydant est lié, par exemple l'athérosclérose, les cancers, le diabète de type 2, les maladies neurodégénératives et rhumatismales. Dans cette partie, nous ne sommes pas détaillés ces maladies, car nous avons choisi une maladie et abordé sa physiopathologie, du fait qu'elle avait trait au stress oxydatif et à la mesure dans laquelle elle l'avait affecté.

La cinquième partie concerne la maladie d'Alzheimer (MA) qui occupe aujourd'hui une place de plus en plus importante au sein de notre société. Ceci est notamment imputé au vieillissement de la population dans la mesure où le risque de développer cette pathologie augmente avec l'avancée dans l'âge. Nous avons étudié la physiopathologie de cette maladie et l'effet du stress oxydatif sur elle.

Dernièrement nous avons évoqué quelques plantes médicinales utilisées pour lutter contre le stress oxydatif.



**CHAPITRE 01 :**  
**LE STRESS OXYDATIF**

## Introduction

Le stress oxydatif ou stress oxydant correspond à une agression des cellules par des radicaux libres, aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène » (ERO). Il ne faut pas confondre stress oxydatif, qui s'observe au niveau cellulaire, et stress psychologique, au niveau de l'organisme<sup>1</sup>.

### 1-Le stress oxydant :

Le stress oxydant est défini par un déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires (ou réactives) de l'oxygène (ERO) et les capacités cellulaires antioxydantes. Les ERO ont été considérées comme des sous-produits toxiques du métabolisme normal de l'oxygène et impliquées dans de nombreuses pathologies.

Cependant, depuis plusieurs années, la production contrôlée des radicaux apparaît comme un mécanisme essentiel de la signalisation cellulaire qui participe au maintien de l'homéostasie de la cellule. Les effets des radicaux libres en Biologie sont maintenant bien documentés. Non seulement les organismes vivants qui sont adaptés et peuvent coexister en présence de radicaux ERO, mais ils ont également développé des mécanismes pour les utiliser à leur avantage. Néanmoins, les sources de radicaux et leurs mécanismes d'action sont souvent mal définis. Cette revue fait ainsi le point sur les principales propriétés des ERO et leurs effets paradoxaux. (Camille Migdal, 2011).



Figure 01 : La balance oxydants/antioxydants en équilibre (Reuter et al, 2010)

<sup>1</sup> [Http://www.wikipedia.com/stress\\_oxydant](http://www.wikipedia.com/stress_oxydant)

## **2-Définition de radicaux libres :**

Les radicaux libres sont toutes les espèces chimiques, chargées ou non, qui ont dans leur structure atomique un électron non apparié ou impair dans l'orbitale externe, ceci leur donne une configuration spatiale qui génère une grande instabilité (indiquée par le point situé à droite du symbole). Ils ont une structure biradicale, et sont très réactifs, ont une demi-vie courte, ils agissent donc près du site où ils se sont formés et sont difficiles à doser.

D'autre côté, du point de vue moléculaire, ce sont des petites molécules omniprésentes et diffusibles qui sont produites par différents mécanismes, (M Berger 2006) y compris la chaîne respiratoire mitochondriale, la chaîne de transport d'électrons au niveau microsomique et dans les chloroplastes, et des réactions d'oxydation qui produisent des dommages cellulaires (oxydants) en interagissant avec les principales biomolécules de l'organisme.

## **3-Espèces réactives de l'oxygène (ERO) de l'azote (RSN) et du chlore (CLS) :**

### **\* Définition des ERO et RL :**

Les ERO sont souvent associées aux radicaux libres. On définit par le terme de radicaux libres RL, tout atome, groupe d'atomes ou molécules qui possède(nt) sur son orbital externe un électron célibataire non apparié. Les radicaux libres sont des substances chimiques très instables, de durée de vie très courte (10<sup>-9</sup> à 10<sup>-6</sup> s) et très réactives du fait que leur électron célibataire cherche à se ré-apparier. Un radical libre, cherche à se stabiliser au détriment des structures environnantes.

L'exemple le plus simple d'un radical libre est l'hydrogène qui possède un seul électron non apparié sur sa couche orbitale externe. Ainsi, les radicaux libres ne sont pas forcément associés à des espèces dérivant de l'oxygène, la notion de réactivité n'est pas forcément relative aux radicaux libres.

Les ERO désignent à la fois des espèces radicalaires de l'oxygène et des espèces non radicalaires. Ainsi, tous les radicaux oxygénés sont des ERO, mais tous les ERO ne sont pas des radicaux libres (Garrel C, et al 2017).

### **3-1 Différents types d'ERO :**

#### **3-1-1-ERO radicalaires :**

Les espèces radicalaires ou radicales libres de l'oxygène (RLO) possèdent un électron non apparié. Il existe aussi des espèces radicalaires dérivant de l'azote mais appartenant à la classe des espèces réactives oxygénées.

Le tableau suivant liste quelques ERO radicalaires :

Dénomination	Formule chimique
Anion superoxyde	$O_2^{\bullet-}$
Radical hydroxyle	$HO^{\bullet}$
Radical perhydroxyle	$HO_2^{\bullet}$
Radical peroxyde	$ROO^{\bullet}$
Radical alkoxyde	$RO^{\bullet}$

Tableau 01 : Liste de quelques ERO radicalaires

### 3-1-2. ERO non radicalaires :

Les dérivés non radicalaires ne possèdent pas d'électron célibataire, ce sont des espèces activées dérivant de l'oxygène ou de l'azote ou chlore. Ils réagissent avec des métaux.

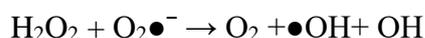
Le tableau suivant liste quelques ERO non radicalaires :

Dénomination	Formule chimique
Oxygène singulet	$1O_2$
Peroxyde d'hydrogène	$H_2O_2$
Nitreperoxyde	$ONOOH$
Peroxynitrite	$ONOO$
Ion Hypochlorite	$ClO^-$

Tableau 02 : Liste de quelques ERO non radicalaires

### 3-1-1 Anion superoxyde :

L'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ) est le principal précurseur de la plupart des ROS, il est généré par l'addition d'un électron à l' $O_2$ . Sa principale source dans une cellule est le complexe I et le complexe III de la chaîne de transport d'électrons mitochondriale. (Piechota-Polanczyk et al, 2014), il possède la plus faible réactivité vis-à-vis des substrats bio-organiques à raison, d'une vitesse faible constante. (Migdal et al, 2011). L' $O_2^{\bullet-}$  génère d'autres espèces radicales secondaires, en participant à la réaction d'Haber-Weiss, pour former un radical hydroxyle ( $OH^{\bullet}$ ) et un anion hydroxylé ( $OH^-$ ) selon la réaction suivante (Santo et al, 2016) :



### 3-1-2 : Radical hydroxyle HO• :

Les OH• sont les radicaux les plus délétères. Ils présentent une réactivité extrême, une demi-vie limitée (10-10 s dans les systèmes biologiques), ils diffusent donc peu et sont les plus toxiques lors d'un SO. Ils agissent selon trois mécanismes : en arrachant soit un électron ( $\cdot\text{OH} + \text{Fe}_2^+ \rightarrow \text{Fe}_3^{++}\text{OH}^-$ ) soit un atome d'hydrogène ( $\cdot\text{OH} + \text{RH} \rightarrow \text{R}\cdot + \text{H}_2\text{O}$ ) ou encore en s'additionnant sur les doubles liaisons ( $\cdot\text{OH} + >\text{C}=\text{C}< \rightarrow >\text{C}(\text{OH})\cdot$ ). Leurs cibles biologiques sont la plupart des molécules organiques et inorganiques des cellules, en particulier l'ADN, les protéines, les lipides, les acide-aminés, les sucres et les métaux. Le radical •OH est produit au sein des cellules, soit suite à la réaction de Haber-Weiss, ou bien la réaction de Fenton qui nécessite des catalyseurs métalliques (Favier A 2003).

### 3-1-3 Peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :

Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) est un produit réducteur à deux électrons de l'oxygène. Il n'a pas d'électrons non appariés et n'est pas de nature radicale. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est seulement un agent oxydant ou réducteur faible qui est capable de participer à la transduction de signal. Par exemple, les protéines kinases sont impliquées dans la prolifération cellulaire, la différenciation et la réponse au stress. L'altération de leur activité par RS (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ONOO, HOCl), par exemple, en raison de l'oxydation des groupes -SH (le plus sensible à l'oxydation est thiolate - S) peut entraîner la modulation des activités du facteur de transcription dépendant de redox et de l'expression des gènes. Toutes les classes de protéines kinases peuvent être activées par RS selon le type de cellule, le niveau de RS, et le temps d'action résultant en prolifération cytoprotection, survie cellulaire, ou apoptose et donc influençant le devenir des cellules (Favier, 2003).

### 3-1-4 Radical peroxyde, Radical alkoxyde

Les radicaux alkoxyde et peroxyde (RO• et ROO•) sont des radicaux liés à la peroxydation d'acides gras dans les lipides. Le ROO• est formé de radicaux centrés sur le carbone en présence d'oxygène. Les deux radicaux organiques peuvent se former lors de la décomposition des lipoperoxydes (ROOH) par chauffage et rayonnement UV, en présence d'ions métalliques de transition.



Les peroxydes organiques peuvent être également décomposés par le super-oxyde-protoné en radical peroxyde et le peroxyde d'hydrogène selon la réaction suivante :



Les  $\text{ROO}\bullet$  et  $\text{RO}\bullet$  sont des oxydants relativement bons avec un potentiel électrochimique élevé (un potentiel positif plus élevé de la paire redox signifie un meilleur oxydant, un oxydant plus fort, et un potentiel redox plus négatif) (Zdenka Durackova, 2014).

### 3-2 Espèces réactives de l'azote RSN :

Les RSN sont synthétisés à partir du monoxyde d'azote (NO) et de l'anion superoxyde (l'élément principal donnant naissance aux espèces réactives d'oxygène ou ROS) donnant lieu au peroxyde nitrite ( $\text{ONOO}^-$ ), substrat hautement réactif (Favier, 2003).

La voie principale de la synthèse du peroxyde nitrite est la voie de l'oxyde nitrique synthase 2 induite par les cytokines et l'interféron au niveau des macrophages. Le fonctionnement des RNS et des ROS est intimement lié, et les phagocytes (macrophages et mastocytes) les utilisent afin de détruire les éléments phagocytés. Ils constituent l'un des éléments imitateurs de la durée de vie des phagocytes car ils n'attaquent pas seulement les microbes et les éléments phagocytés mais aussi le phagocyte lui-même. L'utilisation du NO par l'endothélium vasculaire (vasodilatation), provoque la transmutation d'une infime partie du NO en RNS en présence de l'anion superoxyde et toujours sous l'action de l'oxyde nitrique synthase (Sahnoun et al. 1998).

#### 3-2-1 : Monoxyde d'azote NO

Le  $\text{NO}\bullet$  est le produit résultant de la transformation de la L-arginine en L-citruline grâce à une famille d'enzymes : Les monoxydes d'azote synthases (NOS) (Delattre J et al. 2005).

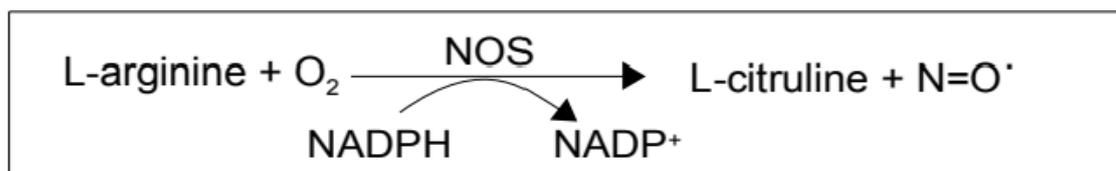


Figure 02 : Formule de la production du monoxyde d'azote.

Le  $\text{NO}\bullet$  peut réagir avec une grande variété de substances et de RL et conduire par exemple après la réaction avec le  $\text{H}_2\text{O}_2$ , à la formation de nitrite ( $\text{NO}_2^-$ ) ou de nitrate ( $\text{NO}_3^-$ ) (Delattre J et al. 2005).

#### 3-2-2 Peroxyde nitrite $\text{ONOO}^-$ :

L' $\text{ONOO}^-$  est formé suite à la réaction entre  $\text{O}_2\bullet^-$  et  $\text{NO}\bullet$  avec une constante de vitesse de l'ordre de  $6,7 \cdot 10^9 \text{ L/mol} \cdot \text{s}$ . La forme protonée du radical  $\text{ONOO}^-$  ( $\text{ONOOH}$ ) est un agent

oxydant puissant causant des dommages importants similaires à ceux observés avec  $\bullet\text{OH}$  (Delattre J et al. 2005).



Figure 03 : Formule de la formation du peroxynitrite (Delattre J, et al 2005)

### 3-3 Espèces réactives du chlore :

#### 3-3-1 L'acide hypochloreux HOCL :

Le HOCL est formé à partir du peroxyde d'hydrogène. Il passe facilement à travers les membranes biologiques, et peut altérer les constituants protéiques de la cellule à cause de son fort pouvoir oxydant. (Powers S et al. 2008).

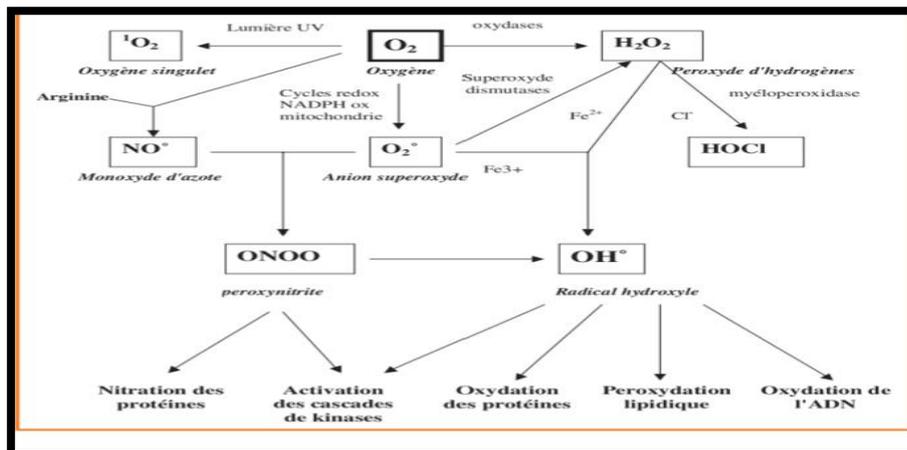


Figure 04 : Schéma illustrant l'origine des différents radicaux libres oxygénés et des espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie (Hazout et al. 2008).

## 4 - Origine des radicaux libres

### 4-1 les sources exogènes des radicaux libres :

Les espèces réactives d'oxygène peuvent être produites par des processus exogènes, les sources environnementales comprennent les rayonnements ionisants, et les polluants comme les produits chimiques qui favorisent la formation des superoxydes tels que les quinones, les nitroaromatiques et les herbicides (par exemple le paraquat).

La fumée de cigarette contient des composés organiques et de nombreux radicaux, comme le superoxyde et l'oxyde nitrique. Les ions de métaux lourds, tels que le Fer, le Cuivre,

le Cadmium, le Mercure, peuvent induire la génération des radicaux réactifs et provoquent des lésions cellulaires (Birben E., et al 2012).

L'ingestion d'alcool est suivie de la formation des radicaux libres selon divers mécanismes. Laxanthine oxydase et l'aldéhyde oxydase peuvent oxyder le principal métabolite de l'éthanol, l'acétaldéhyde, avec production d' $O_2^{\bullet-}$ . D'autre part l'éthanol stimule également la production d'anion superoxyde par induction de la synthèse des NADPHoxydase, NADPHcytochromeréductase et du cytochrome P<sub>450</sub>. (Robineau P, Mercier T 2012).

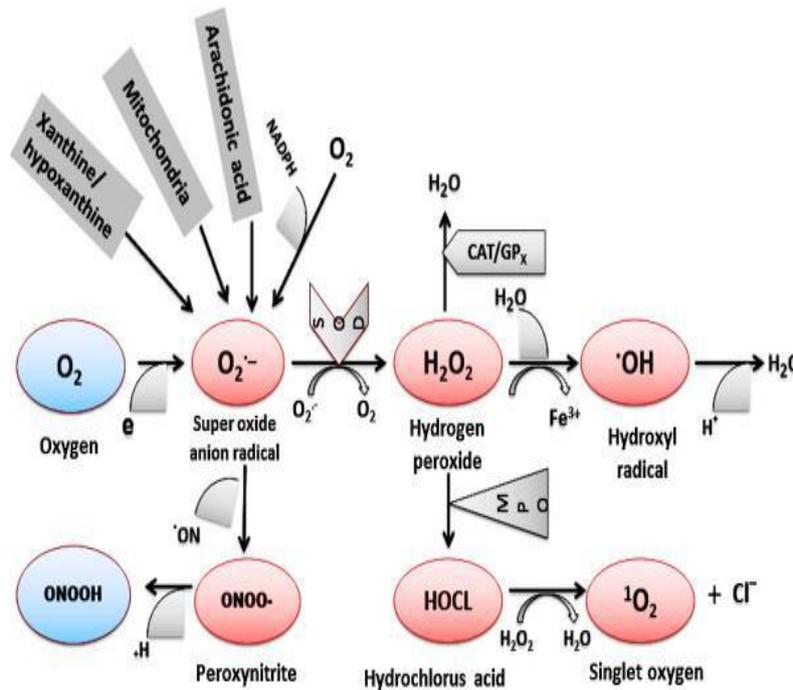
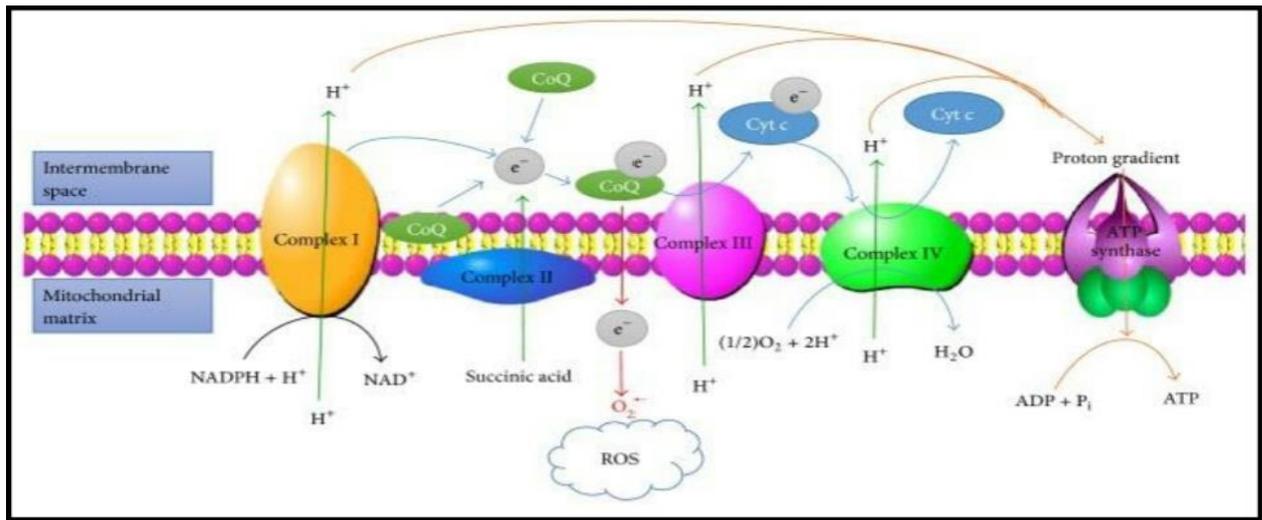


Figure 05 : Schéma des principales sources de génération de radicaux libres et leur catabolisme (Robineau P, Mercier T 2012).

## 4-2 sources des endogène réactives de l'oxygène :

### 4-2-1- Oxygène et chaîne respiratoire mitochondriale :

À l'exception de certains organismes anaérobies et aérotolestants, l'oxygène (ou dioxygène O<sub>2</sub>) est indispensable à la production d'énergie par de nombreux êtres vivants (animaux, plantes, bactéries). Cette production d'énergie (sous forme d'ATP) appelée phosphorylation oxydative se fait notamment par l'intermédiaire de chaînes de transport d'électrons présentes dans la membrane interne des mitochondries (Mazat JP et al. 2010) Ainsi, la mitochondrie est une source continue de radicaux libres, elle permet la formation de trois espèces radicalaires :  $O_2^{\bullet-}$ ,  $HO^{\bullet}$  et  $H_2O_2$ .



**Figure 06 :** Schéma illustrant le transport électronique à travers la chaîne respiratoire mitochondriale et la production des ROS (Li et al, 2017)

Au niveau du Complexe I, la catalyse de l'oxydation du NADH en  $\text{NAD}^+$  conduit à la libération des protons, la réduction du coenzyme Q, et la libération d'énergie qui permet le transport des protons.

Au niveau du Complexe II, se passe la catalyse de l'oxydation du succinate en fumarate, et les hydrogènes sont transférés au coenzyme Q en permettant la réduction de celui-ci en ubiquinol.

Au niveau du Complexe III, les protons sont apportés par le coenzyme Q à ce complexe enzymatique, ces derniers sont le substrat de l'ubiquinol cytochrome C oxydoreductase. Les électrons sont transportés par le cytochrome C qui se déplace dans l'espace intermembranaire.

Au niveau du Complexe IV, les électrons apportés par le cytochrome C sont le substrat de ce complexe enzymatique. Ces électrons sont transférés à l'oxygène en permettant de réduire ce dernier en  $\text{H}_2\text{O}$ . La réaction est exergonique. L'énergie libérée est utilisée par l'enzyme pour transporter des protons.

Au niveau du Complexe V ATP synthase le protéine complexe qui récupère l'énergie fournie par les autres enzymes.

Les complexes I et III sont les sources majeures d'ERO, le pool de coenzyme Q (ubiquinone) sera régénéré par auto-oxydation. Au cours de cette régénération, l'anion superoxyde se forme d'une part, et d'autre part l'ubiquinol à l'aide du cytochrome réductase réduit le cytochrome C.

Le cytochrome permet la réduction de l'oxygène en eau dans le cytoplasme de la cellule. L'ubiquinol perd un électron et donc se réduit en une espèce radicalaire qui est

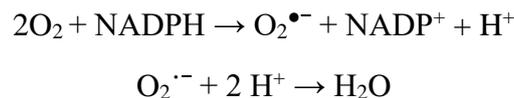
l'ubisemiquinone. Ce dernier réduit l'oxygène en un anion superoxyde dans la matrice de la mitochondrie.

Le superoxyde dismutase transforme l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène est transformé en radical hydroxyle par la réaction d'Haber et Weiss à l'intérieur de la mitochondrie. (Ayoub Bensakhria 2018).

#### 4-2-2 le NADPH oxydase :

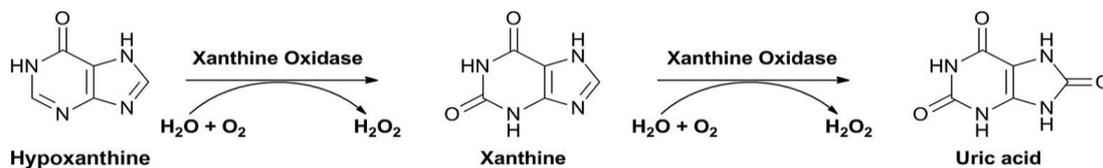
La NADPH oxydase est un complexe enzymatique membranaire. Il est considéré comme des enzymes exprimées uniquement dans les cellules immunitaires (macrophages et Monocytes), On à decouvert qu'il existait sept (7) isoformes de NADPH oxydase exprimées dans divers tissus et impliquées dans divers processus biologiques (Paravicini TM, et al 2008).

Les NADPH oxydases catalysent la réaction d'oxydation du NADPH par l'oxygène (O<sub>2</sub>), ce qui produit du NADP<sup>+</sup>, du H<sup>+</sup> et de l'O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Ces deux derniers composés réagissent entre eux pour former du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) selon la réaction suivante :



#### 4-2-3. Xanthine oxydase:

Le Xanthine oxydase est une enzyme cytosolique qui génère des ERO en réduisant l'hypoxanthine en xanthine ainsi que la xanthine en acide urique selon la figure 7.



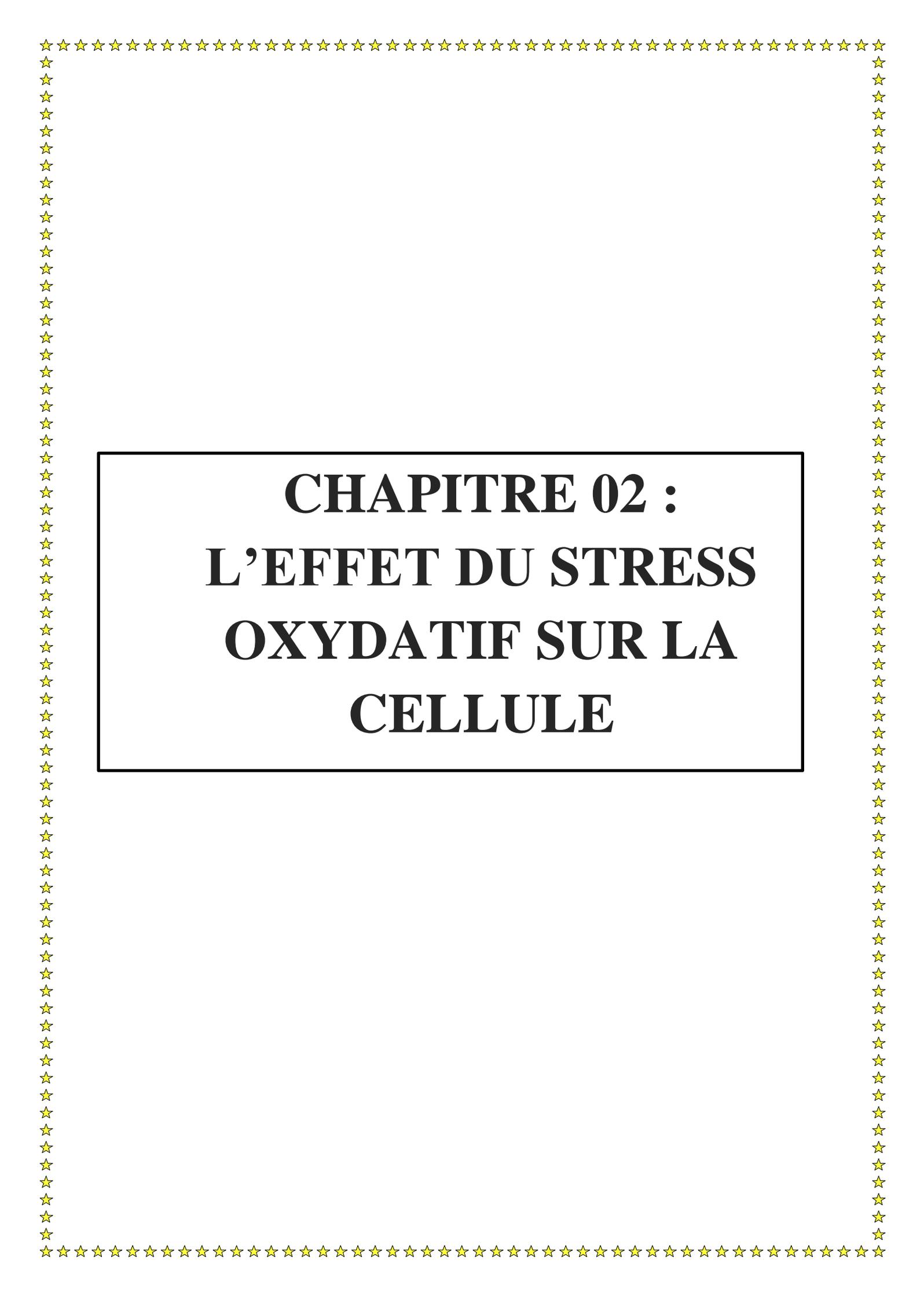
**Figure 07** : Schéma du mécanisme de réduction de l'hypoxanthine en acide urique (Lytvyn Y, et al 2015)

Cette enzyme est surtout présente dans le foie mais peut se retrouver dans la circulation en cas d'atteinte hépatique. La production des ERO par la xanthine oxydase est faible en condition physiologique mais jouerait un rôle important lors de l'ischémie-reperfusion.

Dans le cas de l'ischémie (Lytvyn Y, et al 2015), la grande consommation de l'ATP conduit à une accumulation d'hypoxanthine et de xanthine et donc une production des ERO plus importante.

## **Conclusion**

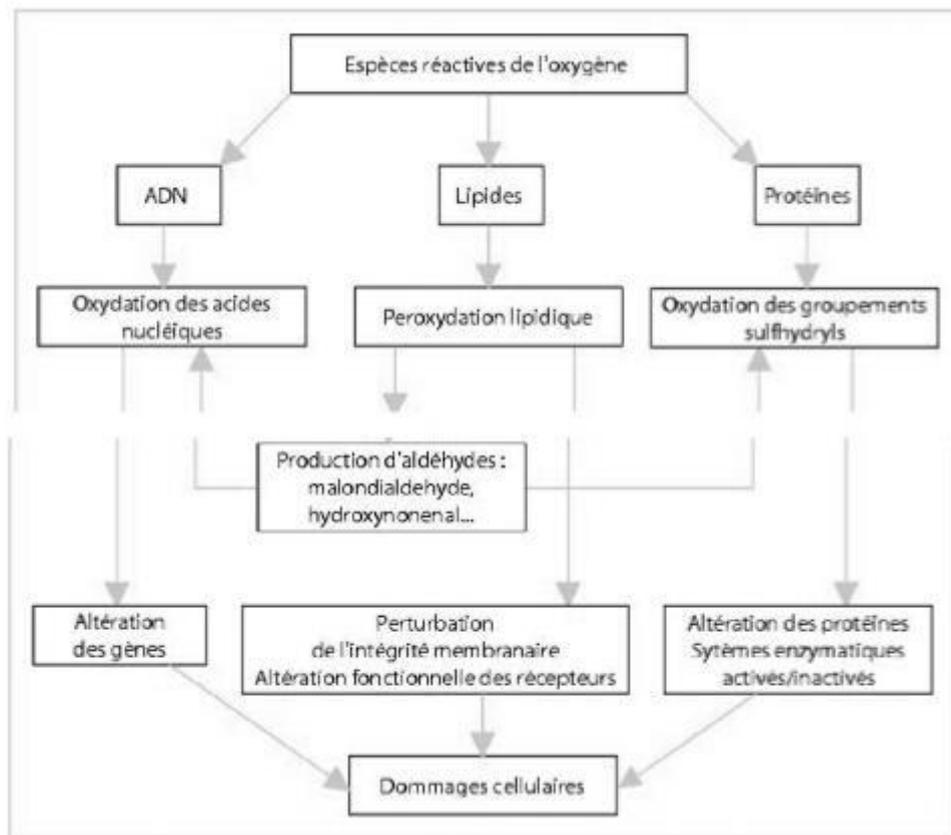
Dans ce chapitre nous avons parlé du stress oxydatif, et nous avons aussi défini les espèces réactives et ses différents types, ainsi que les radicaux libres et ses originaux, nous avons aussi défini les sources des endogènes réactives de l'oxygène. Dans le prochain chapitre nous allons aborder l'effet du stress oxydatif sur la cellule.



**CHAPITRE 02 :**  
**L'EFFET DU STRESS**  
**OXYDATIF SUR LA**  
**CELLULE**

## Introduction

La production excessive des radicaux libres provoque des lésions directes des molécules biologiques (oxydation des protéines, de l'ADN, des lipides et des glucides) mais aussi des lésions secondaires dues aux caractères cytotoxiques et mutagénèse des métabolites libérés notamment lors d'oxydation des lipides.



**Figure 08 :** Schéma illustrant les principaux dommages cellulaires induits par les espèces réactives de l'oxygène et les effets sur les lipides, les protéines et l'ADN (Monteil Cet al 2004)

### 1-Dommage oxydatif de l'ADN, L'oxydation des acides nucléiques (action sur l'ADN)

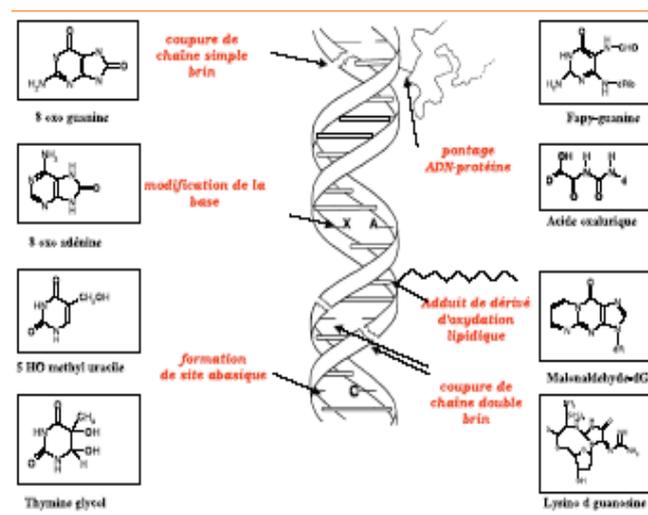
Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîne l'oxydation des bases, en engendrant un grand nombre de bases modifiées : 8 oxo-guanine, 8 nitro-guanine (Favier, 2003). Ceci peut aussi attaquer la liaison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

Ainsi nous constatons que ces dommages peuvent participer à une mutagénèse, à un arrêt des divisions cellulaires par blocage des mécanismes de réplication, à un arrêt de la synthèse protéique par blocage des mécanismes de transcription/traduction, et enfin à une mort cellulaire.

Les ERO pourraient même être impliquées dans l'initiation et la progression d'un cancer induit par le stress oxydant (**McMichael M. 2007**).



**Figure 09** : Schéma illustratif de la lésion de l'ADN formée par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (**Favier, 2003**).

## 2-Les dommages oxydatif des 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.

D'autres lésions irréversibles conduisent à la formation d'un intermédiaire radicalaire. 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 (enzymes, anti-enzymes, récepteurs...) 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 lipofuschines caractéristiques des tissus des sujets âgés (Favier, 2003).

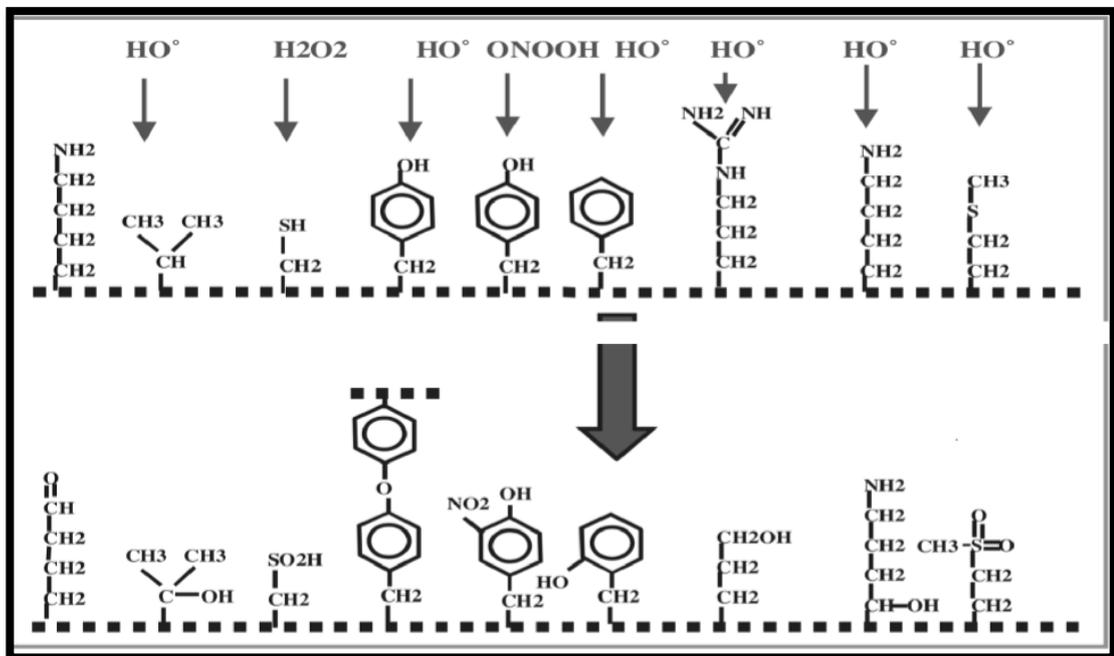


Figure 10 : Schéma de la nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire (Favier, 2003).

### 3-Les dommages oxydatifs des lipides :

Au niveau cellulaire les ROS et les NRS sont capable de provoquer des dommages, soit une peroxydation des lipides, ou une oxydation des protéines, ou encore des mutations de l'ADN.

Ces altérations peuvent conduire à des pertes de fonction et d'intégrité, voire à la mort cellulaire notamment par l'intermédiaire de l'apoptose (mort cellulaire programmée). Les ROS initient également l'apoptose en activant l'ouverture du pore de transition de perméabilité (PTP).

La toxicité aux antituberculeux a été attribuée à la formation des ROS, à la peroxydation lipidique et à une déplétion du système anti-radicalaire endogène (Teixeira et al. 2013). La Peroxydation des lipides endogènes a été montrée pour être un facteur important dans l'action cytotoxique de l'INH et RIF (Santhosh et al, 2007).

Durant cette réaction les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par les ROS et les RNS, qui sont capable d'arracher un hydrogène sur les carbonnes situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde (Figure 11).

Cette réaction appelée peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne car le radical peroxyde formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué (Favier., 2003).

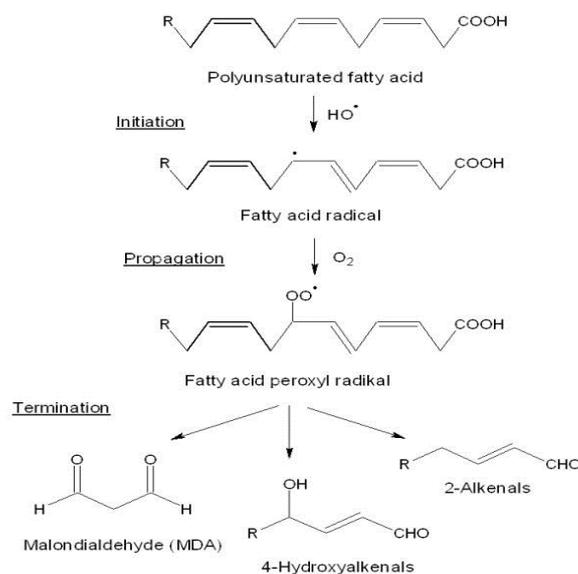
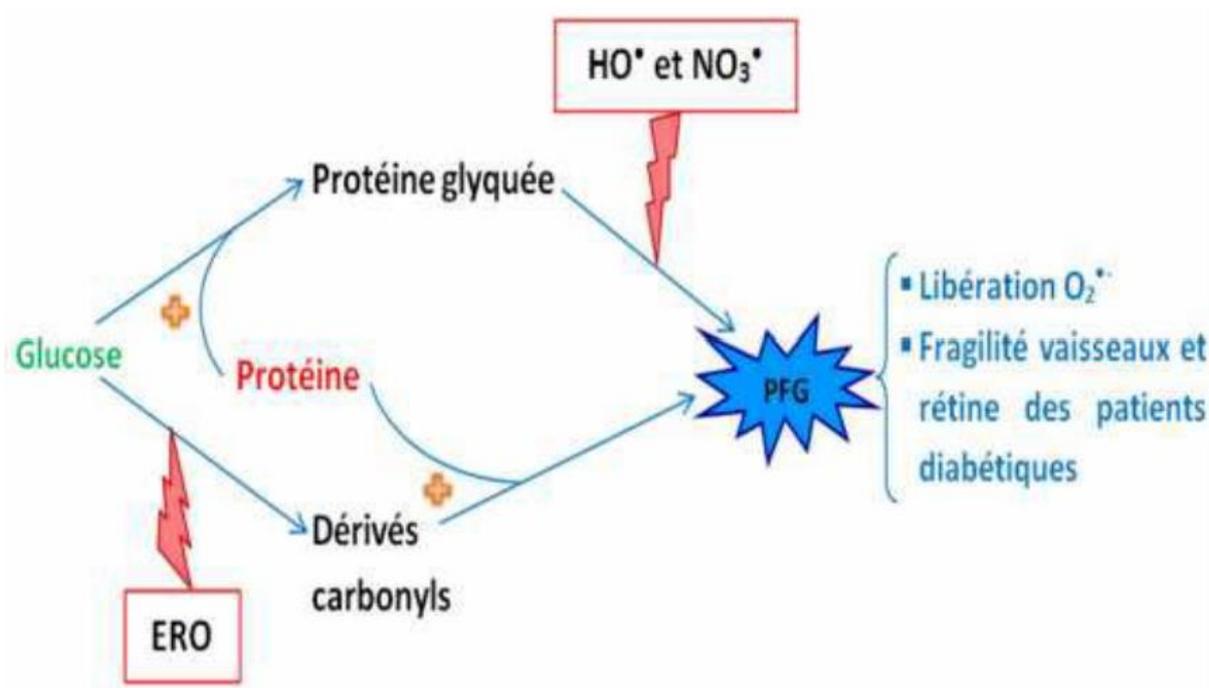


Figure 11 : Schéma des réactions en chaîne de la peroxydation lipidique (HalliwellB, et al 2008).

#### 4-Le dommage oxydatif des glucides :

Les cibles glucidiques sont essentiellement le glucose et les protéoglycanes du cartilage. L'oxydation au sens large du terme est aussi appelée « glycosoxydation », elle se fait en deux mécanismes possibles (Halliwell B., et al 2007).

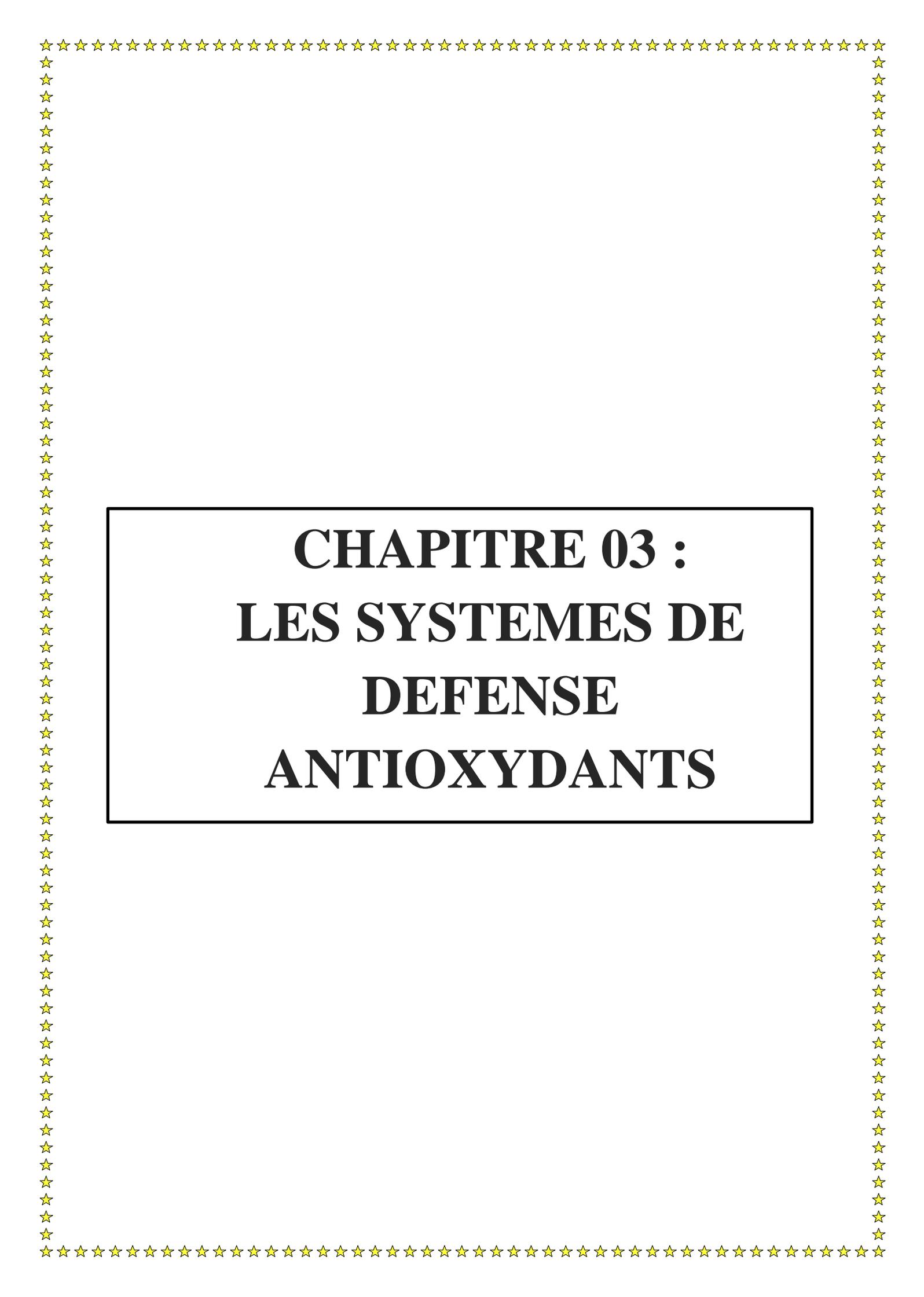
- Soit oxydation au sens strict du glucose, donnant des dérivés carbonyles susceptibles de réagir avec une protéine, pour aboutir à la formation de « Produits Finaux de Glycosylation (PFG) » ;
- Soit formation d'une liaison covalente entre un ose et les groupements amines libres d'une protéine on parle de « glycosylation non-enzymatique des protéines ». Cela forme une protéine glyquée, qui peut être attaquée par des ERO telles que  $\text{HO}\bullet$  ou  $\text{NO}_3^-$  pour former des Produits Finaux de Glycosylation (PFG).



**Figure 12 :** l'oxydation au sens large du glucose ou « Glycosoxydation », selon les 2 voies Principales, (Halliwell B., et al 2007).

## Conclusion

Dans ce chapitre nous avons abordé l'effet du stress oxydatif sur la cellule, et nous avons aussi énuméré les principaux dommages cellulaires induits par les espèces réactives de l'oxygène et les effets sur les lipides, les protéines et l'ADN. Dans le prochain chapitre nous parlons des systèmes de défense antioxydants.



**CHAPITRE 03 :**  
**LES SYSTEMES DE**  
**DEFENSE**  
**ANTIOXYDANTS**

## Introduction

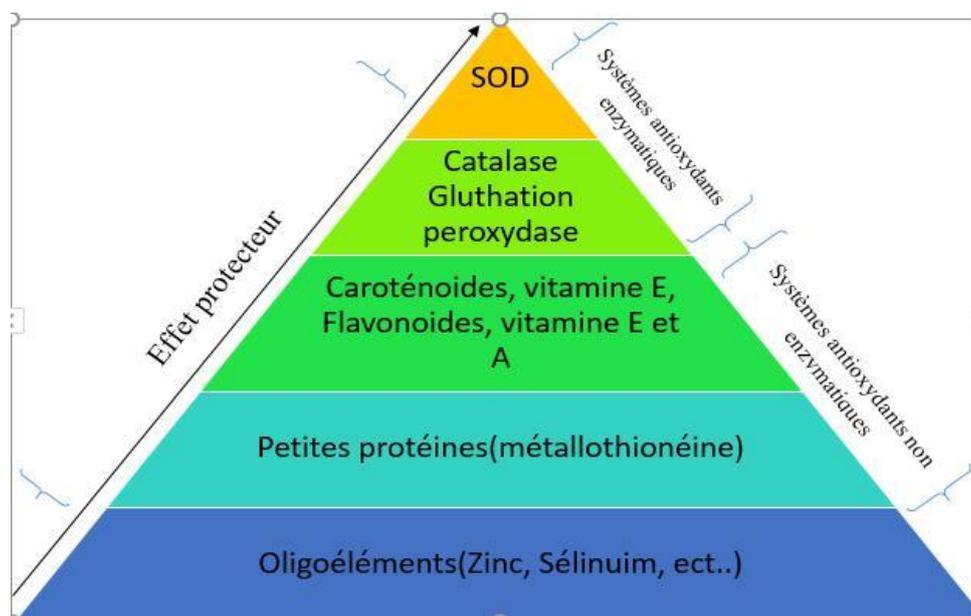
Pour se protéger des effets délétères des EOA, l'organisme dispose d'un ensemble complexe de défense antioxydant.

## Définition

Les antioxydants sont des substances capables de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme et permettent de maintenir au niveau de la cellule des concentrations non cytotoxiques de ROS. L'organisme réagit donc de façon constante à cette production permanente de radicaux libres (**Favier, 2003**).

Les antioxydants sont des systèmes :

1. Enzymatiques ;
2. Non-enzymatiques

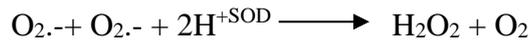


**Figure 13 :** Le Pyramide du système de défense anti oxydant.

### 1-Le system de défonce enzymatique :

#### 1-Le super oxyde dismutase (SOD) :

Le Superoxyde dismutase est l'enzyme antioxydant la plus importante dans la défense contre le stress oxydatif (Anderson et al, 1997). On distingue trois (3) isoformes de SOD. la SOD contenant du cuivre et du zinc (Cu, ZnSOD), manganèse (MnSOD), la SOD contenant de fer (FeSOD). Récemment, une nouvelle Superoxyde dismutase contenant du nickel, NiSOD, a été purifié à partir de plusieurs espèces de Streptomyce (**Wuerges et al. 2004**).



## 2-La catalase

La catalase est une enzyme hémique capable de transformer le peroxyde d'hydrogène (généralement produit par les SOD) en eau et oxygène moléculaire. Elle est essentiellement présente dans les peroxysomes, mais aussi dans les mitochondries et le cytoplasme (pour les cellules qui ne possèdent cette organelle ex : érythrocytes) (**Lindau- Sehpard et Shaffer, 1993**).



La catalase est composée de quatre (4) sous-unités protéiques, chacune contenant un groupement hémique avec  $\text{Fe}^{3+}$  lié au site actif. Chaque molécule a habituellement une molécule de NADPH,  $\text{H}^+$  qui lui est liée, cette molécule la protège ainsi d'une éventuelle inactivation par le peroxyde d'hydrogène. La dissociation des sous-unités résulte en une perte de l'activité catalase (**Bonnefont-Rousselot et al 2015**).

## 3-Le glutathion :

La GPx est la seule sélénio-enzyme dans les cellules des mammifères, sa molécule contient quatre atomes de sélénium dans le centre actif sous forme de sélénio-cystéine

Les GPx permettent la décomposition du  $\text{H}_2\text{O}_2$  par l'oxydation de son Co-substrat le glutathion réduit (GSH) en glutathion oxydé (GSSG) qui sera réduit par la suite par l'action de la glutathion réductase (**Zerargui, 2015**). La GPx utilise le glutathion comme un donneur de proton ( $\text{H}^+$ ) (Serdar et al, 2006).



**Figure 14 :** Action de la glutathion peroxydase (**Halliwell B, et al ,1986**).

## 4-La thiorédoxine :

Les thiorédoxines sont de petites protéines contenant certains acides aminés présentes chez tous les êtres vivants. Elles sont généralement connues pour leur rôle dans la régulation de l'équilibre redox (oxydo-réduction) de la cellule, et ont pour fonction moléculaire de réduire les ponts disulfures (**Horard et Loppin, 2017**).

Elle se régénère sous l'action du NADPH et de la thiorédoxine réductase (TrxR) qui possède un groupement sélénocystéine dans son site actif. Elle intervient dans la dégradation

des peroxydes lipidiques, du peroxyde d'hydrogène, ainsi que dans la régénération du radical ascorbyl en acide ascorbique (Canesi. 2018).

## **5-Le system de défense non enzymatique :**

Les antioxydants non enzymatiques réagissent directement avec les agents oxydants et les désactivent.

## **2-Antioxydants non enzymatiques d'origine exogène :**

### **1-Vitamine C :**

La vitamine C est un nutriment essentiel qui doit être apporté par l'alimentation. Elle tient son nom "acide ascorbique" de la maladie scorbut qui touche les personnes privées de fruits et légumes pendant une longue période. Elle est caractérisée par son puissant potentiel réducteur (klimczak et al, 2007).

L'acide ascorbique est un antioxydant par excellence, il permet de capter les radicaux superoxydes  $O_2^{\cdot-}$ , l'oxygène singulet, les espèces réactives d'azote (peroxynitrite, nitrogène dioxyde, le radicale nitroxyde) et les radicaux hydroxyles ( $\cdot OH$ ), grâce à son rôle de donneur d'électrons (potentiel redox élevé) pour donner un radical ascorbyl relativement stable. Il est doté également d'une grande capacité de régénération par des réducteurs intracellulaires (glutathion,  $NAD^+$  et  $NADP^+$ ) (Northrop-Clewes et Thurnham, 2007).

### **2-Vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol) :**

La vitamine E, qui correspond à une famille de huit molécules, cette famille comprend quatre (4) substances le  $\alpha$ -tocophérol, qui est la vitamine E proprement dite, le  $\beta$ -tocophérol, le  $\gamma$  tocophérol et le  $\delta$ -tocopherol. La vitamine E est reconnue comme antioxydant, grâce à sa capacité à inhiber les peroxydations lipidiques (Cuvelier, Dotreppe, Istasse. (2003).

Le rôle essentiel de la vitamine E est de bloquer l'étape de propagation de la peroxydation lipidique en réduisant les peroxydes lipidiques en alcool (Negre-Salvayre et Salvayre, 2005). De plus, le  $\alpha$ -tocophérol est capable de capter les radicaux superoxydes, hydroxyles ainsi que l'oxygène singulet ( $^1O_2$ ) (Gardès-Albert et al, 2003).

### **3-Vitamine A :**

La vitamine A est un nom générique pour les rétinoïdes et les provitamines A ou les caroténoïdes dont plusieurs centaines sont répertoriés (Wolinsky., 1998).

Le bêta-carotène est le principal précurseur de la vitamine A. Les autres caroténoïdes peuvent être de puissants antioxydants, mais ils sont moins connus et abondants (Shils et al, 2006).

La vitamine A est responsable de la neutralisation d' $^{\bullet}O_2$ , d' $O_2^{\bullet-}$ , d' $ONOO^{\bullet-}$ , de radicaux lipidiques et son action se fait dans les milieux lipidiques. Dans les huiles végétales, la vitamine A ne serait efficace qu'en présence de la vitamine E et il existe une étroite collaboration entre ces deux vitamines

La vitamine A agit sur les ROS en formant son un radical qui pourra agir comme antioxydant dans la réaction avec un autre radical pour former un non radical, ou sera régénéré en vit A (Wolinsky., 1998 ; Koolman et al., 1999 ).

#### 4-Les polyphénols :

Les polyphénols sont des composés issus du métabolisme secondaire des végétaux et caractérisés par la présence d'un ou plusieurs groupements phénoliques dans leur structure. Ils sont répartis en différents groupes, définis en fonction de la structure de leur squelette carboné (Amiot, Riollet, Landrier 2009).

Les composés phénoliques (acides phénoliques, tannins et flavonoïdes) forment le groupe le plus important (Beta et al, 2005). Ce sont sont capables d'agir comme des antioxydants qui peuvent neutraliser les radicaux libres en donnant un électron ou un atome d'hydrogène (Laughton et al 1989). Leurs structures leur confèrent une activité antioxydante aussi importante.

Les groupes hydroxyles des polyphénols sont bien des donneurs d'atomes d'hydrogènes, ils peuvent réagir avec les espèces réactives de l'oxygène et celles de l'azote, enfin de réaction, le cycle de génération de nouveaux radicaux est interrompu (Boubekri 2014).

Le pouvoir antioxydant des composés phénoliques est également attribué à leur capacité à chélater les métaux ioniques impliqués dans la production des radicaux libres. Cependant, les composés phénoliques peuvent agir comme des prooxydants (Tsao, 2010).

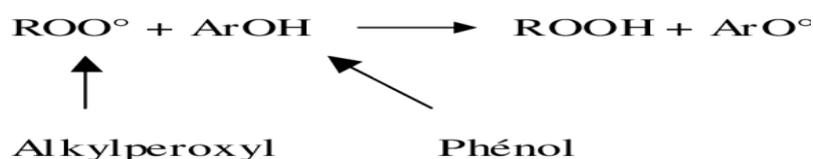
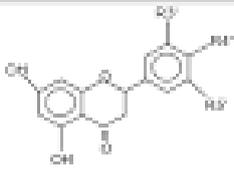
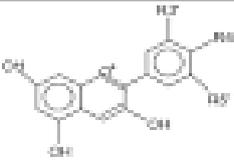
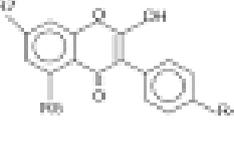


Figure 15 : Illustration d'un mécanisme d'action des polyphénols : la donation D'hydrogène.

Le radical formé devient moins dangereux (Tsao, 2010).

## 5-Les flavonoïdes :

Les flavonoïdes possèdent une activité antioxydante certaine, ils peuvent inhiber la lipoperoxydation et piéger des ERO telles que HO°, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, et HClO (**Halliwell, B. and J. M. Gutteridge 2007**).

Flavonones		H	OH	H	Naringénine
		OH	OH	H	Eriodictyol
Anthocyanidines		H	OH	H	Pelargonidine
		OH	OH	H	Cyanidine
		OH	OH	OH	Delphéridine
Isoflavones		R5	R7	R4'	
		OH	OH	OH	Genistéine
		H	O-Glc	OH	Daidzéine

**Tableau 01** : Les classes et structure principales des flavonoïdes [**Narayana et al, 2001 ; Werdman et al, 2007**].

## 6-Les Oligo-éléments

Les oligo-éléments interviennent comme cofacteurs d'enzymes indispensables dans la lutte contre les radicaux libres, parmi ces oligo-éléments on peut citer Cu, Zn, Mn et Se.

### 1 Le zinc

Le Zinc joue un rôle d'antioxydant indirect en assurant la stabilisation de la Cu/Zn-SOD. Cependant, au-delà de cette fonction, le Zn possède d'autres propriétés antioxydantes (**Powell SR., 2000**).

Le Zn inhibe la production des ERO par les métaux de transition, en entrant en compétition avec eux dans la réaction de fenton. Il entre en compétition avec le Fer et le Cuivre, d'une part en diminuant leur absorption intestinale, et d'autre part en diminuant la chélation de ces derniers par la cystéine. Or, le Fer lié à celle-ci peut transférer des électrons à l'oxygène, et permettre la production d'O<sub>2</sub><sup>•-</sup>.

Le Zn protège les groupements thiols (SH) des protéines contre l'oxydation induite par le Fer, en empêchant la formation de ponts disulfures intramoléculaires.

Le Zn inhibe la peroxydation lipidique provoquée par un mélange FeSO<sub>4</sub>/acide ascorbique au niveau de liposomes et de micelles lipidiques. Le Zn joue un rôle important au niveau membranaire en présentant un effet stabilisateur. Son activité antioxydante pourrait également passer par l'induction de métallothionéines pouvant piéger les ERO. L'attaque des métallothionéines par <sup>•</sup>OH entraîne la formation de ponts disulfures et le relargage du Zn qui pourrait être alors capté par les membranes (**Ambroise M., 2009**).

## **2 Le sélénium (Sn)**

Au sein des oligo-éléments essentiels, Le Sélénium apparaît comme un micronutriment primordial dans le maintien des défenses antioxydantes [**Burk RF 2002**].

Le Sn joue un rôle clé dans la protection des cellules et leurs constituants contre l'attaque radicalaire. Cette fonction est due à sa présence dans le site actif des GPx sélénodépendantes, et à l'activité biologique antiradicalaire des sélénoprotéines.

Le maintien de l'intégrité membranaire réduit la probabilité de propagation des lésions oxydatives à des biomolécules telles que les lipides, les lipoprotéines et l'ADN. L'activité antiradicalaire est complétée par ses propriétés immunomodulatrices.

Le Sn permet de maintenir un pool intra lymphocytaire de GSH, ce qui protège la membrane (en particulier les groupements thiols), et permet aux cellules immunocompétentes de maintenir leur réponse (**Hawkes.WC et al 2001**)

Ce rôle protecteur est complété par d'autres fonctions essentielles, telles que son rôle de détoxification des métaux lourds (cadmium, mercure, plomb) ou son effet activateur de la métabolisation des xénobiotiques organiques.

Le Sn est présent dans les aliments riches en protéines animales (viandes, œuf, poissons, lait), dans les céréales et certains fruits secs (**Delattre J et al 2005**)

## **3 Le cuivre :**

Cet oligo-élément est un des cofacteurs essentiels de la SOD. Toutefois, au même titre que le fer, en tant que métal dit de transition, il joue un rôle important dans le déclenchement des réactions conduisant à la formation d'espèces oxygénées activées.

Une concentration trop élevée en Cu pourra donc refléter la présence d'un SO. Plusieurs études ont montré une augmentation du taux sérique en Cu au cours du processus de vieillissement (**Del Corso L et al 2000**).

Dans des conditions de carence en Cu, plusieurs composantes du système antioxydant peuvent être affectées. En effet, les activités du Cu/Zn-SOD et la céruloplasmine sont sensibles au déficit en Cu étant donné que ces enzymes ont besoin de Cu en tant que cofacteur catalytique (**Janet Y et al 2005**).

Une carence en Cu peut aussi diminuer les activités de certaines enzymes (ne contenant pas de Cu) du système de défense anti-oxydante, y compris la CAT et la glutathion peroxydase sélénium-dépendante (Se-GPx). En outre, la carence en Cu peut modifier d'autres piègeurs des ERO y compris la métallothionéine (protéine contenant Cu et Zn) et le thiol non protéique, du glutathion (**Janet Y et al 2005**).

### **3-Antioxydants non enzymatiques d'origine endogène**

#### **1-Glutathion (GSH)**

La glutathion peroxydase ou GPX est une enzyme tétramérique permettant la décomposition du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Elle agit plus lentement que la catalase mais elle a une meilleure affinité pour le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que cette dernière. La GPX est donc essentielle à la décomposition du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produit de manière continue et à des niveaux physiologiques dans la cellule (**Sahnoun et al, 1998**).

Les GPX sont des enzymes sélénium-dépendantes ou sélénium-indépendantes et sont soit cytosoliques, comme la première GPX identifiée, soit extracellulaires. Les GPX permettent la décomposition du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par l'oxydation de son co-substrat le GSH en GSSG et qui sera réduit ensuite par effet de l'action de la glutathion réductase (**Gutteridge and Halliwell, 1999**).

#### **2-Co Q10**

Le coenzyme Q10 est un transporteur d'électrons présent dans la chaîne oxydative mitochondriale, les membranes cellulaires, le plasma et les lipoprotéines. Il est capable de donner des électrons et permet à cet effet une protection des membranes contre la lipoperoxydation. Il assure également un recyclage de la vitamine E, par réduction de la forme oxydée (**Ernster, L. and P. Forsmark-Andree 2012**).

#### **3-La bilirubine**

La bilirubine est un produit terminal de la dégradation de l'hème, il résulte essentiellement du catabolisme de l'hémoglobine produit par les cellules réticuloendothéliales. C'est un composé non hydrosoluble, elle se lie à l'albumine dans un rapport stœchiométrique, ce qui empêche sa pénétration dans des tissus riches en lipides tels que le cerveau.

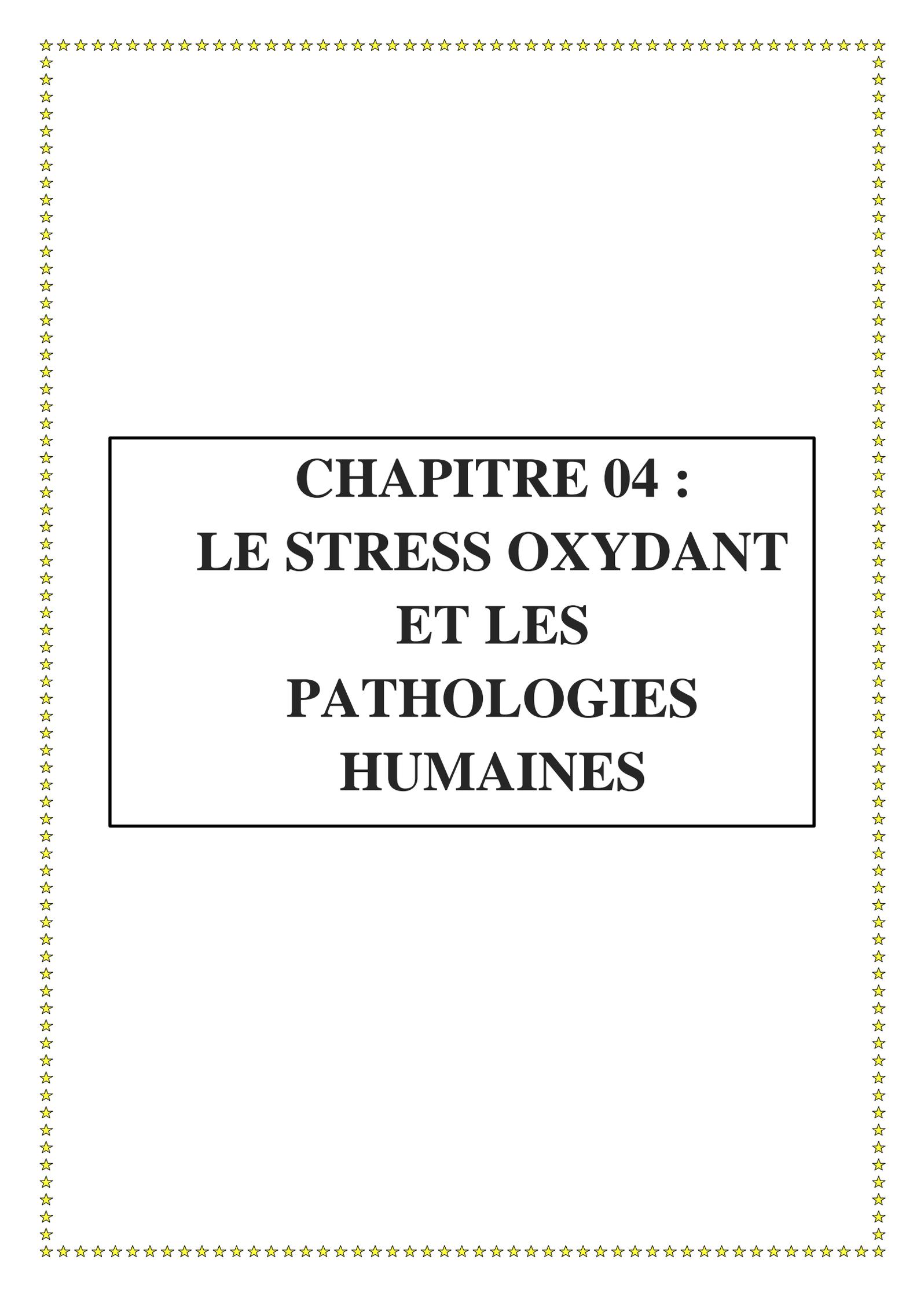
La bilirubine est capable de piéger ROO● et l'oxygène singulet. Ainsi, elle protège l'albumine et les acides Gras liés à lui contre les attaques radicalaires (**Haleng, J et al 2007, Grochot-Przeczek A, et al 2012**).

#### **4-Acide urique**

L'acide urique est un produit issu du catabolisme des bases puriques, comme pour tout couple acidobasique. L'une ou l'autre des formes est prépondérante selon le pH du milieu, au pH physiologique sa forme ionisée, l'urate, est prépondérant. Il agit comme un donneur d'électrons capable ainsi de stabiliser les radicaux hydroxyl HO°, peroxy ROO°, et l'oxygène singulet (**Powers, S et al 2008**).

#### **Conclusion**

Dans ce chapitre nous avons discuté le système de défense antioxydants, elle se compose des systèmes enzymatiques et non enzymatiques, aussi nous avons détaillé chacun de ces types de systèmes en définissant ces composants principaux. Dans le prochain chapitre, nous parlons du stress oxydant et pathologies humaines.



**CHAPITRE 04 :**  
**LE STRESS OXYDANT**  
**ET LES**  
**PATHOLOGIES**  
**HUMAINES**

## **Introduction**

Le SO est impliqué dans très nombreuses maladies comme facteur de déclenchant ou associé à des complications de l'évolution. La multiplicité des conséquences médicales de ce stress n'a rien de surprenant, car selon les maladies, celui-ci est localisé à un tissu et à des types cellulaires particuliers, mettra en jeu des espèces radicalaires différentes et sera associé à d'autres facteurs variables et à des anomalies génétiques spécifiques à chaque individu.

La plupart des maladies induites par le SO apparaissent avec l'âge car le vieillissement fait diminuer les défenses antioxydantes et augmenter la production mitochondriale des radicaux. (**Favier A. 2003**).

### **1-Le Stress oxydant et pathologies humaines :**

En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en surexprimant certains gènes, le SO sera la principale cause de plusieurs maladies comme le cancer, la sclérose latérale Amyotrophique, le vieillissement accéléré.

Ainsi, les relations entre SO et le cancer s'avèrent très Étroites, les RL interviennent dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, en créant les lésions de l'ADN, et en amplifiant les signaux de prolifération et inhibant des gènes suppresseurs de tumeur comme p53.

Le SO est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles tels que le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires. Dans la genèse de la plaque d'athérome, l'oxydation des LDL est un des phénomènes clefs transformant les monocytes en cellules spumeuses.

Le SO joue également un rôle dans l'apparition des autres facteurs athérogènes tels que l'augmentation de la résistance à l'insuline, l'activation des cellules endothéliales libérant des médiateurs prooxydants (prostacycline, cytokine, facteur de fibrinolyse, superoxyde, NO) et l'augmentation de la prolifération des fibres lisses.

Les causes essentielles de ce SO sont (**Favier A. 2003**) :

- Soit d'origine nutritionnelle dans les cas de carences en vitamines et oligo-éléments, ou bien de surcharges en facteurs prooxydants (fer, acides gras) ;
- Soit d'origine accidentelle (inflammation, exposition à des xénobiotiques prooxydants...);
- Soit d'origine génétique.

Le plus souvent, l'association de ces différents facteurs aboutira au mécanisme pathogène.

### **1-Maladies neurodégénératives :**

Après avoir subi des stress oxydatifs, l'alpha-synucléine (protéine neuronale) semble être à l'origine de pathologies neurodégénératives.

Dans les démences à corps de Lewy et dans les lésions cérébrales neurodégénératives, l'alpha-synucléine est retrouvée principalement sous forme nitrée, ceci résulte de sa réaction avec des espèces radicalaires. (GIASSON, B. 2000).

De plus, l'augmentation des radicaux libres seraient impliqués plus ou moins directement dans le vieillissement cognitif. (BAROUKI, R. (2006).

### **2-Cancers :**

Le radical hydroxyle HO• semble être le principal responsable des dommages oxydatifs sur l'ADN. Ces espèces étant très réactives, elles sont donc générées sur le site de réaction.

Certaines portions de l'ADN présentent des métaux de transition (Fe, Cu) et ne sont pas protégées par les histones donc ces zones peuvent être le siège des réactions qui sont catalysées par les métaux de transition.

De nombreux facteurs étant retenus comme cancérigènes agissent en produisant des espèces radicalaires. Cela peut se faire directement comme pour le tabac, après phagocytose comme l'amiante, par réaction de Fenton par des métaux carcinogènes comme le nickel, par photolyse comme les UV A et B, comme par redox-cycling lors du métabolisme comme le benzopyrène. (FAVIER, A 2006).

### **3-Diabète de type 2 :**

Les radicaux libres sont indispensables pour certaines réactions biologiques, notamment la transduction du signal de l'insuline. Cependant, les radicaux libres peuvent être impliqués dans l'insulino-résistance.

L'insulino-résistance est une diminution de l'action de l'insuline à deux niveaux : la capture cellulaire du glucose par le muscle et le tissu adipeux et l'inhibition de la production hépatique du glucose (BONNARD, C., DURAND, A 2008).

L'hyperglycémie, les dyslipidémies et les anomalies hémodynamiques sont à l'origine d'une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène. Cela mène à un stress oxydant et une diminution de la compliance vasculaire, ce qui peut conduire à des micro-angiopathies et

macro-angiopathies qui caractérisent le diabète de type 2, à savoir la rétinopathie et l'insuffisance coronaire.

Les concentrations plasmatiques de manganèse sont plus élevés dans les populations diabétiques de type 2. La transferrine transporte le Fer mais aussi le manganèse, il y a donc une compétition entre les deux. Or, le Fer sous forme libre est pro-oxydant, à l'inverse du manganèse. Le diabétique présente donc un équilibre fragile entre les forces oxydantes et réductrices (**HARANI, H., KOCEÏR, E. 2014**).

#### **4-Insuffisance cardiaque (IC) :**

Le SO est apparu comme un facteur impliqué dans la progression de l'IC. Il est à l'origine de l'induction de l'apoptose myocytaire ou encore de l'hypertrophie cardiaque (**Monteil C, et al 2004**) (**Takano H, Zou Y, et al 2003**).

Tous les systèmes enzymatiques impliqués dans la production des métabolites de l'oxygène sont présents au niveau de l'appareil cardio-vasculaire mais seules trois sources enzymatiques sont prédominantes au cours de l'IC : la CRM, la xanthine oxydase et la NADPH oxydase.

#### **5-Le vieillissement :**

C'est l'ensemble des processus physiologiques qui modifie les structures et les fonctions de l'organisme avec l'âge, par la diminution des systèmes de défense et l'augmentation de la production des radicaux libres (**Favier, 2003**).

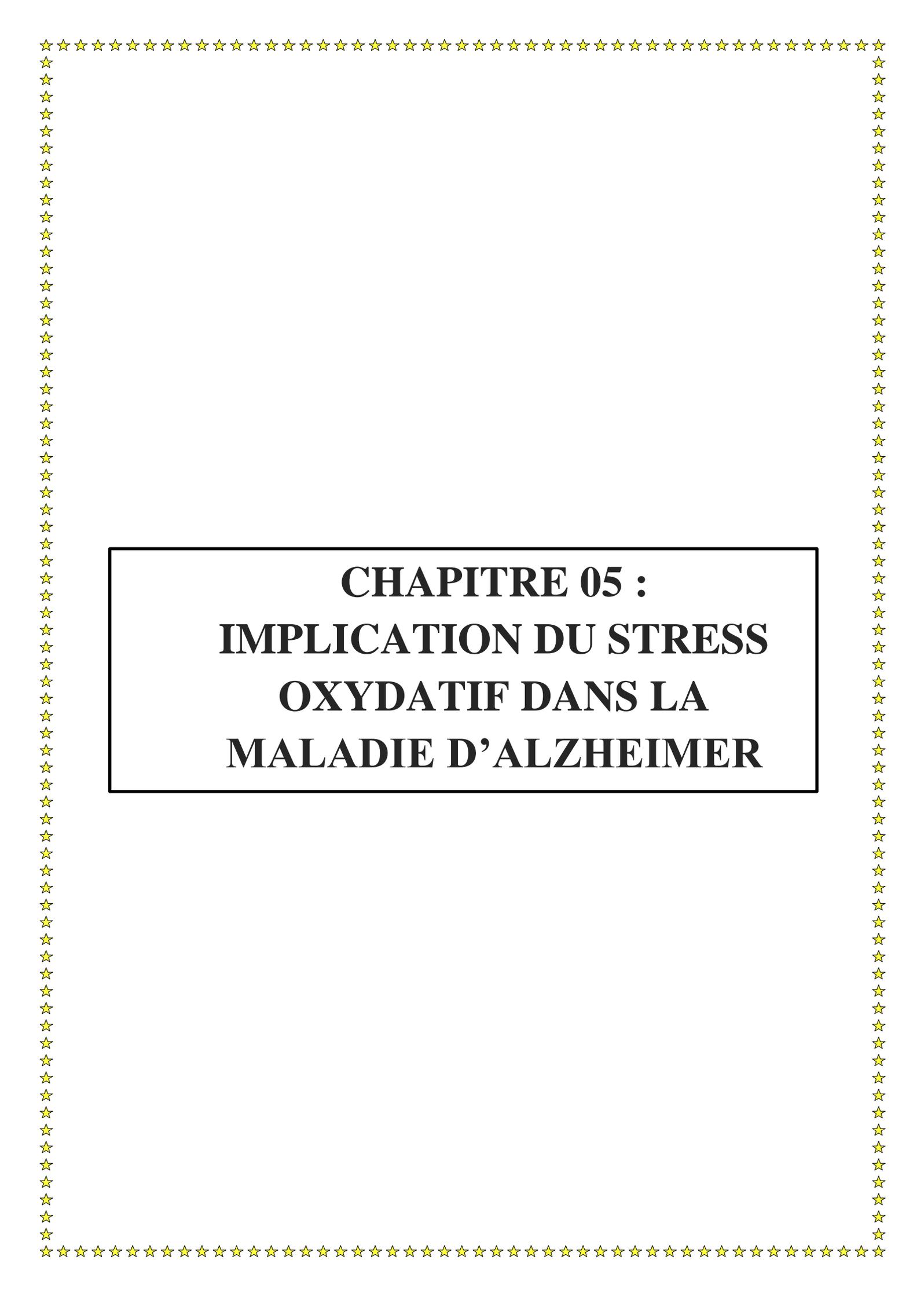
Au cours de vieillissement, tous les tissus se modifient et perdent leurs élasticités, ceci est bien visible pour la peau par exemple, dont le réseau de fibres d'élastine et de collagène subit des effets cumulatifs de l'attaque des radicaux libres au cours de phénomène de stress oxydatif (**Barouki, 2006 ; Harman, 1983**).

Le stress oxydant est le principal responsable des processus de dégradation cellulaire et de dysfonctionnements liés au vieillissement (**Harman, 1956 ; Hansford, 1983**).

Les protéines, les lipides, et l'ADN seront modifiés progressivement avec l'âge. Les protéines oxydées deviennent très hydrophobes soit par suppression de groupement amines ionisables, soit par extériorisation des zones hydrophobes centrales (**Bonnefont, 2001 ; Fagnoli et al, 1990**). Elles vont donc former des amas anormaux dans et autour des cellules. Ces amas associés aux lipides, forment des dépôts de lipofuschines caractéristiques des tissus des sujets âgées (**Favier, 2003**).

**Conclusion**

Dans ce chapitre nous avons vu que le stress oxydatif est impliqué dans très nombreuses maladies, nous avons bien cité et détaillé quelques maladies qui sont très courantes notamment la maladie d'Alzheimer. Dans le prochain chapitre nous explorons l'implication du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer.



**CHAPITRE 05 :**  
**IMPLICATION DU STRESS**  
**OXYDATIF DANS LA**  
**MALADIE D'ALZHEIMER**

## **1-Historique :**

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

En 1907, Aloïs Alzheimer a publié 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 a retrouvé des lésions analogues à celles observées dans la démence sénile : les plaques séniles, associées à des lésions jusque-là étaient inconnues, caractérisées par des amas de fibrilles de neurones : les dégénérescences neurofibrillaires.

Ernest Kraepelin a 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 a individualisé 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 16 :** Dr. ALOIS Alzheimer [1862-1915] (Pages, 2012).

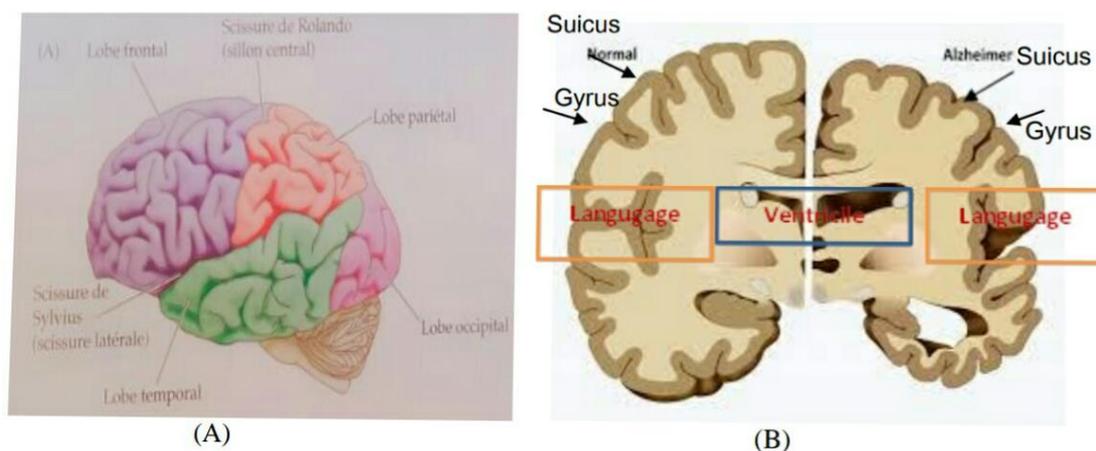
## **2-Définition :**

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus courante de démence, représentant d'environ 60% à 80% des cas enregistrés (Alzheimer's Association, 2020).

La MA est une maladie neuro-dégénérative chronique avec des mécanismes physiopathologiques bien définis, affectant principalement le lobe temporal médial et les structures néocorticales associatives. (De-Paula et al. 2012).

## Implication du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer

Cette maladie se caractérise par une détérioration cognitive progressive associée à une diminution des activités de la vie quotidienne et des changements de comportement (Khan et al, 2016). Ce n'est pas une partie normale du vieillissement. Alzheimer s'aggrave avec le temps, bien que les symptômes puissent varier considérablement (Alzheimer Association, 2016).



**Figure 17 :** Schéma de l'anatomie de surface d'un hémisphère cérébral (Purves, 2013).

### 3-Les phases de la maladie d'Alzheimer :

Il existe une grande variabilité inter-individuelle concernant la progression des troubles liés à la maladie d'Alzheimer. Certaines personnes déclinent plus rapidement que d'autres, certains facteurs favorisent le ralentissement des déclins (e.g. niveau d'étude, activités stimulantes, etc.). Comme le proposent (Phaneuf et Bal-Craquin en 2007).

Il est néanmoins possible de dégager un profil général de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, ceci on peut le découper en quatre stades (Phaneuf et Bal-Craquin, 2007) en fonction du Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et McHugh, 1975).

#### 3-1-Le stade pré-clinique (ou phase asymptomatique) :

Cette phase peut s'étendre de 15 à 25 ans durant lesquels les lésions cérébrales apparaissent silencieusement. Ensuite, quelques symptômes plus ou moins décelables émergent progressivement comme des oublis plus fréquents, l'égarément des objets, le manque du mot, les difficultés de pensées abstraites, l'humeur changeante et le manque d'intérêt.

Une hypothèse confirme que des mécanismes de compensation neuronaux interviendraient durant cette phase pour compenser les pertes (Phaneuf et Bal-Craquin, 2007).

### **3-2-Le stade léger (MMSE > 20) :**

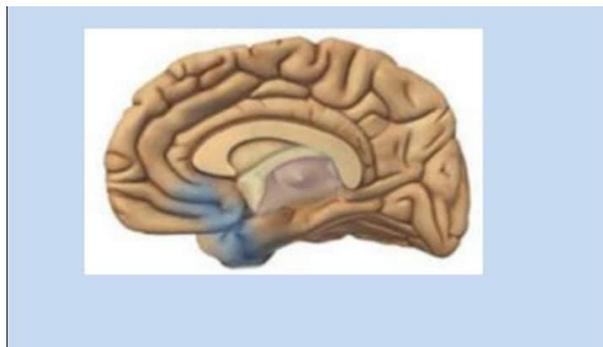
Cette phase peut varier de 2 à 4 ans, lorsque les lésions cérébrales ont atteint le seuil symptomatique, les manifestations cliniques de la démence apparaissent, traduisant l'insuffisance des mécanismes compensatoires. Ainsi, les troubles de la mémoire à court terme et de celle épisodique revêtent une plus grande importance.

Durant cette phase, la personne exprime des difficultés à retenir des informations nouvelles, à suivre des conversations, à faire de nouveaux apprentissages. Les troubles de l'attention et de la concentration, les troubles de l'orientation et le manque du mot s'aggravent.

Les manifestations comportementales apparaissent également : l'anxiété, le stress, la dépression, le désintérêt, qui résultent notamment de la prise de conscience des déclin. (Phaneuf et Bal-Craquin, 2007).

#### **3-2-1-Description :**

La maladie se propage aux lobes latéraux temporaux et pariétaux (Giordani et al 2018 Reisberg et al 2014).



**Figure 18 :** Les effets d'une légère maladie d'Alzheimer sur le cerveau (stade léger)

(Giordani et al 2018 ., Reisbergetal2014)

#### **3-2-2-Symptômes :**

Parmis les symptômes de la MA durant cette phase, on peut citer (Thal D. et al 2002) :

- Défaillances de mémoire, les informations nouvelles ne sont pas ou mal mémorisées ;
- Difficulté à trouver les mots ;
- Désorientation dans l'espace, surtout dans les nouveaux environnements ;
- Désorientation dans le temps ;
- Perte de l'intérêt pour ce qui l'entoure, d'initiative et de motivation ;
- Agitation, voire légère agressivité.

### **3-3 Le stade modéré :**

Durant cette phase le MMSE est compris entre 10 et 20, elle peut durer de 2 à 6 ans, A ce stade, les déclin cognitifs ont un retentissement sur l'autonomie de la personne, l'ensemble des symptômes décrits au stade léger s'aggrave. Les pertes de la mémoire s'accroissent, la mémoire des faits récents est très altérée et la mémoire des faits anciens commence également à être perturbée.

Aussi, les troubles de l'orientation temporelle et spatiale s'aggravent, les changements de la personnalité et du comportement sont marqués et enfin l'autonomie est compromise (Phaneuf et Bal-Craquin, 2007).

#### **3 3-1 descriptions :**

La maladie se propage au lobe frontal (Giordani et al 2018. Reisbergetal2014)



**Figure 19 :** Les effets d'une légère maladie d'Alzheimer sur le cerveau (stade modéré) (Giordani et al 2018 ., Reisbergetal2014).

#### **3-3-2-symptômes**

Parmi les symptômes de la MA durant cette phase, on peut citer (Smith, et all 1995) :

- Troubles plus marqués de la mémoire à court terme ;
- Accentuation des difficultés de langage et de compréhension ;
- Difficulté dans les actes au quotidien ;
- Désorientation dans l'espace familier ;
- Oubli des informations telles que l'heure, de la date, de la saison, de l'année ;
- Hallucinations, visions, voire délires ;
- Accès d'agressivité.

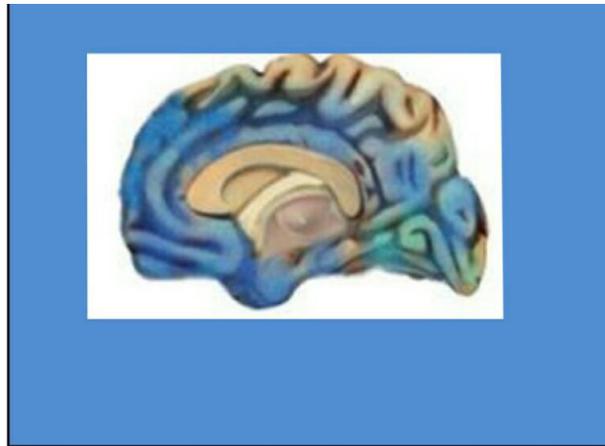
### **3-4-Le stade sévère :**

Le stade sévère est marqué par un MMSE inférieur à 10, il peut durer de 2 à 4 ans. Il est aussi marqué par une détérioration grave de tous les symptômes décrits précédemment. La mémoire des faits anciens jusqu'alors relativement préservée est altérée.

Dans cette phase, la personne ne reconnaît plus ses proches ni les soignants, elle ne répond plus aux stimulations extérieures et sa communication est quasi nulle. La dépendance est totale (**Phaneuf& Bal-Craquin, 2007**).

#### **3-4-1-Description :**

La maladie se propage au lobe occipital, les plaques et les enchevêtrements se propagent dans tout le cerveau, et le tissu cérébral se rétrécit considérablement (**Reisberg et al 2014**).



**Figure 20 :** Les effets d'une grave maladie d'Alzheimer sur le cerveau (stade modéré)

(**Giordani et al 2018 ., Reisberg et al 2014**).

#### **3-4-2 Symptômes :**

Parmis les symptômes de la MA durant cette phase, on peut citer (**Lau, T.L., et al. 2007**) :

- Troubles de la mémoire à long terme, oubli de sa propre histoire
- Ne reconnaît plus ses proches ;
- Les automatismes de l'alimentation (Mâcher, avaler) peuvent disparaître ;
- Incontinence ;
- Perte totale d'autonomie ;
- Faiblesse et augmentation du risque d'infections.

#### **4-Les symptômes de la maladie d'Alzheimer :**

Les signes de la maladie s'installent progressivement et se caractérisent avant tout par des signes de détérioration cognitive qui suivent la progression des lésions histologiques (Sarasin, 2006).

##### **4-1-Les troubles cognitifs :**

Les manifestations les plus précoces et les plus fréquentes sont les troubles de mémoire portant sur les faits récents (détails de la vie quotidienne, emplacement des objets, nom des personnes peu familières, ces troubles s'accompagnent secondairement d'une atteinte des fonctions instrumentales : apraxie, agnosie, aphasie, reflétant alors la diffusion des lésions au néocortex associatif (Sarazin et al, 2002).

##### **4-2-L'aphasie :**

L'aphasie est une détérioration du langage. Les troubles de langage peuvent entraîner des modifications du comportement du patient : réduction de la communication verbale avec les proches, abandon de quelques activités telles que la lecture du journal. (Sarazin et al, 2002).

##### **4-3-L'agnosie :**

L'agnosie se définit par une incapacité à reconnaître ou à identifier des objets malgré la présence des fonctions sensorielles intactes. Elle peut se manifester par des difficultés à reconnaître des symboles abstraits tels que des logos ou des panneaux routiers.

Ce symptôme est classiquement plus tardive dans l'évolution de la maladie. Il peut également exister une aprognosie, c'est-à-dire une difficulté à reconnaître les visages. Il peut concerner le propre visage du patient qui ne se reconnaît plus dans la glace. (Sarazin et al, 2002).

##### **4-4-L'apraxie :**

L'apraxie se décrit par des troubles d'exécution des mouvements volontaires et sensés, bien que la masse musculaire, la sensibilité et la coordination soient toujours intactes. (Sarazin et al, 2002).

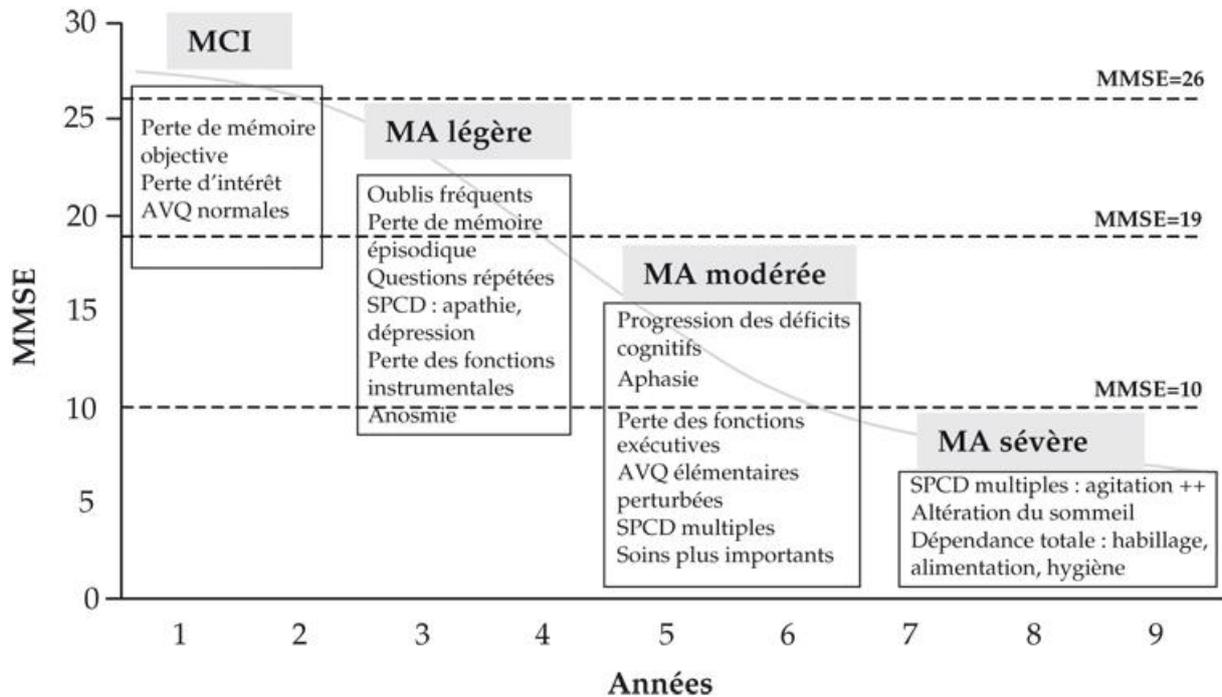
##### **4-5-Les troubles non cognitifs :**

Les perturbations non cognitives, intitulées signes et symptômes comportementaux et psychologiques, comportent des symptômes dépressifs, une perte d'initiative, une anxiété, une irritabilité (possibles dès le début de la maladie), des épisodes d'agitation, des comportements

## *Implication du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer*

agressifs, des idées délirantes, des hallucinations, des troubles du sommeil, des fugues et des épisodes confusionnels (dans les stades modérés et sévères) (Sarazin et al, 2002).

- L'agitation (verbale, vocale ou motrice) peut parfois s'accompagner d'agressivité verbale et plus rarement physique ;
- Les idées délirantes sont à thèmes de préjudice, de persécution et de jalousie. Le conjoint peut être accusé de vol ou d'infidélité. Certains délires sont sous-tendus par un trouble de la perception visuelle qui peut entraîner de fausses reconnaissances ;
- Les hallucinations sont essentiellement visuelles, parfois auditives ou cénesthésiques. Elles sont habituellement peu élaborées. Il est toujours important d'évaluer s'il existe des manifestations dépressives associées aux manifestations délirantes et hallucinatoires, car le traitement de la dépression permettra de réduire les manifestations psychotiques ;
- Les manifestations de dépression ou de dysphorie (forme atténuée de la dépression) sont souvent transitoires et fluctuantes ;
- Les troubles du sommeil et du rythme circadien se manifestent par une fragmentation du rythme veille-sommeil, parfois une agitation en fin d'après-midi.



**Figure 21 :** Schéma illustratif de l'évolution des symptômes de la maladie d'Alzheimer selon la valeur du MMSE.

## **5-Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer :**

### **5-1-Diagnostiquer grâce aux tests médicaux traditionnels :**

Pour poser le diagnostic, le médecin utilise les résultats de plusieurs examens médicaux, d'abord, il interroge le patient afin d'en savoir plus sur la manière dont ses pertes de mémoire et les autres difficultés qu'il vit dans le quotidien se manifestent.

Ensuite, des tests permettant d'évaluer les facultés cognitives sont effectuées, selon le cas il peut y avoir : des tests de vision, d'écriture, de mémoire, de résolution de problèmes, etc. En cas de troubles de la mémoire, même en étant attentif, les performances au test du patient seront anormales.

Dans certains cas, diverses analyses médicales peuvent être effectuées afin d'exclure la possibilité que les symptômes soient attribuables à un autre problème de santé (une carence en vitamine B12, un mauvais fonctionnement de la glande thyroïde, un accident vasculaire cérébral, une dépression, etc.)<sup>2</sup>.

### **5-2-Les techniques d'imagerie cérébrale :**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est aujourd'hui plus courante et permet d'établir un diagnostic plus exact. L'IRM contribue au diagnostic des démences neurodégénératives, en particulier la maladie d'Alzheimer.

L'analyse morphologique par IRM des structures encéphaliques permet de mettre en évidence des modifications visibles sous forme d'une atrophie focale ou d'anomalies de signal spécifiques de certaines démences dégénératives (C Delmaire, 2010).

---

<sup>2</sup> [http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=alzheimer\\_pm](http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=alzheimer_pm) : La maladie d'Alzheimer.agnostiquer grâce à l'imagerie médicale

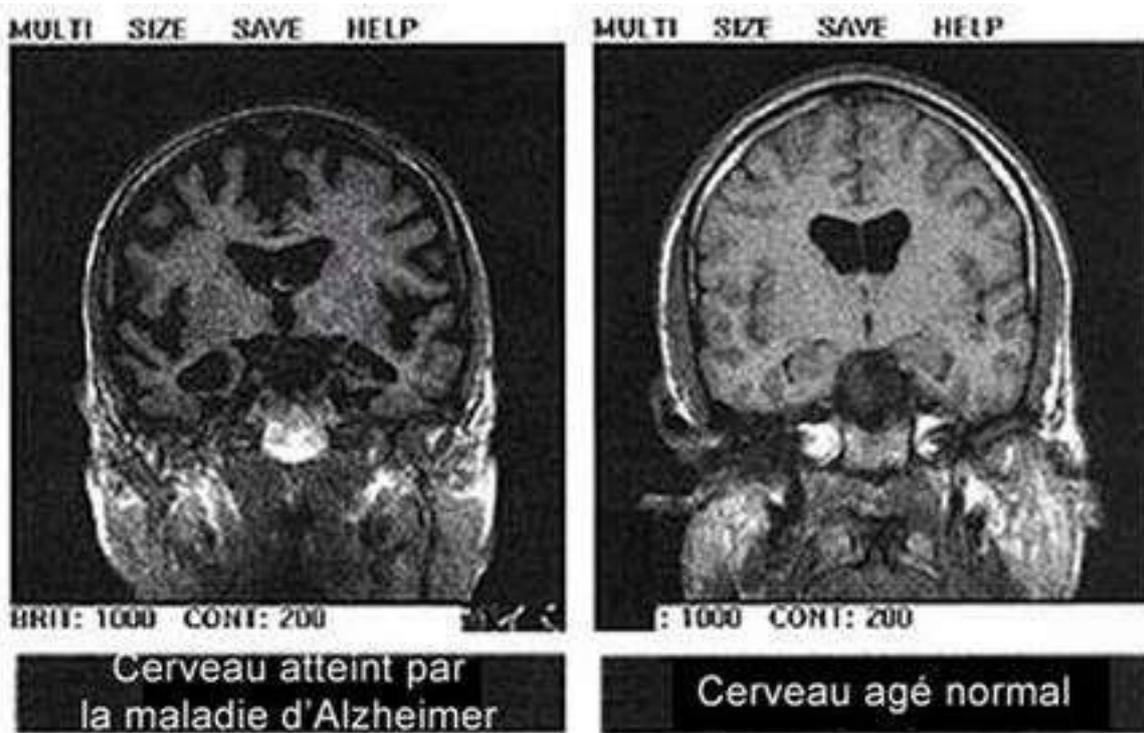


Figure 22 : IRM d'un cerveau sain (à droite) et d'un cerveau malade (à gauche) (Jacquier, 2009).

### 3-L'espoir d'un diagnostic précoce :

De nombreuses recherches sont en cours pour créer des outils permettant le diagnostic de la maladie à un stade plus précoce, lorsque les pertes de mémoire sont légères ou même avant l'apparition des symptômes.

En effet, la maladie s'installe de façon insidieuse bien avant que les symptômes de démence n'apparaissent. Plusieurs tests encore expérimentaux montrent qu'il est possible d'obtenir un diagnostic précoce : tests de mémoire, tests d'imagerie cérébrale ou encore analyses de sang<sup>3</sup>.

### 6-Facteur de risque :

#### 6-1-Maladie d'Alzheimer et hormones :

L'hypothèse d'un effet favorable des œstrogènes repose sur leur effet bénéfique sur la mémoire chez les femmes ménopausée ou âgées, sur le risque accru de maladie d'Alzheimer

---

<sup>3</sup> [http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=alzheimer\\_pm](http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=alzheimer_pm) : La maladie d'Alzheimer (visité le 02/06/2021).

chez les femmes carencées en œstrogènes et sur une meilleure réponse aux traitements anticholinergiques des femmes qui reçoivent un traitement substitutif œstrogénique.

Certains travaux montrent que les œstrogènes pourraient favoriser la croissance des neurones cholinergiques et contrôler le métabolisme du précurseur du peptide amyloïde. [Maladie d'Alzheimer : vision d'ensemble, aspects cliniques, facteurs de risque et prévention Anne-Sophie Rigaud, Françoise Forette]

### **6-2-Diabète :**

Les sujets diabétiques ont un risque de développer une maladie d'Alzheimer multiplié par 1,9 du fait que 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).

### **6-3-Comportements alimentaires :**

Une augmentation du risque de survenue de la MA chez les sujets ayant une consommation alimentaire importante en acides gras saturés, ou un apport calorique élevé a pu être observée, Inversement, une consommation préférentielle en acides gras polyinsaturés (notamment une consommation régulière de poisson riche en acide gras  $\omega$ 3) a pu être associée à une diminution du risque de MA incidente. (Morris MC et al, 2003).

### **6-4-Inflammation :**

Plusieurs observations sont en faveur de la participation d'une réaction inflammatoire au cours de la maladie d'Alzheimer. Il a en effet été noté que des cellules microgliales activées étaient présentes autour de la plaque sénile, et qu'il existait une production de cytokines inflammatoires dont certaines (interleukine-1 et interleukine-6) augmenteraient la synthèse du précurseur de la protéine amyloïde [Aisen PA. Inflammation and Alzheimer's disease : mechanisms and therapeutic strategies. (Gerontology 1997 ; 43: 143-9)].

### **6-5-La dépression :**

La dépression quant à elle est reconnue comme un facteur de risque mais pose le problème de l'interprétation de ce lien retrouvé. On sait que la démence et la dépression ont des facteurs de risque communs et que la dépression peut être un syndrome prodromique de la

démence et qu'elle est souvent réactionnelle à des troubles cognitifs précoces (**JOËL ANKRI 2009**).

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 nervotisme, pourraient, en induisant un excès de cortisol circulant, être responsables d'une hyperactivation de l'axe hypophysohypothalamo 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**).

#### **6-6-L'âge :**

Le vieillissement représente un facteur de risque environnemental important de développer la maladie d'Alzheimer. En effet, la prévalence de la maladie augmente avec l'âge. D'après les chiffres publiés en 2016 par Alzheimer's Association, on a remarqué que 11% des personnes âgées de 65 ans et plus sont atteintes de la maladie d'Alzheimer, ce chiffre passant à 32% si l'on considère les personnes de 85 ans et plus aux Etats-Unis (Alzheimer's Association, 2016).

#### **6-7-Les facteurs cardiovasculaires :**

D'autres études ont montré que les facteurs augmentant le risque des maladies cardiovasculaires augmentent aussi le risque de développer la maladie d'Alzheimer. En effet, le cerveau étant un des organes les plus fournis en vaisseaux sanguins, si ceux-ci sont endommagés, le fonctionnement cérébral se retrouve altéré. A l'inverse, (**Reitz et al. 2011**).

#### **6-8-Le stress oxydatif :**

Les radicaux libres pourraient jouer un rôle dans le développement de la neurotoxicité, de la protéine amyloïde, de la formation des dégénérescences neurofibrillaires et de la mort cellulaire. Le stress oxydatif pourrait agir à tous les stades du développement de la maladie.

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**).

#### **6-9-Généétique :**

Il existe deux formes de la maladie d'Alzheimer, la forme familiale et la forme sporadique, dont les symptômes de la maladie sont similaires pour les deux (aussi bien au niveau cellulaire que cognitif), l'âge de début de la maladie diffère.

En effet, pour les formes familiales, le stade démentiel sera atteint entre 55 et 60 ans alors que dans la forme sporadique, ce stade est généralement atteint après 65 ans (**Julien Schmitt, 2018**).

## **7-Physiopathologie du stress oxydatif :**

### **7-1-Les plaques séniles et les plaques amyloïdes :**

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**).



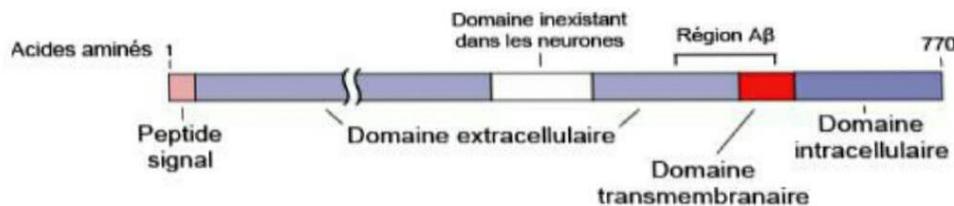
**Figure 23 :** Schéma illustrant la présence de plaques séniles entre les cellules nerveuses. En bas à droite, neurones d'un patient sain (**Jacquier, 2009**).

### 7-1-1 Le précurseur de la protéine amyloïde (APP)

L'A $\beta$  provient d'une glycoprotéine trans-membranaire appelée protéine précurseur de l'amyloïde (APP), c'est une protéine transmembranaire de 695-770 acides aminés. Il se présente dans plusieurs types de cellules, intégrée non seulement à la membrane plasmique mais aussi à d'autres membranes, comme celles de l'appareil de Golgi et des endosomes.

Son rôle ne semble pas vitale, dans les cellules nerveuses, cette protéine est transportée le long des axones et s'accumule au niveau des terminaisons pré-synaptiques, où elle pourrait servir de récepteur pour un ligand non identifié (Carrillo-Mora, P et al, 2014).

Le gène des protéines APP est situé sur le chromosome 21, son épissage alternatif conduit à la formation de plusieurs ARN messagers et par la suite à des glycoprotéines dont 3 isoformes principales ont une longue partie N-terminale située dans la partie extracellulaire, une partie transmembranaire et une courte région C-terminale située dans le cytoplasme (w. Klein, 2001).



**Figure 24 :** Le précurseur de la protéine amyloïde (APP) (Mc Lellan, M.E., et al 2003).

Les plaques amyloïdes sont principalement composées de peptides amyloïde  $\beta$  (A $\beta$ ) agrégés qui sont produits après un clivage séquentiel de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) par la  $\beta$ -sécrétase (BACE1) et la  $\gamma$ -sécrétase. Des mutations génétiques dans APP, Présénile 1 (PS1) ou PS2, les deux sous-unités de la  $\gamma$ -sécrétase, sont responsables des formes familiales de la MA (Ceyzériat et al, 2020).

Bien que les plaques amyloïdes se trouvent dans le milieu extracellulaire, la production, l'oligomérisation et l'accumulation d'A $\beta$  se fait au niveau neuronal avec la possibilité que l'incorporation des agrégats dans les plaques, produit après les neuropathies inflammatoires sont dissoutes (Mokhtar et al. 2013).

### 7-1-2-Le clivage de l'APP :

La protéine APP est métabolisée via deux voies biologiques, la voie non-amyloïdogénique (qui ne produit pas de peptides amyloïdes) et la voie amyloïdogénique. Ces deux voies se distinguent par les enzymes de clivage et par les métabolites (Su, J.H., et al, 2001).

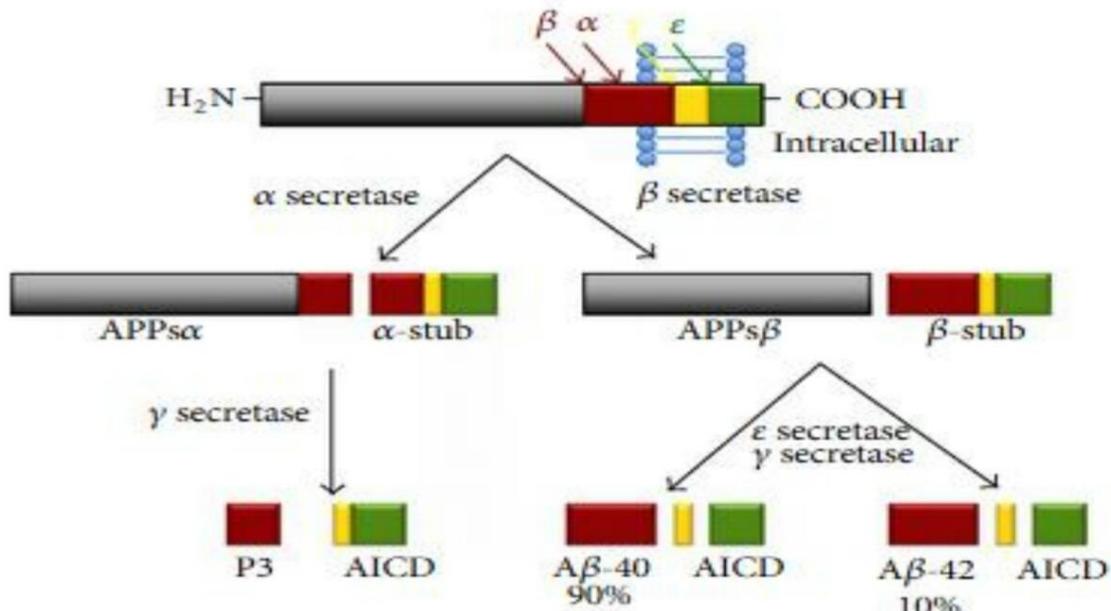


Figure 25 : Le clivage de l'APP (Mokhtar et al, 2013).

#### 7-1-2-1 Voie non- amyloïdogénique :

Dans la voie non-amyloïdogénique, la première étape de la protéolyse est principalement réalisée par des enzymes ayant l'activité de  $\alpha$ -sécrétase. Il existe plusieurs  $\alpha$ -sécrétases qui sont toutes des métallo-protéases qui appartiennent à la famille des désintégrines qui empêchent la formation de peptide  $A\beta$  ou réduire son taux via la coupure de cette enzyme au milieu de la séquence  $A\beta$  portée par l'APP (Kontush A., BerndtC.et al., 2001) (Lammich, S., et al., 1999).

Ces enzymes scindent l'APP dans l'ectodomain qui correspond au fragment  $A\beta$ . Ce processus produit des grands fragments solubles, ainsi il évite la formation de petits fragments tels l' $A\beta$ . L'action des  $\alpha$ -sécrétase libère le domaine extracellulaire de N- de l'APP, appelé le  $s\alpha$ APP soluble, qui possède différentes propriétés neurotrophiques et neuroprotective (Lammich, S., et al., 1999 (Marr, R.A., 2004).

## Implication du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer

En plus, le fragment terminal-C de l'APP qui demeure ancré à la membrane (C83) est protéolysé de nouveau par la  $\gamma$ -sécrétase qui produit les fragments p3 (A $\beta$  17-40/42) dotés de propriétés toxiques moins potentielles. Simultanément, le domaine intracellulaire de l'APP (AICD), qui a certaines propriétés neuroprotectives est libéré à l'intérieur de la cellule (Carrillo-Mora, P., Luna, R., Colín-Barenque, L., 2014).

### b.2. Voie amyloïdogénique :

Elle peut avoir lieu dans la voie endosomale-lysosomale. L'APP est protéolysé d'abord par la  $\beta$ -sécrétase, ce qui aboutit à la formation d'un gros fragment N-terminal (APP- $\beta$ ) et d'un plus petit fragment C-terminal (C99 ou CTF- $\alpha$ ) qui demeure fixé à la membrane (Glenner, G.G., Wong, C.W., 1984).

Le  $\gamma$ -sécrétase : enzyme libère l'extrémité C-terminale par un clivage de l'APP- $\beta$  au niveau de son insertion dans la membrane, pour générer et détermine la longueur du peptide A $\beta$  (Eccles, J.C., 1973).

Le fragment A $\beta$  est un peptide amyloïde, il résulte du clivage de la protéine APP par deux voies : voie amyloïdogénique et voie non amyloïdogénique. Il se termine parfois à l'acide aminé 42 (A $\beta$  42) qui constitués principalement Les dépôts diffus, parfois à l' l'acide aminé 40 (A $\beta$  40) et constitués principalement les dépôts vasculaires l'A $\beta$  42 est plus fibrillogène et neurotoxique que l'A $\beta$  40 (Eccles, J.C., 1973).

La séquence du peptide A $\beta$  42 est comme suit, la partie en gras correspond au domaine intra membranaire (Ikezu, T., Okamoto, T., et al. 1996).

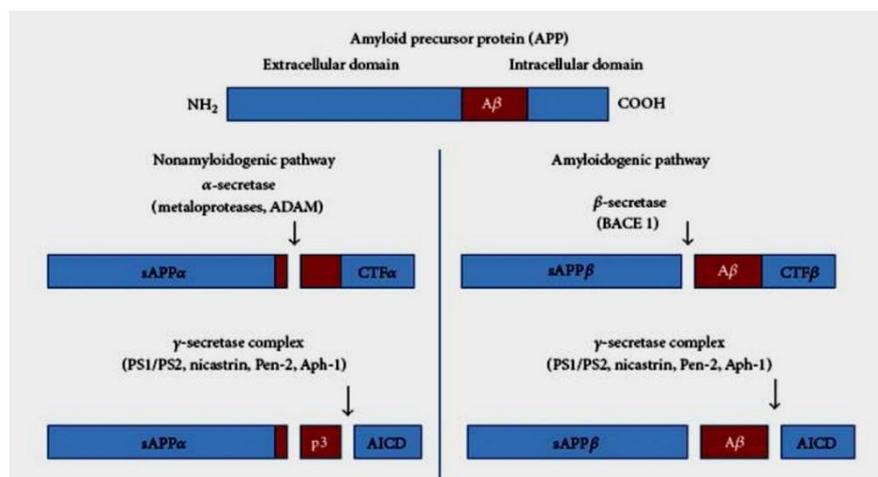


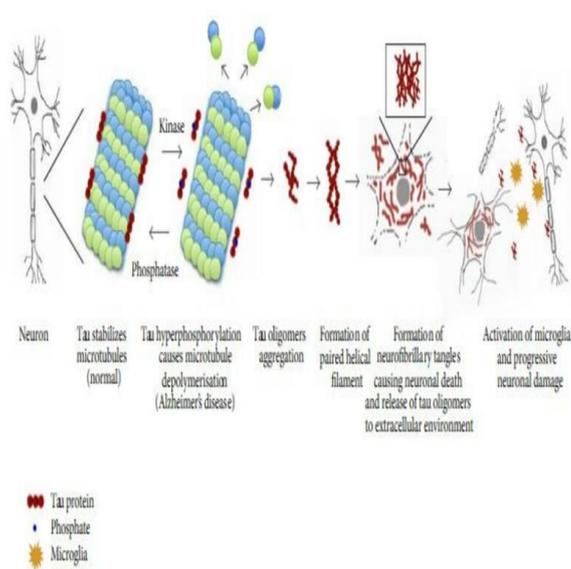
Figure 26 : Différents processus protéolytique de la protéine APP et les fragments générés (Carrillo-Mora, P., Luna, R., Colín-Barenque, L. 2014).

## 7-2-La protéine Tau :

La protéine Tau appartient à la famille des protéines MAP (microtubules associated proteins). Elle a été identifiée dans le cerveau et elle est particulièrement abondante dans le cortex, l'hippocampe et le cervelet. C'est une protéine normale codée par un gène situé sur le chromosome 17 au locus 17q21 (Andersen, K., Launer, L.J., 1999).

Les protéines tau permettent l'assemblage de la tubuline en microtubules en diminuant l'instabilité de la tubuline. Ces protéines sont impliquées dans le transport axonal (Farris, W.2003). La protéine a 6 iso-formes qui diffèrent entre elles par la taille (352 à 441), le poids moléculaire (45 à 65 kDa) [Zandi, P.P., (2004)], et la présence des segments répétitifs de 31 acides aminés (noté R) dans la partie C-terminale (exon 10) [Goedert, M et al 1989].

Ce motif R constitue le point d'ancrage de la protéine tau sur les microtubules et une partie N-terminal de 29 ou 58 acides aminés, selon isoformes. Cette extrémité n'est pas associée aux microtubules et constituerait un domaine de projection qui s'oriente vers l'extérieur du microtubule (Smith et al 1995) où il pourrait interagir avec des éléments du cytosquelette et avec la membrane plasmique. Ce domaine déterminerait l'espace entre les microtubules dans l'axone et pourrait augmenter le diamètre axonal (Smith et al 2002).

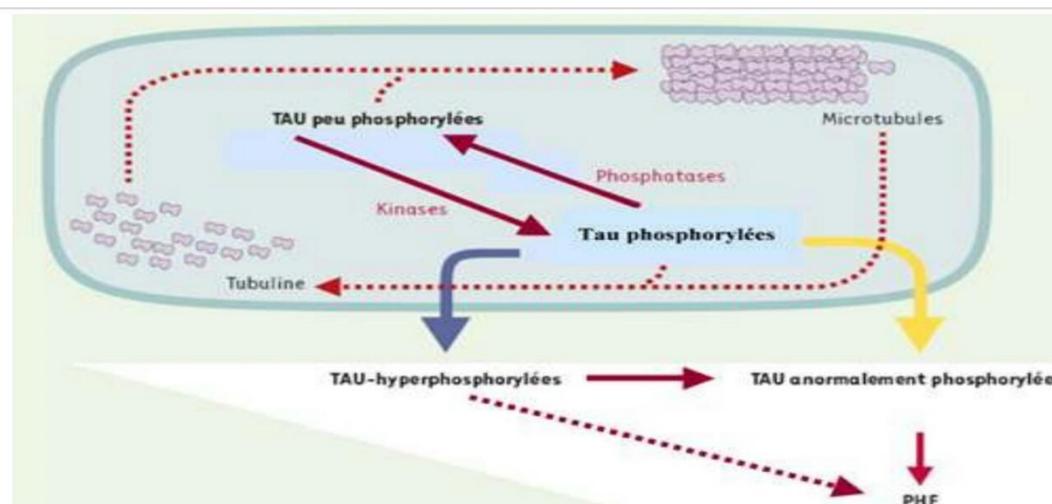


**Figure 27 :** Stabilisation des microtubules par la protéine tau et hyperphosphorylation anormale des protéines tau (Mokhtar et al, 2013).

Une hyper-phosphorylation de la protéine tau par l'A $\beta$  diminue son affinité pour les microtubules, ce qui peut entraîner leur déstabilisation et par conséquent une désorganisation

du cytosquelette. La protéine tau se lie aux filaments d'actine et de spectrine (**Henriquez, J.P et al, 1995**).

Grâce à ces interactions, la protéine tau permet aux microtubules de se lier avec d'autres éléments du cytosquelette tels que les neurofilaments, ce qui diminue leur flexibilité. Le domaine de projection de tau dans la voie de transduction des tyrosines kinases, il pourrait agir sur les filaments d'actine, donc sur la forme de la cellule nerveuse (**Lee, G., Newman, S.T. et al, 1998**).



**Figure 28** : La Phosphorylation normal et pathologique de la protéine Tau dans la MA (**Buée, L., et al 2002**).

Dans la MA, la protéine Tau est le composant majeur des parties de filaments en hélice qui constituent les dégénérescences neurofibrille (DNF) dans les neurones, et cette lésion comporte à la fois des formes Tau 3R et Tau 4R, ces formes sont anormalement phosphorylés (**Gomez-Isla, T., Hollister, R., et al 1997**).

La protéine Tau est flexible et soluble dans de nombreuses circonstances, cependant, de nombreux fragments peptidiques de Tau s'agrègent facilement. Les séquences C-terminal répétées semblent être impliquées dans la fibrillogénèse de Tau au cours de leur agrégation. En revanche, les acides aminés en N-terminal de la protéine inhiberaient la fibrillogénèse (**Buée, L., Hamdane, M., et al 2002**).

L'agrégation de Tau est le fruit de plusieurs événements et la participation des modifications post-traductionnelles pathologiques telles que l'oxydation, l'ubiquitination, la glycation, la glycosylation ou la protéolyse pourrait être nécessaire.

De nombreux autres facteurs, comme l'ApoE, pourraient influencer la fibrillogénèse et cette agrégation se fait en 3 stades (**Buée, L., Bussiere, T., et al 2000**) :

*Implication du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer*

- La formation d'un dimère stable par oxydation et la formation des ponts disulfures ou dimères instables ou par des liaisons ioniques ;
- La nucléation ultérieure qu'est l'assemblage des dimères et caractérise par l'accélération en présence de polyanions (ARN, poly-Glu, héparine) ;
- L'élongation qui dépend aussi des polyanions et de la stabilité des di-/oligomères (Sibille, N., et al 2006).

**7-2-1-Neurofibrilles et protéine Tau :**

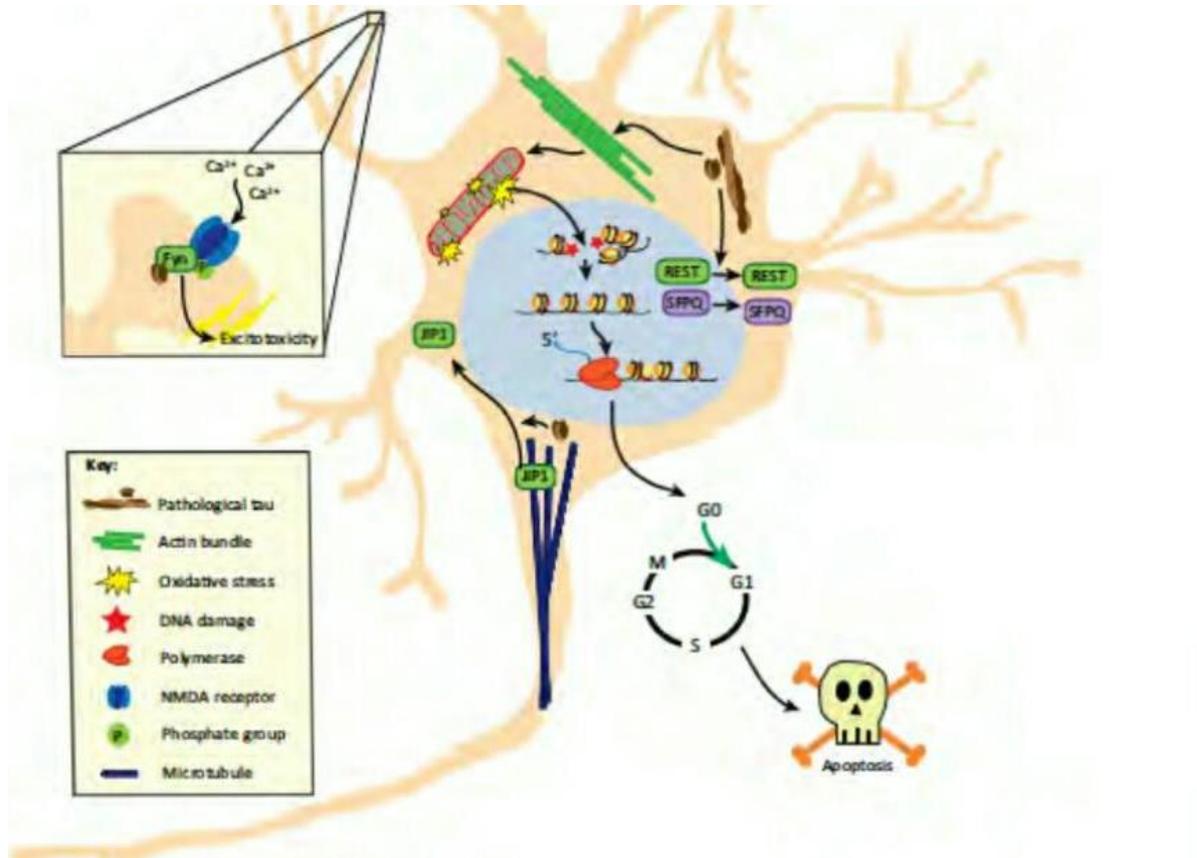
La deuxième hypothèse s'oriente plus vers les dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Le mécanisme serait alors lié à une modification de l'équilibre des deux formes par une hyperphosphorylation des protéines Tau par les kinases PKR (Double-stranded RNA dependant kinase) et GSK-3 $\beta$  (Glycogen Synthase Kinase 3 $\beta$ ) qui entraînerait les DNF (Bose et al, 2011).

La protéine Tau est une protéine associée aux microtubules composant le cytosquelette de la cellule, elle permet de les stabiliser et joue un rôle important dans la division cellulaire. Son association aux microtubules sera régulée par son état de phosphorylation : phosphorylée, elle se détache des microtubules, altérant ainsi leur stabilité (Henríquez et al. 1995). Les fibrilles se forment par dimérisation des protéines phosphorylées, qui ensuite s'agrègent pour former les DNF.

Dans la maladie d'Alzheimer ainsi que dans plusieurs autres maladies neurodégénératives, les taux de protéine Tau hyperphosphorylées dans le liquide céphalo-rachidien augmentent. Cette voie s'appuie plus particulièrement sur les observations faites lors des tests sanguins (Grundke-Iqbal et al. 1986) où il a été relevé des taux particulièrement importants de protéine Tau phosphorylée. <sup>2</sup>

## Implication du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer

Un peu plus tard, à l'issue de la recherche de facteurs complémentaires pour fiabiliser les tests sanguins, une autre protéine PKR et son dérivé phosphorylé ont aussi été identifiés (Peel, 2004).



**Figure 29 :** Modèle de neurodégénérescence induite par la protéine Tau (Frost et al, 2015).

Cependant, même si l'on donne une priorité à l'une ou à l'autre, les observations indiquent que les deux coexistent dans la maladie puisque les observations lors d'autopsies montrent la présence en même temps de plaques amyloïdes et de DNF.

Pour compliquer un peu plus la situation, de nombreux facteurs interagissent entre eux et avec les voies mentionnées précédemment. Le RAGE (Receptor for Advanced Glycation End Products), un récepteur médié par exemple les effets neurotoxiques des peptides A $\beta$  (Yan et al, 1996) par leur fixation sur ces récepteurs.

Les métaux sont également impliqués, et interagissent avec les peptides A $\beta$ . Le zinc semble important de par son rôle de cofacteur dans les transmissions synaptiques, et son homéostasie cérébrale semble être perturbée dans la maladie d'Alzheimer, mais les avis

divergent sur la signification et le sens de ces variations (McCord and Aizenman, 2014). Un autre candidat pourrait être le cuivre, mais là encore rien n'est certain (Mital et al, 2015).

### 8-Implication du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer :

Le schéma suivant montre comment le stress oxydatif peut être induit par un dysfonctionnement mitochondrial, malmétabolisme des métaux, inflammation, tau hyperphosphorylé et accumulation d'Aβ dans la MA.

En outre, les produits d'oxydationle stress dans le cerveau, comme le 8-hydroxyguanine (8-OHG), le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonela (4-HNE), peut être utilisé pour le diagnostic de la MA. Enfin, compte tenu du rôle essentiel de stress oxydatif dans la MA, des antioxydants peuvent être utilisés pour le traitement.

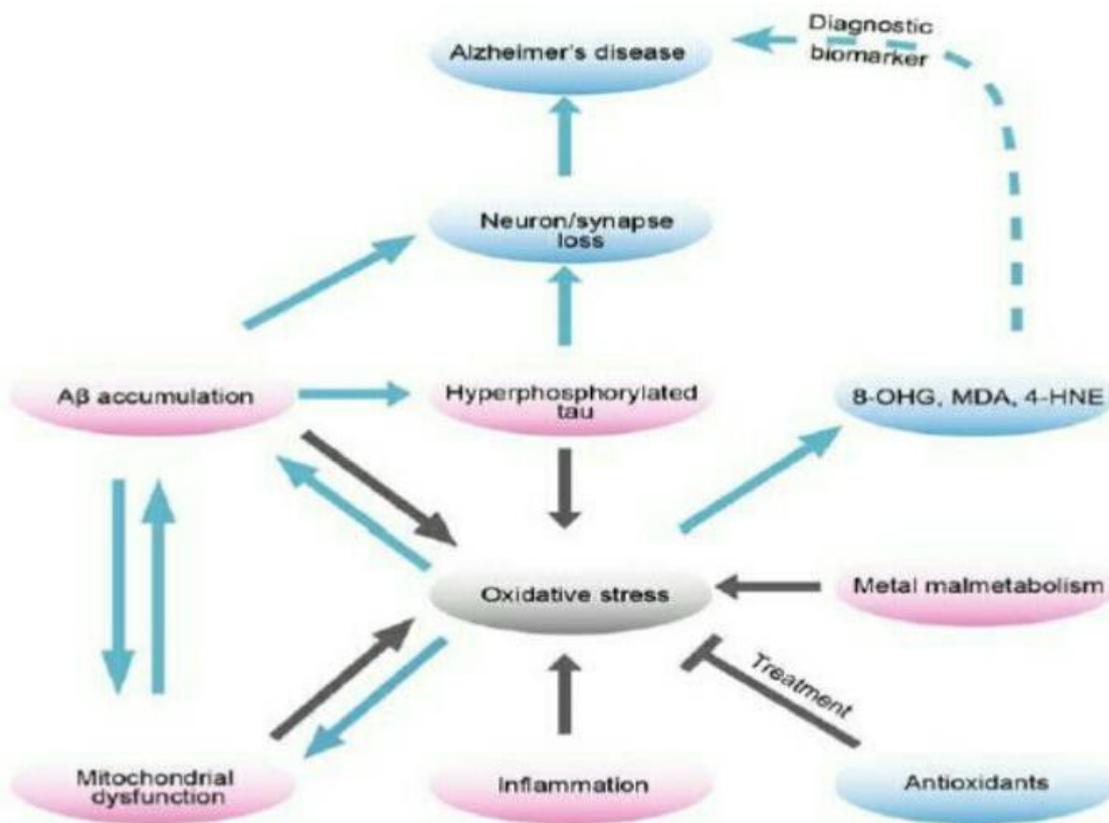


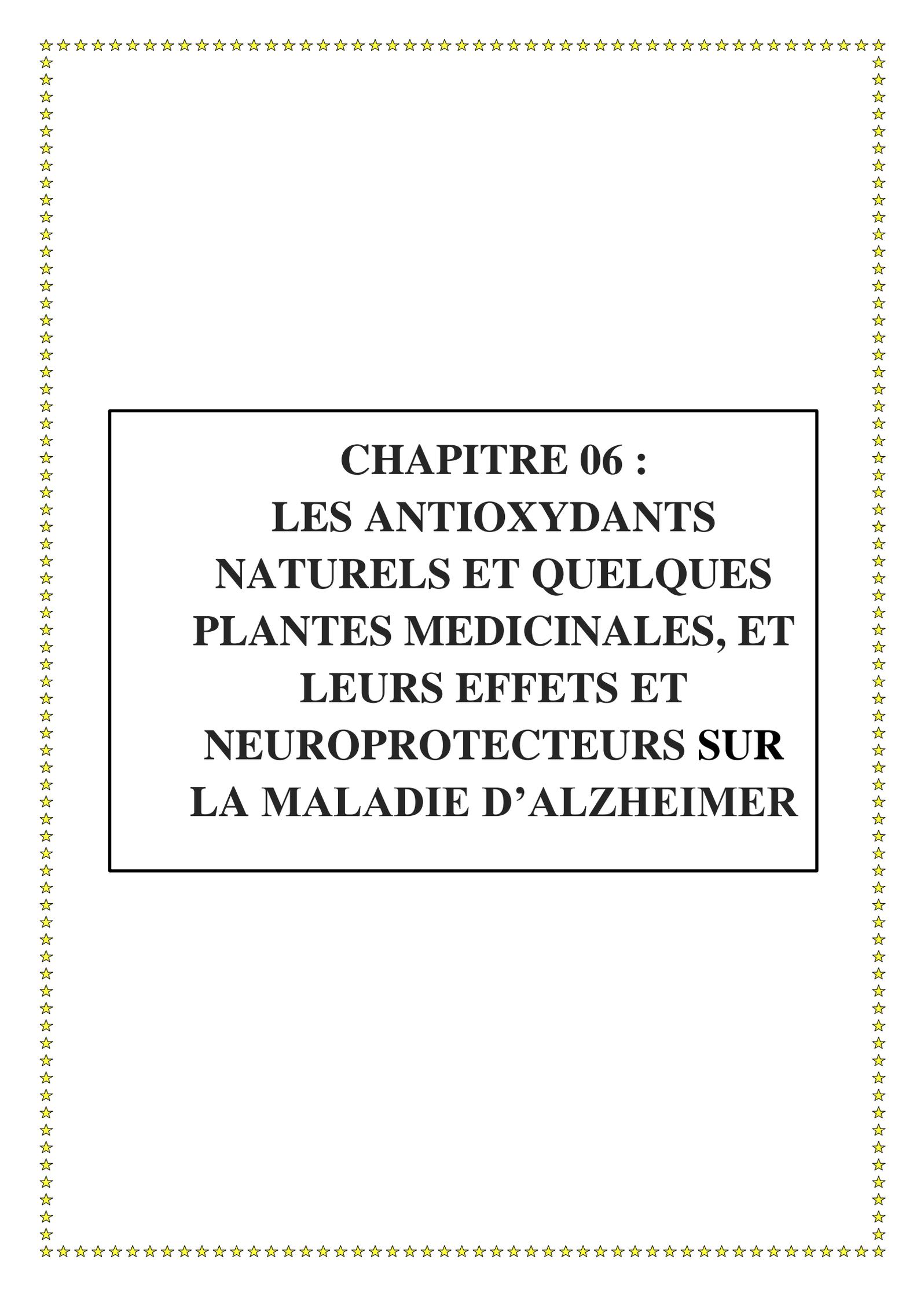
Figure 30 : Le stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer (Chen et al, 2014).

### Conclusion

Dans ce chapitre nous avons exploré l'implication du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer, nous avons pu dégager quatre stades de la MA en fonction du Mini Mental State

*Implication du stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer*

Examination, et nous avons détaillé chacun de ces stades notamment les symptômes présents dans chacun, par la suite nous avons cité quelques techniques de diagnostique de la MA et enfin nous avons terminé par les facteurs de risque et la physiopathologie du stress oxydatif. Dans le prochain chapitre nous verrons les antioxydants naturels et quelques plantes medicinales, leurs effets et neuroprotecteurs dans la MA.



**CHAPITRE 06 :**  
**LES ANTIOXYDANTS**  
**NATURELS ET QUELQUES**  
**PLANTES MEDICINALES, ET**  
**LEURS EFFETS ET**  
**NEUROPROTECTEURS SUR**  
**LA MALADIE D'ALZHEIMER**

# *Les Antioxydants Naturels Et Quelques Plantes Medicinales, Leurs Effets Et Neuroprotecteurs Sur La Maladie D'Alzheimer*

## **Introduction**

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).

### **1-Antioxydants des légumes :**

Une étude sur le brocoli (*Brassica oleracea*) a montré qu'il a un effet neuroprotecteurs significatif car, outre son activité antioxydant, il peut réduire la cytotoxicité induite par A $\beta$ 2535, la déplétion du glutathion et l'apoptose (Masci et al, 2015).

Les légumineuses comme les pois et les haricots secs, surtout lorsqu'ils ont une couleur soutenue sont également de sources intéressantes d'antioxydants faciles à mettre au menu régulièrement.

Cette méthode a permis de remettre à leur juste place les oléagineux mais aussi les épices comme l'origan et la cannelle, en tête du palmarès, ce n'est certes pas du au hasard si ces épices ont de tout temps été utilisés par les civilisations précédentes (Jang, M et al, 1997).

### **2-Antioxydants des fruits :**

#### **2-1-La fraise :**

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 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 d'A $\beta$  (Islam et al, 2017).

*Les Antioxydants Naturels Et Quelques Plantes Medicinales, Leurs Effets Et Neuroprotecteurs Sur La Maladie D'Alzheimer*

**2-2-L'extrait de cerise :**

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

**2-3-La pomme :**

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 sadénosylméthionine (SAM)) est efficace dans la neuro-protection en augmentant les niveaux de neuro-transmetteur acetylcholine et l'activité synaptique et en réduisant la préséniline-1 (PS-1), qui jouent tous un rôle important dans la génération A $\beta$  (**Islam et al, 2017**).

**2-4-Les dattes :**

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 $\beta$  et empêchent la phosphorylation de tau et l'afflux de calcium, inhibant finalement la formation d'A $\beta$  (**Sul et al, 2009**).

**2-5-La noix :**

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 $\beta$  en limitant les dommages à la membrane cellulaire et à l'ADN et en piégeant les radicaux libres.

D'utre part, 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**).

**2-6-Grenadier :**

Les polyphénols de la grenade agissent comme un « anti-rouille », neutralisant les radicaux libres et renforçant nos systèmes de défense (Jacob, 2007). Sa force réside dans sa capacité antioxydante puissante, qui est bien supérieure à celle du vin rouge, du thé vert, du jus de myrtille... (**Seeram et al, 2007**).

## *Les Antioxydants Naturels Et Quelques Plantes Medicinales, Leurs Effets Et Neuroprotecteurs Sur La Maladie D'Alzheimer*

Les anthocyanosides sont des composés considérés comme les responsables de la couleur rouge des grenades. L'importance de ces composés phénoliques repose sur leur action antioxydante, qui protège les radicaux libres en retardant le processus de vieillissement des cellules (**Granatum, 2012**).

### **2-7-Raisin rouge :**

Les chercheurs ont pu découvrir un agent antioxydant très puissant qui est le resvératrol, un polyphénol présent dans le raisin. (**Camilleri et Snoussi, 2012 ; Grosogeat, 2009**).

Le resvératrol, en luttant contre les radicaux libres, préserve l'hydratation et la structure du tissu cutané pour freiner son vieillissement. Il permet à la peau de se régénérer en douceur en apportant éclat et vitalité (**Scimeca et Tétou, 2010**).

### **3-Antioxydants des épices :**

#### **3-1-la poudre de cannelle :**

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 $\beta$  (**Islam et al, 2017**).

#### **3-2-Le poivre noir (Piper nigrum) :**

Le poivre noir est une source puissante d'antioxydants utile pour traiter la MA, il joue un rôle important dans la réduction de la formation des plaques A $\beta$  et dans la diminution des taux de cholinestérase (**Subedee et al, 2015**).

La pipérine (1-pipérolypipéridine), 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**).

#### **3-3-Le safran (Crocus sativus) :**

Le safran 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 d'A $\beta$  et la fibrillogénèse.

#### **4-Quelques plantes médicinales :**

Les plantes médicinales sont toutes les plantes qui contiennent une ou des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles (**Beddou, 2015 ; Farnsworth et al, 1986**).

Pour se soigner, l'homme a longtemps eu recours à des remèdes traditionnels à base de plantes (tisanes, poudres, décoctions) administrées par inhalations, cataplasmes, massages ou encore par voie orale (**Azzi, 2012 ; Benayad, 2013**).

Ces plantes constituent un groupe numériquement vaste et économiquement important (**Bahorun, 1997**). Elles sont impliquées dans des différents secteurs sous formes de principes actifs, des huiles, des extraits, des solutions aqueuses ou organiques (**Kalla, 2012**).

##### **4-1-Le Thym :**

Le Thym est l'une des plantes pourvues des plus nombreuses propriétés. On l'utilise soit sous forme d'infusion, ou bien sous forme d'Huile Essentielle que l'on rectifie pour en éliminer les substances irritantes (**Blhassene et al 1987**).

De nombreux antioxydants naturels sont d'origine végétale phénoliques présents dans chaque partie de la plante, y compris les fruits, les graines et les feuilles. Le constituant majeur de Thym vulgaris est la lutéoline, sont attribués un grand nombre de propriétés.

L'activité antioxydante peut se produire via divers mécanismes tels que l'inhibition d'effet sur la peroxydation lipidique et en piégeant les radicaux. (**Pan-American Journal, 2008**).



Figure 31 : Thymus vulgaris

*Les Antioxydants Naturels Et Quelques Plantes Medicinales, Leurs Effets Et Neuroprotecteurs Sur La Maladie D'Alzheimer*

**4-2-Les tanins :**

Les tanins sont des polyphénols que l'on trouve dans nombreux végétaux tels que les écorces d'arbre et les fruits (raisin, datte, café, cacao...). Leur structure complexe est formée d'unités répétitives monomériques qui varient par leurs centres asymétriques, leur degré d'oxydation (**Hemingway, 1992**).

Ces tanins sont des donneurs de protons aux radicaux libres lipidiques produits au cours de la peroxydation. Des radicaux tanniques plus stables sont alors formés, qui a pour conséquence de stopper la réaction en chaîne de l'auto oxydation des lipides (**Cavin, 1999**).

**Conclusion**

Dans ce chapitre, nous avons montré les effets et les neuroprotecteurs des antioxydants naturels sur la maladie d'alzheimer, ces antioxydants sont présentes dan les légumes, les fruits et les épises

Nous avons aussi montré l'effet des antioxydants présentes dans quelques plantes médicinales sur la MA, qui ont été des outils traditionnels utilisés pour les soins chez l'homme.

---

## *Conclusion Générale*

---

Le stress oxydatif se définit comme étant le résultat d'un déséquilibre entre le système des ROS et le système de défense (antioxydants), ce déséquilibre a comme conséquence, l'apparition des dégâts irréversibles pour la cellule.

La cause majeure du stress oxydatif est la présence des espèces oxygénées actives (EOA), qui sont des constituants qui contiennent l'oxygène instable, qui est énergétiquement plus réactif que l'oxygène moléculaire, cet oxygène est capable de provoquer des dégâts cellulaires importantes, qui prouvent conduire à des pertes de fonction. C'est la cause principale de notre vieillissement qui est l'origine des nombreux désagréments tels que le diabète, le cancer, les problèmes cardiovasculaires et la maladie d'Alzheimer.

Cette dernière maladie se définit comme une trouble neuro dégénérative, ce que signifié la perte de neurone de cerveau, elle est caractérisée par une perte de mémoire et d'autre symptômes (aphasie, apraxie et agnosie).

Le stress oxydatif joue un rôle majeur dans l'apparition de cette maladie. En effet l'augmentation des ROS provoque un arrêt de cycle cellulaire, cet arrêt anormal de cycle précède le processus de neuro-dégénérative des cellules qui représente un indicateur précoce des neurones à la mort cellulaire.

L'organisme produit des substances qui empêche ou ralentit l'oxydation et la lésion tissulaire, ces espèces sont les antioxydants, parmi ces antioxydants on trouve les vitamines (A, E et C), des oligoéléments (le zinc et le cuivre), des molécules complexes (polyphénole, flavonoïde) et des enzymes (glutathion, catalase).

Plusieurs antioxydants alimentaires jouent un rôle important dans la réduction des risques de la maladie d'Alzheimer comme celle présentes dans les légumes, les fruits et quelques plantes médicinales tel que le thym.

---

## Résumé

---

Le stress oxydatif est le déséquilibre entre les radicaux libres et les antioxydants dans le corps. Les radicaux libres sont des molécules contenant de l'oxygène, qui à un nombre inégal d'électrons ceci permet à l'atome d'oxygène de réagir facilement avec d'autres molécules. Par conséquent, les radicaux libres provoquent une grande chaîne de réactions chimiques dans le corps, du fait qu'ils interagissent facilement avec d'autres molécules, ces réactions sont appelées réactions d'oxydation et peuvent être utiles ou nuisibles.

D'autre part, ces réactions sont impliquées dans la lutte contre les pathogènes et les microbes lorsqu'elles fonctionnent correctement, mais le stress oxydatif (le déséquilibre entre les radicaux libres et les antioxydants à long terme) peut causer un éventail de maladies chroniques, y compris le cancer, le diabète, les maladies cardiaques et Alzheimer.

De nombreux facteurs jouent un rôle dans l'apparition du stress oxydatif, notamment l'alimentation, le mode de vie, certaines maladies et quelques facteurs environnementaux.

Dans les cas naturels, les cellules du corps produisent des radicaux libres, et ces radicaux soutiennent le système immunitaire et facilitent la communication entre les cellules, mais une production à des niveaux plus élevés que la normale peut causer des dommages aux cellules (protéines, glucides...).

Les antioxydants neutralisent ou expulsent les radicaux libres du corps pour protéger les différents tissus du corps contre l'effet nocif de ces radicaux et pour réduire les risques du stress oxydatif.

Pendant le stress oxydatif, l'excès des radicaux libres peut endommager les structures des cellules du cerveau et même causer la mort cellulaire, cela peut augmenter le risque d'Alzheimer parce que les cellules du cerveau ont besoin d'une grande quantité d'oxygène pour se nourrir seul.

Le stress oxydatif modifie également les protéines essentielles, telles que les peptides bêta-amyloïdes, aussi le stress oxydatif peut modifier ces peptides d'une manière qui contribue à l'accumulation de plaque amyloïde.

---

## ABSTRACT:

---

Oxidative stress is the imbalance between free roots and antioxidants in the body, free roots are molecules containing oxygen, which has an uneven number of electrons, which allows the oxygen atom to react easily with other molecules, as a result, free roots cause a large chain of chemical reactions within the body, because they interact easily with other molecules, these reactions are called oxidation reactions, and may be useful or harmful.

In the other hand, these interactions are involved in fighting pathogens and microbes when they are operating properly. However, oxidative stress (the imbalance between free roots and long-term antioxidants) may cause a range of chronic diseases, such as cancer, diabetes, heart disease and Alzheimer's.

Many factors play a role in the occurrence of oxidative stress, including diet, lifestyle, certain diseases, and some environmental factors.

In natural cases, the body's cells produce roots, these free roots support the immune system and facilitate cell-to-cell communication, but a higher production than normal levels may cause cell damage (proteins, glucides...).

Antioxidants neutralize or expel free chords out of the body to protect different body tissues from the harmful effect of these chords, and also to reduce the chances of oxidative stress developing.

During oxidative stress, the excess of free roots can damage structures within the brain cells and even cause cell death ; This may increase the risk of Alzheimer's because of the brain cells require a large amount of oxygen to feed themselves.

In addition, oxidative stress alters essential proteins, such as beta-amyloid peptides, also oxidative stress may modify these peptides in a way that contributes to amyloid plaque accumulation.

---

ملخص

---

الاجهاد التأكسدي هو حدوث خلل في التوازن بين الجذور الحرة ومضادات الأكسدة في الجسم، إن الجذور الحرة هي عبارة عن جزيئات تحتوي على الأكسجين، الذي يملك عددًا غير متساوٍ من الإلكترونات، وهذا ما يسمح لذرة الأكسجين بالتفاعل بسهولة مع الجزيئات الأخرى، مما يؤدي إلى حدوث سلسلة تفاعلات كيميائية كبيرة داخل الجسم، وتُسمى هذه التفاعلات تفاعلات الأكسدة، ولعلها مفيدة أو ضارة.

من جهة أخرى، هذه التفاعلات تشارك في محاربة مُسببات الأمراض والميكروبات عند عملها بصورة صحيحة، لكنّ الإجهاد التأكسدي (عدم التوازن بين الجذور الحرة ومضادات الأكسدة) طويل الأمد قد يسبب حدوث مجموعة من الأمراض المزمنة، بما في ذلك السرطان، السكري، أمراض القلب والزهايمر. يوجد الكثير من العوامل التي لها دور في حدوث الإجهاد التأكسدي، بما في ذلك النظام الغذائي، نمط الحياة، بعض الأمراض والعوامل البيئية.

في الحالات الطبيعية، تقوم خلايا الجسم بإنتاج الجذور الحرة، والتي تعمل على دعم جهاز المناعة وتسهيل عمليات التواصل بين الخلايا، ولكن قد تتسبب زيادة كمية إنتاجها عن المستويات الطبيعية في إحداث تلف في الخلايا (البروتينات... الغلوسيدات).

أثناء الإجهاد التأكسدي، يمكن أن تتسبب الجذور الحرة الزائدة في إتلاف الهياكل داخل خلايا الدماغ وحتى أنها قد تسبب موت الخلايا، الأمر الذي قد يزيد من خطر الإصابة بمرض الزهايمر لأن خلايا الدماغ تحتاج إلى كمية كبيرة من الأكسجين لتغذية نفسها.

إضافةً لذلك، يغير الإجهاد التأكسدي أيضاً البروتينات الأساسية، مثل ببتيدات أميلويد بيتا، كما أنه قد يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى تعديل هذه الببتيدات بطريقة تساهم في تراكم لويحات الأميلويد في الدماغ.

## BIBLIOGRAPHIE

- Aisen PA. Inflammation and Alzheimer's disease : mechanisms and therapeutic strategies. *Gerontology* 1997 ;43 : 143-9.
- 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's Association. (2020)Alzheimer's disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement*, 2020 ; 16(3):391+
- Alzheimer's Association. ( 2019)Alzheimer 's disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement*, 2019 ; 15(3) :3
- Ambroise M. Minéraux et oligoéléments. In *Les apports nutritionnels conseillés pour la population française*, Edt Tec Doc lavoisier, 2009, 3e édition, 155-158.
- Andersen, H. R. Nielsen, J. B. Nielsen, F. Grandjean, P. 1997. Anti oxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical Chemistry*,.Vol 43: 562-568.
- Andersen, K., Launer, L.J., Dewey, M.E., Letenneur, L., Ott, A., Copeland, J., Dartigues, J.-F., Kragh-Sorensen, P., Baldereschi, M., Brayne, C., Lobo, A., Martinez-Lage, J.M., Stijnen, T., and Hofman, A. (1999). Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: the EURODEM Studies. *Neurology* 53, 1992-1997.
- Anne-Sophie Rigaud, Françoise Forette
- ANNE-SOPHIE RIGAUDSYMPTÔMES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER: point de vue du médecinFondation Nationale de Gérontologie | « Gérontologie et société » 2001/2 vol. 24 / n° 97 | pages 139 à 150
  - Antioxid Redox Signal, 2003 ; 5 : 789-94.
- Ayoub Bensakhria Universidad Católica San Antonio de Murcia, Toxicologie Générale - Le Stress Oxydatif, July 2018
- Azzi, R. (2012). Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien.enquête ethnopharmacologique. Thèse de Doctorat en Biologie .Université Abou Bekr Belkaid. Abou Bekr Belkaid -Tlemcen.
- Baborun,T. (1997). Substances naturelles actives: La flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. *Food. Agric. Res. Council*, Réduit, Ma.
- Barouki R (2006). *M/S : médecine sciences*, vol. 22, n° 3, 2006, p. 266-272.
- BAROUKI, R. (2006). Stress oxydant et vieillissement. *médecine/sciences*, 22(3), pp.266-272
- Beddou, F. (2015). Etude phytochimique et activités biologiques de deux plantes médicinales sahariennes *Rumex vesicarius L.* et *Anvillea radiata Coss. & Dur.* Thèse de Doctorat en Biologie Cellulaire et Biochimie, Université Abou Bekr Belkaid, Abou Bekr Belkaid-Tlemcen

- Benayad, N. (2013). Évaluation de l'activité insecticide et antibactérienne des plantes aromatiques et médicinales Marocaines. Extraction de métabolites secondaires des champignons endophytiques isolés de plantes Marocaines et activité anticancéreuse. Thèse de Doctorat en Chimie Organique, Université Mohammed V– agdal
- Birben E., Sahiner U.M., Sackese C, Erzurum S., Kalayci O. Oxidative Stress et Antioxydant Defense/WAO Journal. 2012; 5(1) :9-19 .
- Blhassen E, Guyon O.P.H (1987). Flux géniques, perturbations et gynodioecie chez *Thymus vulgaris*. Colloque National CNRS « Biologie des Populations », Lyon, 4-6 sept. 1986. 134-140. Université Claude Bernard. Lyon I.
- BONNARD, C., DURAND, A., PEYROL, S., CHANSEAUME, E., CHAUVIN, M., MORIO, B., VIDAL, H. AND RIEUSSET, J. (2008). Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice. *Journal of Clinical Investigation*.
- Bonnefont R.D (2001). Thérapeutiques anti-oxydantes et anti-AGE. Bilans et perspectives. *J Soc Biol*, 195, 391-98
- Bonnefont-Rousselot, D., Théron, P., Delattre, J, In Delattre J, Durand G, Jardillier JC. Radicaux libres et anti-oxydants. *Biochimie pathologique: aspects moléculaires et cellulaires. Médecine-sciences Flammarion Paris*. 2015 ;45(28): 5981.
- Bose, A., Mouton-Liger, F., Paquet, C., Mazot, P., Vigny, M., Gray, F., et al. (2011). Modulation of tau phosphorylation by the kinase PKR: implications in Alzheimer's disease. *Brain Pathol*. 21: 189–200.
- Boubekri 2014 étude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum melongena* par des techniques électrochimiques Université Mohamed Khider – Biskra Faculté des Sciences exactes, des sciences de la nature et de vie
- Buée, L., Bussiere, T., Buée-Scherrer, V., Delacourte A, Hof, P.R. (2000). Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev*, 33, 95-130. Sibille, N., Sillen, A., Leroy, A, Wieruszeski, J.M, Mulloy, B., et al. (2006). Structural impact of heparin binding to full-length Tau as studied by NMR spectroscopy. *Biochemistry*, 1257-45,12560
- Buée, L., Delacourte, A. (2002). La maladie d'Alzheimer : une tauopathie parmi d'autres ? *Médecine/Sciences*. 18, 727-736.
- Buée, L., Hamdane, M., Delobel, P., Sambo, A.V., Begard, S., et al. (2002). Tau story: from frontotemporal dementia to other tauopathies. *J Soc Biol*, 196, 103-108.
- Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care*, 2002; 5: 47-49.
- C Delmaire, service de neurologie CHU de Lille, Article issu du quotidien de JFR 210 .Samedi 23 octobre mis à jour le 5 juillet 2011 par la SFR.
- Caglayan, S., Takagi-Niidome, S., Liao ,F., Carlo ,A.S., Schmidt, V., Burgert ,T., Kitago, Y., Füchtbauer, E.M., Füchtbauer, A., Holtzman ,D.M., Takagi, J., Willnow,T.E.(2014). malade Alzheimer : la régulation du peptide A $\beta$  dans le cerveau.
- Camille Migdal, Mireille Serres *médecine/sciences* 27 (4), 405-412, 2011 ,,,,
- Camilleri J.P et Snoussi A, (2012), l'éternelle jeunesse : l'Art de bien vieillir. P. 148.
- Canesi 2018. Les peptides mimétiques de la Thiorédoxine-1: nouvelle stratégie thérapeutique pour les maladies cardiovasculaires. *Médecine humaine et pathologie*. Sorbonne Université,

- Carrillo-Mora, P., Luna, R., Colín-Barenque, L. (2014). Amyloid Beta: Multiple Mechanisms of Toxicity and Only Some Protective Effects? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014,1-15
- Carrillo-Mora, P., Luna, R., Colín-Barenque, L. (2014). Amyloid Beta: Multiple Mechanisms of Toxicity and Only Some Protective Effects? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014, 1-15.
- Ceyzériat, K., Zilli, T., Millet, P., Frisoni, G. B., Garibotto, V., & Tournier, B. B. (2020). Learning from the Past: A Review of Clinical Trials Targeting Amyloid, Tau and Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer research*, 17(2), 112–125.
- Chen, Z., & Zhong, C. (2014). Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neuroscience bulletin*, 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), 798802
- Cuvelier, Dotreppe et Istasse, (2003). Chimie, Sources alimentaires et dosage de la vitamine E. *Amm, Med-vol*, 14 7 :315-324
- Dartigues, J.F.; Helmer, C.; Letenneur, L. *Épidémiologie des démences*, 2001; 2(vol. 24 / n°97), p. 75-90.
- Del Corso L, Pastine F, Protti MA, Romanelli AM, Moruzzo D, Ruocco L, Pentimone F. Blood zinc, copper and magnesium in aging. A study in healthy home-living elderly; *Panminerva Med*, 2000; 42:273-277.
- Delattre J, Beaudeau J.L, Bonnefont- Rousselot D. Antioxydants et nutrition. In : *Radicaux libres et stress oxydant, Aspects biologiques et pathologiques*. Edt Tec Doc. Paris : Lavoisier, 2005: 261-276
- Delattre J, Beaudeau J.L, Bonnefont- Rousselot D. Monoxyde d'azote. In : *Radicaux libres et stress oxydant, Aspects biologiques et pathologiques*. Edt Tec Doc. Paris : Lavoisier,2005 : 25-41.
- De-Paula, V. J., Radanovic, M., Diniz, B. S., & Forlenza, O. V. (2012). Alzheimer's disease. *Sub-cellular biochemistry*, 65, 329–352
- 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.
- [http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=alzheimer\\_pm](http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=alzheimer_pm)
- Duyckaerts,C.; Colle,M-A.; Delatour,B.; Hauw,J-J. *Maladie d'Alzheimer : les lésions et leur*
- Eccles, J.C. (1973). *The understanding of the brain*. McGrawHill Book Company, New York. 238 p.
- Checler, F. (1995). Processing of the 3-amyloid precursor protein and its regulation in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 65, 1431-1444.
- Ernster, L. and P. Forsmark-Andree. Ubiquinol: an endogenous antioxidant in aerobic organisms. *Clin Investig*. 2012; 71(29): 60-65.
- Fargnoli J, Kunisada T, Fornace A.J, Schneider EL, Holbrook N.J (1990). Decreased expression of heat shock protein 70 mRNA and protein after heat treatment in cells of aged rats.*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 846-850.

- Farnsworth, R. N., Akerele, O., Bingel, A.S., Soejarto, D.D., & Guo, Z. (1986). Place des plantes médicinales dans la thérapeutique. Organisation Mondiale de la Santé, 64(2), 159-175.
- Farris, W., Mansourian, S., Chang, Y., Lindsley, L., Eckman, E.A., et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid 3-protein, and the 3-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2003, 100, 4162-4167
- Favier A (2003). Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité chimique. Pp : 108-115.
- Favier A. Le stress oxydant, Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'act. chim, 2003: 108-115.
- Favier A. Le stress oxydant, Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'act. chim, 2003: 108-115.
- Favier A. 2003. Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'Actualité chimique. pp. 108-117.
- FAVIER, A. (2006). Stress oxydant et pathologies humaines. Annales Pharmaceutiques Françaises, 64(6), pp.390-396.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. (1975). Mini mental state: a practical method for
- Frost, B., Götz, J., and Feany, M.B. (2015). Connecting the dots between tau dysfunction and neurodegeneration. Trends Cell Biol. 25: 46–53.
- Garrel C, Bigard X. 7 Stress oxydatif et micronutriments antioxydants. Nutr Sport. 2017;151.
- Piechota-Polanczyk A., Fichna J. The role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases /Pharmacol J. Naunyn-Schmiedeberg. 2014; 387 (7) ; 605-620.
- GIASSON, B. (2000). Oxidative Damage Linked to Neurodegeneration by Selective alpha -Synuclein Nitration in Synucleinopathy Lesions. Science, 290(5493), pp.985-989.
- Glenner, G.G., Wong, C.W. (1984). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun. 120, 885-890.
- Goedert, M., Spillantini, M.G., Jakes, R., Rutherford, D., Crowther, R.A. (1989). Multiple isoforms of human microtubule-associated protein Tau: Sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. Neuron, 3, 519-526.
- Gomez-Isla, T., Hollister, R., West, H., Mui, S., Growdon, J.H, Petersen, R.C., et al. (1997) Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. Ann Neurol, 41, 17-24.
- grading the cognitive state of patients for clinician. Journal of Psychiatry Research, 12, 189-198
- Granatum Plus (2012). La grenade cultivée en Espagne punicalagine antioxydante du jus de grenade. P.p.8.12.
- -Grochot-Przeczek A, Dulak J, Jozkowicz A. Haem oxygenase-1: non-canonical roles in physiology and pathology. Clin Sci (Lond) 2012; 122(3): 93-103.

- Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Quinlan, M., Tung, Y.C., Zaidi, M.S., and Wisniewski, H.M. (1986). Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J. Biol. Chem.* 261: 6084–9.
- Gutteridge JM, Halliwell B. Comments on review of Free Radicals in Biology and Medicine, second edition, by Barry Halliwell and John M. C. Gutteridge. *Free Radic Biol Med.* 1999, 12, 93-95.
- Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J.O., Charlier, C., Chapelle, J.P. (2007). Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège* 62 : 628-638.
- Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys.* 1986; 246: 501-514 *ultraspécialisée, Med Sci (Paris)* ; 33 : 585–587)
- Halliwell B, J, M, C Gutteridge, free Radicals in biology and Medicine fourth Edition. Oxford université près. 2008, 87(9) :45-52
- Halliwell B., Gutteridge J.M.C. (2007). Free Radicals in Biology and Medicine. 4th edition. Oxford University Press, USA. 704p. In
- Halliwell, B. and J. M. Gutteridge. Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford University press. 2007; 345(12):43-52
- Hansford R.G (1983). Bioenergetics in Aging. *Biochimica et Biophysica Acta.* 726, 80.41
- HARANI, H., KOCEÏR, E., ZENATI, A. AND OUADAHI, N. (2014). P115: Stress oxydant et Diabète de type 2 : intérêt du manganèse et du chrome dans le contrôle glycémique chez le patient diabétique. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 28, p.S128.
- Harman D (1956). Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.*, 11, 298-300.
- Harman D (1983). Free Radical Theory of Aging: Consequences of mitochondrial aging. *Age*, 6, 68-94.
- Hawkes.WC, Kelley.DS, Taylor.PC. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men, *Biol Trace Elem Res*, September 2001, Volume 81, Issue 3, 189-213
- *Hazout, A.; Menezo, Y.; Madelenat, P.; Yazbeck, C.; Selva, J.; Bacrie, C.P. Causes et implications cliniques des altérations*
- Henríquez, J.P., Cross, D., Vial, C., and Maccioni, R.B. (1995). Subpopulations of tau interact with microtubules and actin filaments in various cell types. *Cell Biochem Funct.* 13: 239–50.
- Henriquez, J.P., Cross, D., Vial, C., Maccioni, R.B. (1995). Subpopulations of tau interact with microtubules and actin filaments in various cell types. *Cell Biochem Funct*, 13-239-250
- [http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=alzheimer\\_pm](http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=alzheimer_pm) : La maladie d'Alzheimer
- Ikezu, T., Okamoto, T., Komatsuzaki, K., Matsui, M., Martyn, J.A.J., Nishimoto, I. (1996). Negative transactivation of cAMP response element by familial Alzheimer's mutants of APP. *EMBO J*, 15, 2468-75.
- 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.
- Jacquier, M.C. La maladie d'Alzheimer : décryptage, Futura-Sciences, 2009.

- Janet Y. Uriu-Adams, Carl L. Keen. Copper, oxidative stress and human health. *Mol Aspects Med.* 2005; 26(4-5): 268-98.
- Jang, M., Cai, L., Udeani, G. O., Slowing, K. V., Thomas, C. F., Beecher, C. W., « Cancerchemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes », *Science*, vol. 275, 1997, p. 218-220
- JOËL ANKRI UNIVERSITÉ DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN, LABORATOIRE « SANTÉ VIEILLISSEMENT », AP6HP, HÔPITAL SAINTE PÉRINE, PARIS 2009
- Julien Schmitt. Évaluation des fonctions cognitives par la navigation: étude de souris modèles de la maladie d'Alzheimer et facteur de risque. *Neurosciences [q-bio.NC]*. Sorbonne Université, 2018
- Kalla, A. (2012). Etude et valorisation des principes actifs de quelques plantes du sud algérien :Pituranthos scoparius,Rantherium adpressumet Traganum nudatum. Thèse de Doctorat en Sciences, Université Mentouri, – Constantine.
- Khan,M.M. , Ahsan,F., Ahmad,U., Akhtar,J., Badruddeen., Mujahid,M.(2016). ALZHEIMER DISEASE: A REVIEW, Volume 5, Issue 6, 649-666.
- Klimczak I., Malecka M., Szlachta M., Gliszczynskaswiglo A. (2007). Effect of storage on the content of polyphenols, vitamin C and the antioxidant activity of orange juices. *J Food Comp Anal.* 20 : 313-322.
- Kontush A., Berndt C., Weber W. et al., “Amyloid- $\beta$  is an antioxidant for lipoproteins in cerebrospinal fluid and plasma,” *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 30, no. 1, pp. 119–128,2001.
- Lammich, S., Kojro, E., Postina, R., Gilbert, S., Pfeiffer, R., et al. (1999). Constitutive and regulated  $\alpha$ -secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by a disintegrin metalloprotease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 3922-3927.
- Lau, T.L., Gehman J.D., Wade J.D. et al. (2007). Membrane interactions and the effect of metal ions of the amyloidogenic fragment A(25–35) in comparison to A $\beta$ (1–42),” *Biochimica et Biophysica Acta*, 1768(10), 2400–2408.
- Laughton, M. J., Halliwell, B., Evans, P. J., Robin, J. &Hoult, S. (1989).Anioxidant and pro-oxidant actions of the plant phenoltsquercetin, gossypol and myricetin.*BiochemicalPharmacology* 38 (17), 2859-2865
- Lee, G., Newman, S.T., Gard, D.L., Band, H. Panchamoorthy, G, (1998). Tau interacts with src-family non-receptor tyrosine kinases. *J Cell Sci.* 111, 3167-3177.
- Li C., Miao X., Li F., Wang S., Liu Q., et al. Oxidative Stress-Related Mechanisms and Antioxidant Therapy in Diabetic Retinopathy/*Oxid Med Cell Longev.* 2017. Doi:10.1155/2017/9702820.
- Lindau-Sehpard B, Shaffer J (1993). Expression of human catalase in acatalasemic murine SVB2 cells confers protection from oxidative damage. *Free Rad Biol Med*, 15 : 581 - 8. Maghreb. Ed : LIBRAIRIE MODERNE. ROUIBA, p : 243 – 244
- Lysosomal Sorting of Amyloid- $\beta$  by the SORLA Receptor Is Impaired by a Familial Alzheimer's Disease Mutation. *Sci Transl Med.* 2014 Feb 12;6(223).
- Lytvyn Y, Perkins BA, Cherney DZI. Uric Acid as a Biomarker and a TherapeuticTarget in Diabetes. *Can J Diabetes.* 2015 Jun;39(3):239–46.
- *M Berger ,Nutrition clinique et métabolisme*20,(1) 48\_53, 2006

- M.-J. Amiot, C. Riollet, J.-F. Landrier UMR 1260 INRA, 476 INSERM, Université Aix-Marseille I & II, Nutriments lipidiques et prévention des maladies métaboliques, Marseille Novembre 2009
  - Maladie d'Alzheimer : vision d'ensemble, aspects cliniques, facteurs de risque et prévention
- Marr, R.A., Guan, H., Rockenstein, E., Kindy, M., Gage, F.H., et al. (2004). Neprilysin regulates amyloid 3 peptide levels. *J Mol Neurosci*, 22, 5-11
- Massoud, F. La maladie d'Alzheimer, *Le Médecin du Québec*, 2009 ; vol 44, n 4
- Mazat JP, Ransac S. Le complexe  $bc_1$  de la chaîne respiratoire mitochondriale fonctionne selon l'hypothèse du cycle Q de Mitchell. La preuve par une approche stochastique, *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 1079-1086.
- McCord, M.C., and Aizenman, E. (2014). The role of intracellular zinc release in aging, oxidative stress, and Alzheimer's disease. *Front. Aging Neurosci.* 6: 77.
- McLellan, M.E., Kajdasz, S.T., Hyman, B.T., and Bacskai, B.J. (2003). In vivo imaging of reactive oxygen species specifically associated with Thioflavine S-positive amyloid plaques by multiphoton microscopy. *J. Neurosci.* (23), 2212-2217
- McMichael M. (2007). Oxidative stress, antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats. *JAVMA*. 231: 714-720.
- Migdal C., Serres M. Reactive oxygen species and oxidative stress/*Med Sci*. 2011; 27 (4): 405 – 412. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011274017>.
- Mital, M., Wezynfeld, N.E., Fraczyk, T., Wiloch, M.Z., Wawrzyniak, U.E., Bonna, A., et al. (2015). A Functional Role for A $\beta$  in Metal Homeostasis? N-Truncation and High-Affinity Copper Binding. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 54: 10460–4.
- Mokhtar, S. H., Bakhuray, M. M., Cram, D. S., & Petratos, S. (2013). The Beta-amyloid protein of Alzheimer's disease: communication breakdown by modifying the neuronal cytoskeleton. *International journal of Alzheimer's disease*, 2013, 910502.
- Monteil C, Mulder P, Thuillez C. Stress oxydant et insuffisance cardiaque : une cible thérapeutique utopique ? *Inserm U644*, 2004. Volume 2, numéro 2 : p. 79.
- Monteil C, Mulder P, Thuillez C. Stress oxydant et insuffisance cardiaque: une cible thérapeutique utopique? *Médecine thérapeutique Cardiologie*, 2004 ; Volume 2, numéro 2,:
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003; 60: 940-6
- Northrop-Clewes C.A., Thurnham D.I. (2007). Monitoring micronutrients in cigarette OCL. 13 (1) : 24-29.
- Paravicini TM, Touyz RM. NADPH Oxidases, Reactive Oxygen Species, and Hypertension Clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care*. 2008 Feb 1;31(Supplement 2):S170–80.
- Peel, A.L. (2004). PKR activation in neurodegenerative disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 63: 97–105. Prickaerts, J., Goethem
- Phaneuf, M. & Bal-Craquin, M. T. (2007). La maladie d'Alzheimer et la prise en charge infirmière. Paris : Elsevier Masson.
- Powell SR. The antioxidant properties of zinc. *J. Nutr.* 2000; 130: 1447-1454
- Powers, S. and M. Jackson. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*. 2008; 88(3): 1243-76.

- Powers, S. and M. Jackson. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* 2008; 88(3): 1243-76.
  - progression, 1999 ; 155 : 4S, 17-27.
- Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., et Crook, T. (2014). Psychométrie .7 stades de la maladie d'Alzheimer : Échelle de détérioration globale de Reisberg. *American Journal of Psychiatry Illustration* : American Alzheimer's Association
- Reuter S. , Gupta S.C., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?/ *Free Rad Biol Med.* 2010; 49: 1603-1616.
- Robineau P, Mercier T (2012). Quelle évaluation pour les produits phytopharmaceutiques Which assessment for plant protection products *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 6 : 927–933.
- Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM. Free radicals and antioxidants (Part2). *Thérapie.* 1998, 61(2):126-139.
- Santhosh S, Sini TK, Anandan R, Mathee PT. Hepatoprotective activity of chitosan against isoniazid and rifampicin-induced toxicity in experimental rats. *Eur J Pharmacol*, 2007; 572: 69-73.
- Santo A., Zhu H., Li Y. R. Reactive Oxygen Species/Cell Med Press .2016; 2(4):245–263, <http://dx.doi.org/10.20455/ros.2016.847>.-Zdenka Durackova, Free Radicals and Antioxidants for Non-Experts, January 2014
- Scimeca D et Tétau M (2010). Le guide familiale de PHYTOTHERAPIE ; le meilleur de la nature au service de votre santé. Alpen édition. P.137.
- Seeram N.P, Aronson W.J, Zhang Y, Henning S.M, Moro A, Lee P.C, Sartipour M, Harris D.M, Rettig M, Suchard M.A, Pantuck A.J, Beldegrun A, Heber D (2007). « Pomegranate ellagitannins metabolites inhibit-derived growth and prostate cancer localize to the mouse prostate gland », *J. Agric. Food Chem.*, 2007 Sep. 19, 55 (19):7732-7. Epub 2007 Aug. 28.
- Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. *Modern Nutrition in Health and Disease.* Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins.2006
  - signal transduction pathways in cardiac myocytes : involvement of ROS in heart diseases.
- Smith Gu, Y., Hasegawa, H., Ruan, X., Arawaka, S., et al. (2002). Presenilin 1 mutations activate  $\gamma$ -42-secretase but reciprocally inhibit  $\beta$ -secretase cleavage of APP and S3-cleavage of Notch. *J Biol Chem*, 277, 36521-36526.
- Smith, M.A., Sayre, L.M., Monnier, V.M., Perry, G., (1995). Radical ageing in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 18, 172–176.)
- Smith, M.A., Sayre, L.M., Monnier, V.M., Perry, G., (1995). Radical ageing in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 18, 172–176.
- Su, J.H., Zhao, M., Anderson, A.J., Srinivasan, A. and C.W. Cotman. (2001). Activated caspase-3 expression in Alzheimer's and aged control brain: correlation with Alzheimer pathology. *Brain Research.* 989, 350-357.
- 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.
- Takano H, Zou Y, Hasegawa H, Akazawa H, Nagai T, Komuro I. Oxidative stress-induced
- TeixeiraRLF, LopesMQ, SuffysPN,Santos AR.(2013). *TuberculosisPharmacogenetics: State of The Art*.LicenseeInTech, USA: 107-125.
- Thal D. R., U. R`ub, M. Orantes, and H. Braak, (2002). Phases of A $\beta$ -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12) 1791–1800.
- Tsao, 2010. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients* 2, 1231-1246
- W. Klein, (2001). *Trends Neurosci.*, 24, 219–224.
- Wolinsky I. *Nutrition in Exercise and Sport*. 3th edition. New York:CRC Press.1998.
- Wuerges, J. Lee, J. W. Yim, Y. Yim, H. S. Kang, S. DjinoVIC, K. C. 2004. Crystal structure of nickel-containing superoxide dismutase reveals another type of active site. *Biochemistry*. Vol 101: 8569 – 8574.
- Yan, S.D., Chen, X., Fu, J., Chen, M., Zhu, H., Roher, A., et al. (1996). RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 382: 685–91.
- Yankner, B.A., Dawes, L.R., Fisher, S., Villa-Komaroff, L., Oster-Granite, M.L., and Neve, R.L. (1989). Neurotoxicity of a fragment of the amyloid precursor associated with Alzheimer disease. *Science* 245: 417–20.
- Zandi, P.P., Anthony, J.C., Khachaturian, A.S., Stone, S.V., Gustafson, D., Tschanz, J.T., Norton, M.C., Welsh-Bohmer, K.A., and Breitner, J.C.S. (2004). Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements. *Arch. Neurol.* 61, 82-88.
- Zerargui F. (2015). *Activité antioxydante des extraits de racines Tamus communis L. et caractérisation des substances bioactives*. Thèse de Doctorat de l'Université Ferhat Abbas Sétif 1, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. P:18.