

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
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 : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Effet des polyphénols du régime alimentaire sur les pathologies médiée par le stress Oxydatif : Cas de la maladie d'Alzheimer

Présenté par : M^{elle} Aifaoui Hayam

Le 21/06/2023

M^{elle} Azeri Imene

Jury d'évaluation :

Encadrant : Dr. Ramli Iman (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Co-Encadrant : Dr. Khaldi Taha (Maître de recherche Classe B- Centre de recherche en Biotechnologie CRBT, Division de Biotechnologie Alimentaire, Constantine).

Président : Dr. Messaoudi Saber (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examinatrice: Dr. Aouatef Chaib (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire :
2022 – 2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



Remerciement


Nous remercions notre créateur Allah, Grand et Miséricordieux, le tout puissant pour le courage qu'il nous a donnés pour mener ce travail à terme.

*Nous exprimons nos profondes gratitudee et respectueuses reconnaissances à notre encadrante Dr. **RAMLI IMAN** pour son encadrement, conseils et sacrifices afin de donner le meilleur et pour son suivi durant la période de préparation de notre mémoire de Master.*

*Nos remerciements vont aux membres du jury Dr. **Aouatef Chaib**. Dr. **Saber Messaoudiqui** Dr. **Khalidi Taha** qui nous ont fait l'honneur d'accepter de jurer notre travail.*

Nous adressons aussi nos vifs remerciements à tous nos professeurs qui ont contribué à notre formation au long de ces années.

Enfin, nous adressons nos remerciements les plus sincères à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ce travail.





Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

*A mes chers parents Kamel et Zahia, pour
tous leurs sacrifices, leurs amour, leurs soutiens et
leurs encouragements tout au long mes études.*

*Que dieu leur procure une bonne santé et une
longue vie pleine de bonheurs et de joie.*

A ma sœur Houyam.

A mon cher frère Rami.

A mon cher frère Karime et sa fille naya.

A tous les membres de ma famille et mes amis.

Imene.





Dédicaces

En guise de reconnaissance envers mon DIEU le Tout Puissant Je dédie ce modeste travail à la communauté scientifique Espérant qu'il lui sera utile.

C'est avec un très grand honneur que je dédie ce travail aux personnes les plus chères au monde :

*A ma très chère mère : **Wassila***

La tendresse, la sympathie et le sacrifice, qui m'a toujours orienté pour le meilleur.

*A mon cher père : **Yacine***

Qui m'a inculqué le courage, l'espoir et m'a permis d'atteindre mes objectifs, il a été d'un grand secours par son soutien et sa présence pendant les moments difficiles.

Que Dieu vous protège et que la réussite soit toujours à ma portée pour que je suis puisse vous combler de bonheur.

*A mes sœurs : **Riham** et **Maryam**. A mon frère: **Abde samade**.*

A toute ma famille et ma grande famille. A mes amies que j'ai vécu avec elles des beaux moments au cours de mon cursus à l'université.

Hayam.



Table des matières

Table des matières.....	1
Liste des figures.....	
Liste des tableaux.....	
Liste des Abréviations.....	
Introduction générale.....	1
<i>La partie bibliographique</i>	

Chapitre I: Stress oxydatif

1. Définition	3
2. Les sources de stress oxydatif	3
2.1. Les sources endogènes	3
2.2. Les sources exogènes	4
3. Les radicaux libers.....	4
3.1. Définition	4
3.2. Les types des radicaux libers	4
3.2.1. Espèces réactives de l'oxygène(ERO).....	4
4. Les marques de stress oxydatif	5
4.1. La peroxidation lipidique.....	6
4.2. Oxydation des protéines.....	6
4.3. Oxydation d'ADN	6
5. Système de défense antioxydant.....	7
6. Les pathologies liées aux stress oxydatif	8
6.1. Les maladies neurodégénératives.....	8

Chapitre II: La Maladie d'Alzheimer

1. Anatomie du système nerveux centrale	9
2. Historique	9
3. Définition de la maladie d'Alzheimer	10
4. Les stades de la maladie d'Alzheimer	11
5. Etiologie de la maladie d'Alzheimer	12
5.1. Le Stress oxydatif	12
5.2. Inflammation.....	12
5.3. La génétique de la maladie d'Alzheimer	12
5.4. Le diabète	13
5.5. L'âge et le sexe	13

5.6. La dépression	13
6. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer	14
7. La physiopathologie d'Alzheimer.....	14
7.1. Les plaques séniles.....	14
7.2. La dégénérescence neurofibrillaire.....	15
8. Immunopathologie de MA	16
9. Diagnostic de la MA.....	18
9.1. Teste MMSE.....	18
9.2. IRM.....	18
9.3. Biomarqueurs	18
10. Le traitement de MA.....	19
11. La prévention de la maladie d'Alzheimer.....	19

Chapitre III: les polyphénols et leurs activités anti-Alzheimer

1. Définition des polyphénols	20
2. Classification des polyphénols	20
3. Disponibilité des polyphénols dans le régime alimentaire	21
4. Les propriétés des polyphénols	22
4.1. Les rôles thérapeutiques des polyphénols en santé humaine.....	22
4.1.1. Propriétés antifongiques, antibactériennes et antivirales.....	22
4.1.2. Polyphénols et activité anti cancérigène.....	22
4.1.3. Polyphénols et activité anti-inflammatoire	23
4.1.4. Antidiabétique	23
4.1.5. Polyphénols et protection contre les maladies neurodégénératives.....	23
5. Mécanismes d'actions moléculaires des polyphénols dans la maladie d'Alzheimer.	24
5.1. Antioxydant.....	24
5.2. Anti-inflammatoire.....	25
5.3. La modulation de l'homéostasie et de longévité des protéines	26
5.4. Les polyphénols modulent la production, l'oligomérisation et clairance d'A β .	26
5.5. Les polyphénols modulent la phosphorylation de tau.....	27
6. Complément alimentaire à bases de polyphénols disponible pour la maladie d'Alzheimer	288

La partie expérimentale.....

Chapitre IV: Matériels et Méthodes

1. Matériels	30
1.1. Matériels animal	30
1.2. Matériel végétal	30

1.3. Les réactifs	30
2. Méthodes.....	30
2.1. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	30

Chapitre V: Résultats et discussion

1. Les Résultats.....	33
2. discussion	35
Conclusions	37
Les Références.....	
Annexe.....	
الملخص.....	
résumé	

Liste des figures

Figure 1. Anatomie du système nerveux central.	9
Figure 2. Schéma comparant un cerveau sain (à droite) et un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer.	11
Figure 3. Cascade amyloïde dans la maladie d'Alzheimer.	15
Figure 4. Schéma montrant les modes de neuroinflammation dans le cerveau sain et MA. ...	17
Figure 5. Exemple du cerveau d'une personne saine et du cerveau d'une personne atteinte de maladie d'Alzheimer.	18
Figure 6. La plante <i>Bituminaria bituminosa</i>	30
Figure 7. L'administration de l'extrait aqueux de la plante <i>Bituminaria bituminosa</i>	31
Figure 8. L'injection de formol 1% dans la patte de souris.	32
Figure 9. L'histogramme de la taille moyen des pattes des souris.	34
Figure 10. Effet de <i>Bituminaria bituminosa</i> et l'eau physiologique et diclofénac sur la taille des Pattes des souris.	35
Figure 11. L'évaporateur rotatif (ou rotavap).	
Figure 12. Séparation sur Colonne (CC).	
Figure 13. La distillation à vapeur.	

Liste des tableaux

Tableau 1. Les principales espèces oxygénées réactives générées dans les systèmes biologiques	4
Tableau 2. Les systèmes de défense antioxydant humaine comprennent des défenses endogènes (enzymatiques et non enzymatique) et antioxydants exogènes, l'alimentation étant la principale source exogène.	7
Tableau 3. classification des polyphénols	20
Tableau 4. La disponibilité des polyphénols dans l'alimentation	21
Tableau 5. Les compléments alimentaires à bases de polyphénols disponibles pour la maladie d'Alzheimer.....	28

Liste des Abréviations

- 1O₂**: L'oxygène singulier
4-HNE: le 4-hydroxynonéal
ABCA7: Gene ATP binding cassette subfamily a member 7
Ach: L'acétylcholine
AchE : L'acétylcholinestérase
AGPI: acides gras polyinsaturés
AO: les agents oxydants
APOE: Apolipoprotéine E
APP: Protéine précurseur de la protéine amyloïde APP
ARE: D'élément de réponse antioxydant
Aβ: Peptide Amyloid β
CAT : la catalase
CCR2+ : CC chemokine receptor 2
CD35 : Gène du récepteur transmembranaire
Cdk5: Cyclin-dependent kinase5
C-JNK : des kinases c-Jun N-terminales
CLEAR: Coordinated Lysosomal Expression and Regulation
DNF : Dégénérescence neurofibrillaire
DT2 : le diabète de type 2
EDI : L'enzyme de dégradation de l'insuline
EGCG : l'épigallocatechine-3-gallate
ERO : les espèces réactives à l'oxygène
FAD : La forme familiale
FOXO: Les facteurs de transcription Fork head box O
Gène TREM2 : Récepteur déclencheur exprimé sur les cellules myéloïdes
GPx : la glutathion peroxydase
GSH : le glutathion
GSK-3β: Glycogen Synthase Kinase 3β
GSK-3β: Glycogen synthase kinase-3 beta
H₂O₂: Peroxyde hydrogène
HDL: High-density lipoprotein
HO- : Radical hydroxyle
HOCL : Acide hypochloreux
IL-1β : Interleukine-1β
IL-6 : Interleukine
Keap1 : L'ECH de type Kelch
L'AMPK/Unc-51: Adénosine monophosphate kinase
Les kinases PKR: Double-stranded RNA dependant kinase
MA: La maladie d'Alzheimer

Maf: Fibrosarcome musculoaponeurotique
MAPK: Mitogen-activated protein kinase
MS4A: The membrane-spanning 4-domains, subfamily A
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate forme réduite
NET: Les neutrophiles
NFκB: nuclear factor-kappa B
NO : D'oxyde nitrique
NOD, NLR : Les récepteurs de type domaine d'oligomérisation de liaison aux nucléotides
Nrf2 : Facteur nucléaire érythroïde 2
O2- : Anion superoxyde
OMS : Organisation mondiale de la santé
P53: Protéine 53
PGC1-β: PPARγ-coactivateur 1 β
PP2A: Protein phosphatase 2
PRR : Récepteurs de reconnaissance de formes
PTP : pore de transition de perméabilité
RAGE : Les récepteurs des produits finaux de glycoxydation avancée
ROS : Des espèces réactives de l'oxygène
SAD : La forme sporadique
SH : groupes sulfhydryle
SIRT1: Sirtuine 1
SNC : Le système nerveux central
SOD : Superoxyde dismutase
Tau : Tubule Associated Unit
TFEB : Le facteur de transcription EB
TLR : Les récepteurs de type Toll
TNF-α : Facteur de nécrose tumorale
TSH: Thyroid-stimulating hormone
ULK1: l'autophagy activating kinase 1
UV: rayons ultraviolets
VIH: Human Immunodeficiency Virus

Introduction générale

Introduction générale

Le terme "stress oxydant " fait référence à un déséquilibre entre la génération d'espèces radicalaires (ou réactives) de l'oxygène (ERO) et la capacité antioxydante des cellules. Les ERO ont longtemps été considérées comme des sous-produits toxiques du métabolisme normal de l'oxygène et ont été impliquées dans diverses maladies (Migdal and Serres 2011) comme le diabète, les troubles cardiovasculaires, neurodégénératifs, les maladies inflammatoires chroniques, les maladies auto-immuns et le cancer (Matschke, Theiss et al. 2019).

Pour se protéger des effets toxiques du stress oxydatif, l'organisme possède des systèmes de défense antioxydants. Le système antioxydant humain est composé d'antioxydants endogènes (enzymatiques et non enzymatiques) tels que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et le glutathion (GSH) et leurs substrats, ainsi que des antioxydants exogènes comme la vitamine C, la vitamine E, les caroténoïdes et polyphénols (Rojo, Salinas et al. 2004).

Le stress oxydant est impliqué dans les mécanismes de mort cellulaire lors des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. Les radicaux libres peuvent jouer un rôle dans le développement de la neurotoxicité, de l'amyloïde, de la formation de la dégénérescence neurofibrillaire et de la mort cellulaire, Le stress oxydatif peut jouer un rôle à tous les stades de la progression de la maladie (Islam, Saif Khandker et al. 2017).

La maladie d'Alzheimer, décrite pour la première fois par Aloïs Alzheimer au début du XXe siècle, MA est une maladie neurodégénérative liée à l'âge (Buée and Delacourte 2002). caractérisée par un dysfonctionnement cognitif, des problèmes de mémoire et des anomalies motrices, qui peuvent éventuellement affecter la parole, le comportement et l'orientation visuospatiale (Al-Ghraiyyah, Wang et al. 2022). La nature neurodégénérative de la maladie d'Alzheimer se traduit par des lésions histopathologique bien précises qui sont les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaire (DNF) (Govaerts, Schoenen et al. 2007).

Des molécules antioxydantes naturelles ont été proposées comme une forme alternative de traitement pour la prévention des maladies neurologiques liées à l'âge Comme les polyphénols. Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires qui constituent l'un des groupes les plus représentés dans le règne végétal (HEROUAL, FILALI et al. 2020). Ces composés jouent un rôle important dans la croissance, la reproduction, la pigmentation des plantes et leurs mécanismes de défense contre les rayons UV et les agents pathogènes (Hu and

Luo 2016). La qualité et la quantité de polyphénols dans les plantes peuvent varier considérablement en raison de différents facteurs tels que le génotype de la plante, la composition du sol, la maturité et l'état de la culture (Faller and Fialho 2010). Ce sont des antioxydants naturels qui jouent un rôle dans la prévention et le traitement des plusieurs pathologies comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, le cancer, et les maladies neurodégénératifs (Colizzi 2018).

Ce travail a pour objectif de mettre le point sur les mécanismes moléculaires par lesquels le stress oxydant provoque la neurodégénérescence caractéristique de la MA et de mettre en évidence le rôle des polyphénols comme des antioxydants et antiinflammatoire naturels, dans la prévention et la réduction de MA, et d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de la plante *Bituminaria bituminosa*.

Notre travail de recherche comprend deux parties: une partie bibliographique et une partie expérimentale.

La première partie est divisée en trois chapitres, le premier chapitre discute le stress oxydatif et ses effets sur la santé humaine, le second inclut la MA et ses causes, et le dernier chapitre parle des polyphénols et de leurs propriétés thérapeutiques.

Concernant la deuxième partie, nous avons réalisé une étude expérimentale *in vivo* pour déterminer l'effet anti-inflammatoire de l'extrait du *Bituminaria bituminosa*.

La Partie
Bibliographique

Chapitre I
Le stress oxydatif

1. Définition

Le stress oxydatif ou stress oxydant est un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants en faveur des oxydants (Sies 2020). Il est aussi défini comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre les espèces réactives à l'oxygène (ERO) en raison de la perturbation de l'équilibre endogène entre ces espèces et les agents oxydants (AO) (Bensakhria 2018). Ce qui conduit à des dommages dans les cellules, les organites cellulaires et certaines parties de la cellule, notamment les lipides, les protéines et l'ADN. Si ces dommages ne sont pas corrigés, la mort cellulaire peut en résulter. De nombreuses maladies, notamment le diabète, les troubles cardiovasculaires, neurodégénératifs, les maladies inflammatoires chroniques, les maladies auto-immunes et le cancer, sont influencées par des altérations oxydatives (Matschke, Theiss et al. 2019).

Le stress oxydatif devient anormal lorsque les cellules sont soit débordées par la quantité de radicaux libres à éliminer, soit ne disposent pas de ressources antioxydantes suffisantes (vitamines, oligoéléments, enzymes) pour les éliminer (Pavageau 2015).

2. Les sources de stress oxydatif

2.1. Les sources endogènes

Les ERO peuvent être produits par le processus métabolique propre à la cellule. En effet, diverses réactions enzymatiques accompagnent la production des radicaux ou d'espèces réactives, notamment la chaîne de transport d'électrons au niveau mitochondrial. L'inflammation, par exemple, provoque un "burst oxydatif" (augmentation rapide de la consommation d'oxygène) qui provoque l'activation de la NADPH oxydase, entraînant la production d'anions super-oxydes. D'autres activités enzymatiques, telles que le cytochrome p450, les peroxysomes et la xanthine oxydase, génèrent également des ERO. De plus, les réactions non enzymatiques telles que celles catalysées par la présence de métaux de transition (comme le fer) ou la réaction avec la semi-ubiquinone représentent des sources importantes d'ions hautement réactifs (van Der Werf 2013).

Dans les systèmes biologiques, les mitochondries sont la principale source de production d'ERO. Au cours de la respiration cellulaire, l'oxygène est transformé en anion superoxyde (O_2^-) lors de la réduction partielle de l'ubiquinone/ ubisemiquinone /ubiquinol par les complexes I et III, respectivement (Bensakhria 2018).

2.2. Les sources exogènes

Les autres sources de ERO peuvent être d'origine environnementale comprennent les rayonnements (UV, α ou γ), les polluants atmosphériques, l'intoxication aux métaux lourds et l'oxydation des composés de la fumée de cigarette ou de l'alcool (van Der Werf 2013). L'alimentation (antibiotiques, alcool, café, aliments riches en protéines et/ou en lipides et/ou à indice glycémique élevé, faible consommation d'antioxydants, Les médicaments comme les traitements contre le cancer, psoralène) (Rioux 2009).

3. Les radicaux libers

3.1. Définition

Ce sont des molécules ou des fragments de molécules très réactifs car ils contiennent des atomes qui n'apparaissent pas dans leur orbite externe (Penna, Mancardi et al. 2009). Ils tentent d'atteindre un état stable en s'approchant les électrons des molécules voisines, qui finissent par devenir instables (Capasso 2013). Les molécules transformées deviennent des radicaux libres à leur destination, déclenchant une réaction en chaîne. Un radical libre est fréquemment instable, avec une durée de vie très courte (de l'ordre de la microseconde à la nanoseconde) (Heroual, Filali et al. 2020).

Plusieurs inclusions intracellulaires, telles que la mitochondrie, les microsomes et le cytosol, jouent un rôle important dans la production de radicaux libres. Les mitochondries sont la principale source de production de radicaux libres avec un pourcentage de (45%), puis le peroxyosome (30%), puis les microsomes (20%), et finalement le cytosol (5%).

3.2. Les types des radicaux libers

3.2.1. Espèces réactives de l'oxygène(ERO)

On distingue deux grands groupes de molécules réactives impliquées dans le stress oxydant : les espèces radicalaires et les espèces non-radicalaires. La réactivité d'un radical libre varie d'un radical à un autre et dépend de l'environnement où ils se trouvent. Leurs constantes de vitesse réactionnelle sont très élevées (tableau 1) (Delattre, Beaudoux et al. 2005).

Tableau 1. Les principales espèces oxygénées réactives générées dans les systèmes biologiques.

Espèces radicalaires	Espèces non radicalaires
Anion superoxyde O_2^-	Peroxyde d'hydrogène H_2O_2
Radical hydroxyle HO^\cdot	Acide hypochloreux $HOCl$

3.2.1.1. Les espèces oxygénées non radicalaires

3.2.1.1.1. Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

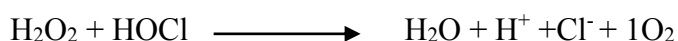
Le peroxyde d'hydrogène est formé par la démutation spontanée du superoxyde d'anion ou par l'enzyme superoxyde dismutase (Heroual, Filali et al. 2020). H₂O₂ est décomposé par glutathion peroxydase et catalase. S'il en existe une, Avec la modification de ces enzymes antioxydantes, un stress oxydatif peut être observé.

H₂O₂ n'est pas un radical au sens traditionnel, mais il facilite la formation de radicaux hydroxyles en présence de métaux de transition (réactions de Fenton et Haber-Weiss). L'hydroxyle radical est extrêmement toxique parce qu'il est très réactif et a une forte propension à réapparaître à proximité Immédiatement de son site de fabrication (Belkheiri 2010).

3.2.1.1.2. L'oxygène singulier (1O₂)

L'oxygène singulier est simplement une forme d'oxygène activée (Favier 2003). Il peut être produit par une variété de réactions d'oxydation biochimiques, y compris la peroxydase et la lipooxygénase, par une réaction entre différents EOR, ou en présence de lumière, d'oxygène et d'hydrogène. Comme dans le cas du porphyre congénital érythropoïétique, des photosensibilisateurs comme la porphyrine sont impliqués (Sorg 2004).

Il est très probablement formé lors de l'attaque du peroxyde d'hydrogène par la myéloperoxydase, une enzyme hémique trouvée en concentrations élevées (5% en poids) dans les granules primaires de neutrophiles polymorphonucléaires pendant la phagocytose. (Par la réaction du peroxyde d'hydrogène avec l'acide hypochloreux (HOCl) (Belkheiri 2010).



4. Les marques de stress oxydatif

Les dommages causés par les ERO comprennent la peroxydation lipidique, l'oxydation des protéines et l'oxydation d'ADN. Ces changements peuvent entraîner une perte de fonction et d'intégrité cellulaire, voire la mort cellulaire, notamment par apoptose (mort cellulaire programmée). De plus, les ERO déclenchent l'apoptose en activant l'ouverture du pore de transition de perméabilité (PTP) (Garait 2006).

4.1. La peroxydation lipidique

Les premières cibles des ERO sont les lipides, en particulier ceux que l'on trouve dans les membranes cellulaires et les membranes sous-cellulaires. Du fait de leur haut degré d'insaturation, les membranes riches en acides gras polyinsaturés (AGPI) sont extrêmement sensibles à l'oxydation (Garait 2006). Ce mécanisme cible les constituants membranaires, principalement les acides gras, les lipides circulants (lipoprotéines), et le cholestérol non estérifié (libre) (Bensakhria 2018).

La peroxydation des lipides provoque des changements dans la fluidité, la perméabilité et l'excitabilité des membranes (Garait 2006).

4.2. Oxydation des protéines

Les dommages oxydatifs protéolytiques peuvent cibler les acides aminés soufrés (cystéine, méthionine) et les acides aminés aromatiques (trypsine, histidine) en raison de leur sensibilité à de telles attaques en raison de l'abondance de groupes sulfhydryle (SH) dans leurs structures (Bensakhria 2018).

Les modifications des protéines par les radicaux libres entraînent l'introduction d'un groupe carbonyle dans la protéine. L'oxydation des protéines peut se produire à deux niveaux: un qui rompt les liaisons peptidiques et modifie la chaîne peptidique, et un autre mécanisme qui modifie les peptides en ajoutant des produits issus de la peroxydation des lipides (par exemple, le 4HNE). Ces modifications entraînent des modifications structurelles des protéines, avec des conséquences importantes : perte de la fonction catalytique, sensibilité accrue aux agents pathogènes (Bouzid 2014).

4.3. Oxydation d'ADN

Bien que l'ADN soit la mémoire de la composition biochimique de tous les êtres vivants, c'est une molécule très sensible à l'attaque des radicaux oxygénés. Au niveau le plus élémentaire, le radical hydroxyle OH^\cdot peut provoquer cinq grandes classes de dommages oxydatifs : les bases oxydées, les sites abasiques, les adduits intra-caténaires, les cassures de brins et les pontages ADN-protéines. Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine sont sensibles à l'oxydation (Favier 2003).

5. Système de défense antioxydant

Un antioxydant peut être largement défini comme toute substance qui retarde ou inhibe dommages oxydatifs d'une cible molécule (Sies 2020). Le système antioxydant humain est composé d'antioxydants endogènes (enzymatiques et non enzymatiques) tels que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et le glutathion (GSH) et leurs substrats, ainsi que des antioxydants exogènes comme la vitamine C, la vitamine E, les caroténoïdes et polyphénols, l'alimentation étant la première source exogène (Rojo, Salinas et al. 2004) (Tableau 2).

Tableau 2. Les systèmes de défense antioxydant humaine comprennent des défenses endogènes (enzymatiques et non enzymatique) et antioxydants exogènes, l'alimentation étant la principale source exogène (Bouayed and Bohn 2012).

Les antioxydants endogènes	Les antioxydants exogènes
<p>Antioxydants enzymatiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Superoxyde dismutase (SOD) : enzyme radical superoxyde détoxifiant (O_2^-) - Catalase (CAT) et glutathion peroxydase (GPx) : enzymes impliquées dans la détoxification des peroxydes (CAT contre H_2O_2, et GPx contre les deux H_2O_2 et ROOH) - Glutathion réductase : enzyme impliquée dans la régénération du glutathion - Thiorédoxine réductase : enzyme impliquée dans la protection contre l'oxydation des protéines - Glucose-6-phosphate déshydrogénase : enzyme impliquée dans la régénération de NADPH <p>Antioxydants non enzymatiques (principaux réducteurs intracellulaires)</p> <p>Glutathion (GSH), acide urique, acide lipoïque, NADPH, coenzyme Q, albumine, bilirubine</p>	<p>Principaux antioxydants alimentaires issus des fruits, légumes et céréales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vitamines : vitamine C, vitamine E - Oligo-éléments : zinc, sélénium - Caroténoïdes : β-carotène, lycopène, lutéine, zéaxanthine - Acides phénoliques : acides chlorogéniques, galliques acide, acide caféique, etc. - Flavonols : quercétine*, kaempférol*, myricétine* - Flavanol : pro anthocyanidines et catéchines - Anthocyanidines : cyanidine* et pelagonidine* - Isoflavones : génistéine*, daidzéine* et glycitéine* - Flavanones : naringénine*, ériodictyol* et hespérétine* - Flavones : lutéoline* et apigénine*

6. Les pathologies liées aux stress oxydatif

Le stress oxydant est impliqué dans le développement de plusieurs pathologies multifactorielles comme le cancer, les maladies neurodégénérative (Alzheimer, sclérose latérale amyotrophique), les maladies cardiovasculaires, vieillissement accéléré et le diabète etc. (Delattre, Beaudeau et al. 2005). Si le stress oxydant est réellement un facteur déclenchant ou participant au déclenchement de ces pathologies, il est logique de penser que la prise d'anti oxydants peut retarder, voir prévenir, l'apparition de telles maladies (Ghoumrani Latifa 2014).

6.1. Les maladies neurodégénératives

Ils se distinguent par la destruction progressive d'une population spécifique et limitée de cellules nerveuses, Cette mort neuronale se produit à un rythme plus rapide que le vieillissement normal et se produit dans une région spécifique du système nerveux central (ROLE 2000).

Le stress oxydant est impliqué dans les mécanismes de la mort cellulaire au cours des maladies neurodégénératives. Les plus courantes de ces maladies sont la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique. Les marqueurs de stress oxydant sont anormaux dans ces trois cas. Au cours de la maladie d'Alzheimer, le stress oxydatif joue un rôle à la fois dans l'hypothèse étiologique associée à la bêta-amyloïde et dans l'hypothèse inflammatoire, ainsi que dans les problèmes neuronaux liés au métabolisme du calcium et/ou à la fonction mitochondriale. De nombreux composés naturels aux propriétés antioxydantes ont des effets bénéfiques. C'est le cas de la vitamine E, de la sélégiline (un inhibiteur de la monoamine oxydase B aux propriétés antioxydantes), de la vitamine C, de l'extrait de Ginkgo Biloba, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des œstrogènes et d'un ferrocélateur (Desport and Couratier 2002).

Chapitre II
La maladie d'Alzheimer

1. Anatomie du système nerveux centrale

Le système nerveux central comprend la moelle épinière et l'encéphale, qui comprend le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet (Figure 1). Le cerveau est entouré et protégé par les méninges et le crâne. Le cervelet, joue un rôle dans l'équilibre et la coordination des mouvements, et le tronc cérébral, qui le relie à la moelle épinière. Les nerfs crâniens proviennent directement du cerveau et du tronc cérébral. La fonction principale de la moelle épinière est de transporter les messages nerveux entre le cerveau et le reste du corps. Plusieurs régions fonctionnelles ont été identifiées dans le système nerveux central, chacune impliquée avec d'autres régions dans différentes fonctions telles que le langage, la conscience, la mémoire, le mouvement.

L'unité fonctionnelle du tissu nerveux est le neurone ou la cellule nerveuse. Les cellules nerveuses reçoivent, traitent et transmettent des informations. Ces milliards de neurones sont interconnectés, capables de traiter plusieurs informations simultanément, elles sont entourées par cellules gliales, qui maintiennent l'homéostasie et produisent de la myéline, en éliminant les cellules mortes et en combattant les agents pathogènes. Il en existe quatre types principaux: astrocytes, oligodendrocytes, épendymocytes et les cellules microgliales (Piel 2018).

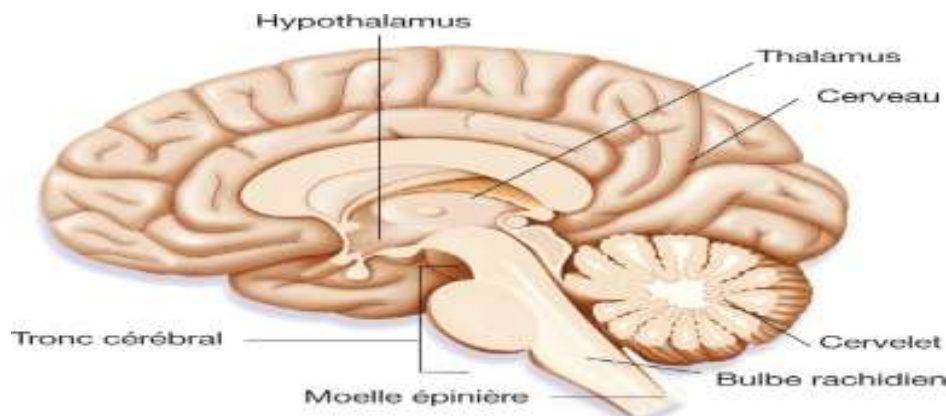


Figure 1. Anatomie du système nerveux central (Segondy 2017).

2. Historique

L'histoire de la maladie d'Alzheimer s'inscrit dans celle du concept de démence, sa première apparition remonte à 1907, de l'existence d'un processus pathologique particulier (Derouesné 2008).

Aloïs Alzheimer a publié une étude anatomo-clinique d'un patient de 51 ans, qui a eu une crise suivie d'une désintégration des fonctions cognitives en 1907. Lors d'un examen du cortex

cérébral, il découvre des lésions similaires à celles observées dans la démence sénile : les plaques séniles, qui sont associées à des lésions jusqu'alors inconnues et se caractérisent par des amas de fibrilles neuronales : la dégénérescence neurofibrillaire.

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).

3. Définition

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative fréquente chez les sujets âgés, représentant 50 % de toutes les démences (Prendecki, Kowalska et al. 2020). (MA) est une maladie neurodégénérative chronique caractérisée par un dysfonctionnement cognitif, des problèmes de mémoire et des anomalies motrices, qui peuvent éventuellement affecter la parole, le comportement et l'orientation visu spatiale (Al-Ghraiyyah, Wang et al. 2022). Deux sous-types d'AM qui se diffèrent par leur mode de transmission: la forme familiale (FAD), qui touche 1 à 5 % des patients et se transmet généralement de manière autosomique dominante, et la forme sporadique plus fréquente (SAD, 95-99 %), qui a un arrière-plan multifactoriel (Prendecki, Kowalska et al. 2020).

La nature neurodégénérative de la maladie d'Alzheimer se traduit par des lésions histopathologique bien précises dans les plaques séniles en plus des dégénérescences neurofibrillaires associées à une perte neuronale et une atrophie corticale (Govaerts, Schoenen et al. 2007).

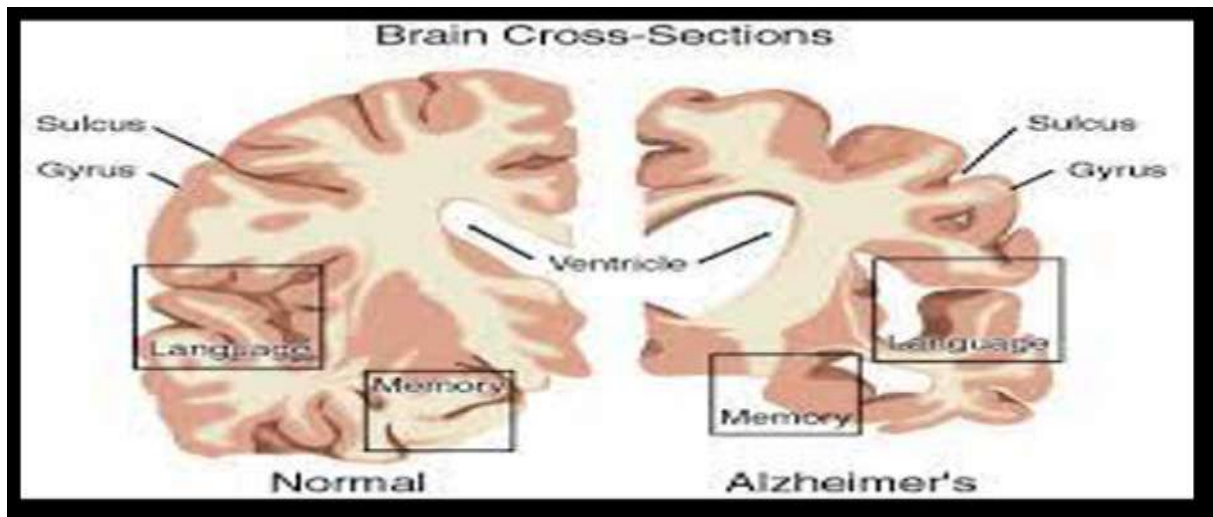


Figure 2. Schéma comparant un cerveau sain (à droite) et un cerveau atteint de la maladie d'Alzheimer (Abadi and Ouldjaoui 2017).

4. Les stades de la maladie d'Alzheimer

Les stades cliniques de la maladie d'Alzheimer peuvent être divisés en, phases précliniques ou pré symptomatiques, qui peut durer plusieurs années ou plus. Ce stade se caractérise par une légère perte de mémoire et des modifications pathologiques précoces du cerveau, sans altérer fonctionnellement les activités quotidiennes, et en absence des symptômes et des signes cliniques (Breijyeh and Karaman 2020). Le stade léger ou stade précoce de l'AM, ou un nombre de symptômes commencent à apparaître chez les patients, notamment des difficultés dans les activités quotidiennes, une perte de mémoire, une désorientation par rapport au temps et au lieu, et l'émergence d'une dépression (Breijyeh and Karaman 2020).

Le stade modéré, dans lequel la maladie propage à d'autres parties du cortex cérébral et provoque une perte de mémoire accrue avec des difficultés à reconnaître la famille, une perte de contrôle des impulsions et des difficultés à lire, écrire et parler (Breijyeh and Karaman 2020). Le stade sévère ou avancée : à ce stade la maladie se propage à toutes les zones du cerveau, avec des accumulations des plaques neuritiques et d'enchevêtrements neurofibrillaires, qui provoquant un déficit fonctionnel et cognitif progressif dans lequel les patients sont incapables de reconnaître les membres de leur famille et peuvent développer des problèmes urinaires et de miction, allant jusqu'à des complications sévères conduisant à la mort (Breijyeh and Karaman 2020).

5. Etiologie de la maladie d'Alzheimer

L'étiologie de la maladie est encore inconnue, mais elle semble être influencée à la fois par des facteurs génétiques et environnementaux. Les formes familiales mono géniques sont rares (1 % du temps) et se caractérisent par un âge précoce (avant 60 ans). La grande majorité des cas d'AM sont de nature sporadique, dont la majorité de facteurs de risque ont été identifiés (El Kadmiri, Hamzi et al. 2013).

5.1. Le Stress oxydatif

Les radicaux libres peuvent jouer un rôle dans le développement de la neurotoxicité, l'amyloïde, la dégénérescence neurofibrillaire et dans l'induction de la mort cellulaire. Le stress oxydatif peut jouer un rôle à tous les stades de la progression d'AM. Les radicaux libres réagissent sur les enzymes, les transporteurs et les protéines, et provoquent une peroxydation des lipides, qui est la principale cause de déplétion des phospholipides membranaires dans la MA (Islam, Saif Khandker et al. 2017).

5.2. Inflammation

L'inflammation ou la neuroinflammation est un autre facteur majeur qui contribue à la physiopathologie de la MA. Les cellules microgliales initient la réponse inflammatoire et la neuroinflammation peut aggraver l'état des patients atteints de MA, La neuroinflammation peut être provoquée par des facteurs intrinsèques au SNC, qui sont soit causés par une lésion cérébrale traumatique, soit par influences systémiques pouvant résulter d'une maladie chronique. De plus différents types de cytokines (IL-6, IL-1 β , TNF- α) produites par la microglie activée, qui se produit dans la MA, provoquent une neurotoxicité (Islam, Saif Khandker et al. 2017).

5.3. La génétique de la maladie d'Alzheimer

Le précurseur de la protéine amyloïde (APP) est une protéine transmembranaire clivée par l' α -, β - et γ -sécrétase pour libérer la protéine A β . La majorité des mutations APP se retrouvent à proximité des sites de clivage des β et γ sécrétases. Ces mutations induisent l'accumulation de la protéine A β .

Le facteur de risque bien connu est la mutation du gène APOE apolipoprotéine E. Les protéines APOE transportent le cholestérol dans les cellules et jouent un rôle important dans le métabolisme de la protéine A β , le développement de la plaque amyloïde, le transport et l'élimination des peptides A β , aussi dans la fonction synaptique, la neurogenèse et dans le transport des lipides et du cholestérol. Il existe quatre allèles codants pour les protéines APOE

(ApoE2, ApoE3 et ApoE4). L'allèle ApoE ϵ 4 est un facteur de risque important par rapport aux allèles ApoE ϵ 2 et ApoE ϵ 3. L'allèle ApoE ϵ 4 était associée à des lésions vasculaires dans le cerveau, ce qui conduit à la pathogenèse de la MA (Maitre, Klein et al. 2017).

Le gène ATP binding cassette subfamily A member 7 (ABCA7). C'est impliqué dans le transport des particules HDL au cours du métabolisme du cholestérol ainsi que dans la synthèse des phospholipides. Sa mutation semble être étroitement liée à l'émergence de la MA.

➤ Les gènes impliqués dans la réponse immunitaire

Certains membres de la famille de gènes MS4A (The membrane-spanning 4-domains, subfamily A) modifient les niveaux de phosphorylation et d'apoptose de tau ainsi que les conditions de synthèse d'A β . De plus, Le gène du récepteur transmembranaire CD35 favorise la phagocytose des complexes immuns et possède des propriétés neuroprotectrice chez les malades d'AM. Certains polymorphismes de ce gène peuvent accroître le risque de MA. Le gène TREM2 est également un récepteur transmembranaire surtout exprimé dans la microglie. Il favorise la phagocytose, réduit l'inflammation lorsqu'il est muté, favoriser la MA (Maitre, Klein et al. 2017).

5.4. Le diabète

Les patients diabétiques présentent un risque élevé de la maladie d'Alzheimer parce 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'excédent d'insuline, ce qui pourrait entraîner une accumulation du peptide A β (Massoud, Robillard et al. 2013).

5.5. L'âge et le sexe

Le principal facteur de risque est l'âge, avec une prévalence qui se double tous les 5 ans après 65 ans. Les femmes sont également plus vulnérables que les hommes: 60 % des patients sont des femmes (Dartigues, Berr et al. 2002).

5.6. La dépression

La dépression, qui est un facteur de risque d'AM, peut avoir un impact sur les deux pathologies en provoquant des troubles de la personnalité ou des événements de vie négatifs (Pages 2012).

6. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer

L'OMS considère la MA comme un problème de santé du 21^e siècle et. Le nombre total des individus atteints sont estimés à 35,6 millions en 2010. Ce nombre, devrait doubler tous les 20 ans, atteignant 65,7 millions de personnes en 2030 et 115,4 millions de personnes en 2050 (Baltzer 2016). En Algérie, près de 100 000 personnes sont atteintes de MA (Adouane Kenza 2021).

7. La physiopathologie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par deux types de lésions neuropathologiques: Les plaques séniles ou amyloïdes qui sont des lésions extracellulaires causées par l'accumulation de peptides A β ; et les dégénérescences neurofibrillaires (DNFs) qui se sont des agrégats intracellulaires de protéines tau hyperphosphorylées.

7.1. Les plaques séniles

Ce sont des dépôts de fragments d'une protéine appelée bêta-amyloïde qui s'accumulent dans les espaces entre les cellules nerveuses. Ce fragment est constitué de filaments de protéine à 42-43 acides aminés appelé peptide amyloïde A β entouré d'axones atrophiés, de microglies activées, d'astrocytes réactifs et de radicaux libres (Govaerts, Schoenen et al. 2007). Les peptides contenant 42-43 acides aminés fortifient les plaques séniles en s'agglomérant en fibrilles. Lorsque les plaques séniles commencent à se former, elles favorisent le recrutement de nouveaux peptides amyloïdes « longs » pour former des enchevêtrements, entraînant une multiplication rapide des plaques séniles (Jacquier 2009).

➤ La cascade amyloïde

L'hypothèse de la cascade amyloïde est actuellement l'explication la plus acceptée de la MA. Le peptide A β se trouve dans le précurseur de la protéine bêta-amyloïde (APP). Ce dernier est influencé par deux complexes enzymatiques. La première, c'est le α -sécrétase, conduit à un type de peptide A β soluble qui ne forme pas les plaques amyloïdes. En outre, sous l'influence de β et γ sécrétases, l'APP produit un peptide A β dense et insoluble qui se dépose sous forme des plaques amyloïdes dans le cerveau (figure 3) (Massoud, Robillard et al. 2013).

La protéine A β s'accumule dans le milieu extracellulaire et se lie à diverses substances (apolipoprotéine E, antichymotrypsine, acétylcholinestérase, laminine, fibronectine, ubiquitine, protéoglycane, aluminium, fer, protéine tau ...). L'effet neurotoxique de ces dépôts amyloïdes est complexe, à la fois direct et indirect. A travers la formation de canaux ioniques au niveau des membranes, l'A β provoque l'altération de l'homéostasie ionique qui

se traduit par une entrée excessive de calcium dans les neurones, une hyper phosphorylation de la protéine tau, un dysfonctionnement neuronal, une perte de synapses, une diminution du nombre de dendrites, une diminution des neurotransmetteurs et finalement la mort cellulaire. Deuxièmement, via des récepteurs couplés à la protéine G, les plaques produisent des effets chémoattractants et activateurs sur les monocytes et les astrocytes qui libèrent des cytokines et initient une cascade inflammatoire. L'A β augmente aussi la libération de radicaux libres et favorise des processus métaboliques menant à l'apoptose (Govaerts, Schoenen et al. 2007).

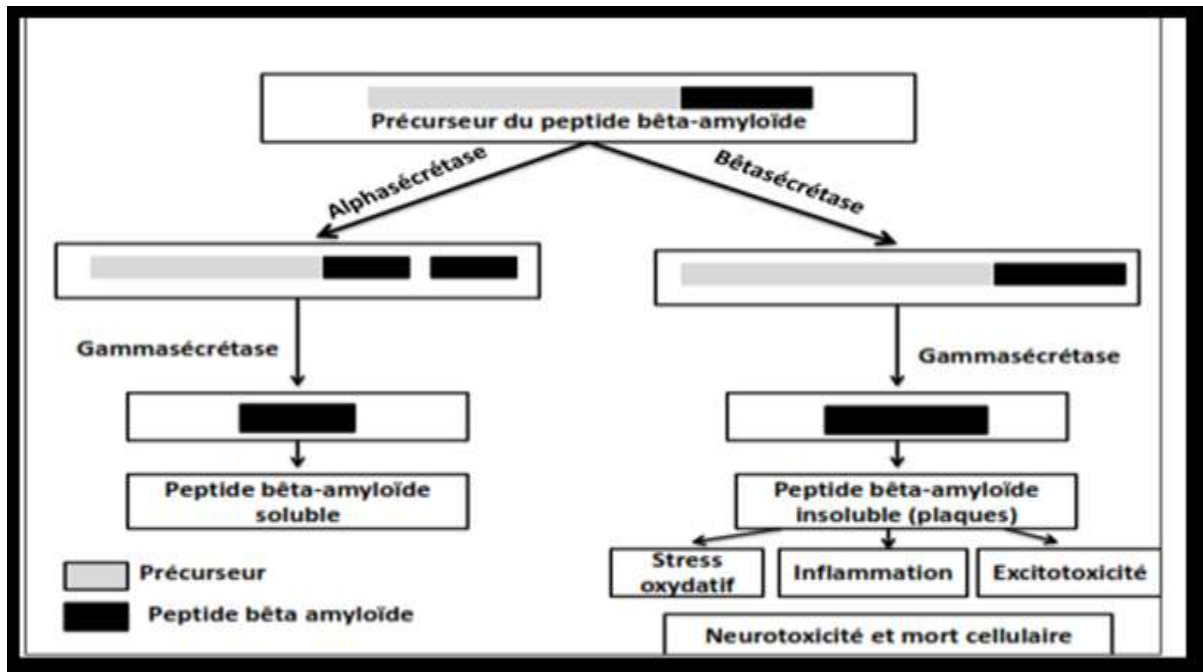


Figure 3. Cascade amyloïde dans la maladie d'Alzheimer (Massoud, Robillard et al. 2013).

7.2. La dégénérescence neurofibrillaire

La deuxième caractéristique histopathologique de la MA est la dégénérescence neurofibrillaire (DNF). C'est un conglomérat de filaments anormaux composé d'une forme hyper-phosphorylée de la protéine tau (Tubule Associated Unit), qui apparaît comme une paire de filaments hélicoïdaux. Le composant principal de ces enchevêtrements est la protéine Tau, une molécule de cytosquelette (un ensemble de protéines qui permettent le mouvement cellulaire) dont le rôle est de stabiliser les microtubules. Les protéines Tau présentes dans le cerveau des patients sont hyperphosphorylées. Le blocage du transport causé par les microtubules entraînerait la mort cellulaire (Jacquier 2009).

La deuxième hypothèse concerne davantage la dégénérescence neurofibrillaire (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 β (Glycogen Synthase Kinase 3 β) qui entraînerait les DNF (Bose, Mouton-Liger et al. 2011).

La phosphorylation atypique associée à la maladie d'Alzheimer peut être due à une augmentation de l'activité kinase ou à une diminution de l'activité phosphatase. L'hyperphosphorylation de tau l'empêche d'exercer son rôle dans la polymérisation et la stabilisation des microtubules neuronaux du cytosquelette. La forme tronquée de tau favorise son assemblage en filaments et s'agrège plus facilement que sa forme entière. Il s'ensuit une perturbation du réseau microtubulaire et donc du transport axonal (Govaerts, Schoenen et al. 2007). L'atteinte de ce système vital entraîne la dégénérescence du neurone. Le taux de la forme anormalement clivée de la protéine tau s'avère être proportionnel à l'atteinte des capacités cognitives chez les patients, ce qui ferait de la protéine tau tronquée un bon prédicteur des déficits cognitifs observés dans la MA (Rissman, Poon et al. 2004).

8. Immunopathologie de MA

Au cours de la dernière décennie, les données des études précliniques et cliniques ont indiqué que le système immunitaire avait un rôle essentiel dans la pathogenèse de la MA. Cette soi-disant « hypothèse de neuroinflammation » met l'accent sur la dérégulation des réponses immunitaires du SNC dans la MA, où les voies innées et adaptatives sont impliquées. Pourtant, il est contesté que les réponses immunitaires contribuent principalement à l'initiation et à l'accélération de la MA (Prendecki, Kowalska et al. 2020).

Les accumulations de la protéine A β affectent le développement neuronal et les composants cellulaires et moléculaires du système immunitaire. Les accumulations A β induisent une activation microgliale. Qui se traduit par la libération d'oxyde nitrique (NO), des espèces réactives de l'oxygène (ERO), des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α ,) et des chemokines, qui peuvent contribuer à la mort neuronale. Les agrégats A β interagissent avec des récepteurs de formes (PRR) tels que les récepteurs de type Toll (TLR) et les récepteurs des produits finaux de glycoxydation avancée (RAGE), et stimulent les gènes cibles en aval NF- κ B et AP-1. Par la suite, la microglie activée produit des cytokines, Les cytokines contribuent à l'activation des astrocytes (appelés astrocytes réactifs) et affectent la santé neuronale en provoquant une neurotoxicité. De même, les agrégats A β se lient aux récepteurs TLR/RAGE des astrocytes, entraînant l'activation des gènes cibles en aval NF- κ B

et AP-1 qui produisent ensuite des cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- α) et des chemokines (MCP-1, MIP1- α , CCL4, IL-8, IFN- γ). Les cytokines affectent la santé neuronale et provoquent une neurotoxicité. Les agrégats A β induisent la NADPH oxydase et l'oxyde nitrique inductible pour produire des ERO et du NO par des astrocytes réactifs qui conduisant une neurotoxicité (figure 4) (Singh 2022).

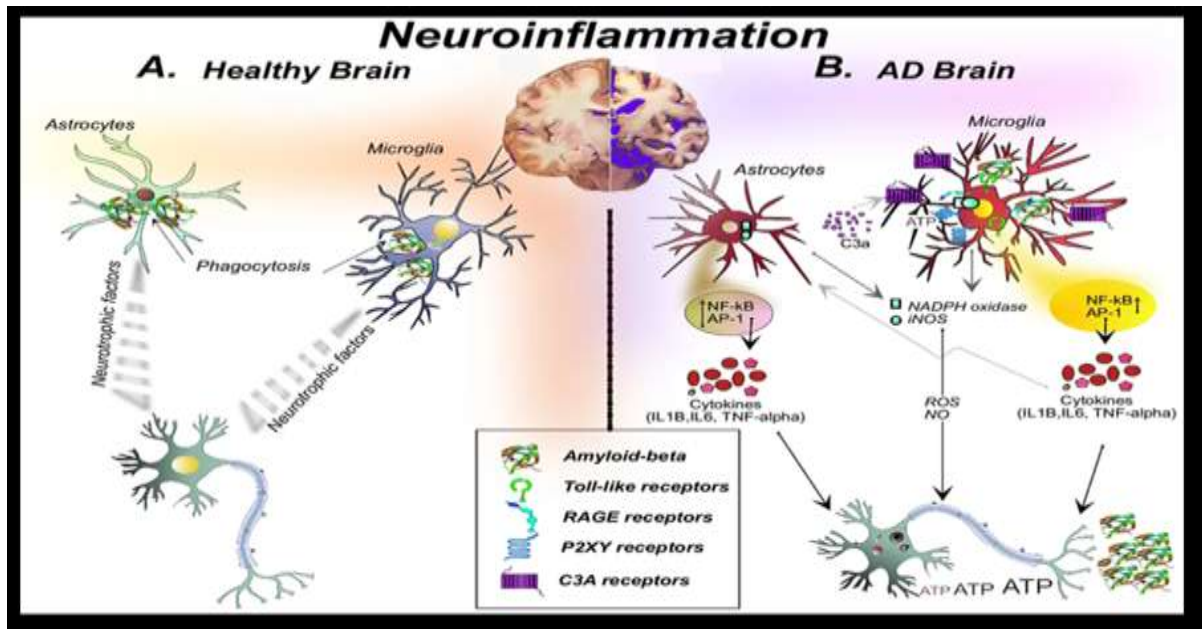


Figure 4. Schéma montrant les modes de neuroinflammation dans le cerveau sain et MA (Singh 2022).

De plus, des études ont montré l'implication du système du complément dans la pathologie de la MA. Des études ont confirmé que les patients atteints d'AM avaient de grandes quantités de composants C3 et CR1 dans leur liquide céphalo-rachidien. Une perte de synapses médiée par C3/CR3 en réponse à l'oligomère A β a également été liée à l'activation de la voie du complément (Predecki, Kowalska et al. 2020).

Des recherches récentes ont indiqué que chez le modèle humain et animal de MA, les monocytes/macrophages, et les lymphocytes T infiltrent le cerveau à un rythme croissant. En particulier, un certain nombre de cytokines et de chimiokines sécrétées par la microglie permettent aux phagocytes mononucléaires CCR2+ (CC récepteur de chimiokine 2) de pénétrer dans le cerveau. Dans les modèles murins de MA, il a été démontré que les neutrophiles pénètrent dans le cerveau et entourent les plaques A β avec des pièges extracellulaires des neutrophiles (NET) contribuant ainsi à la neuroinflammation chronique (Predecki, Kowalska et al. 2020).

9. Diagnostic de la MA

9.1. Teste MMSE

Les fonctions cognitives (orientation temporel spatial, mémoire, apprentissage, calcul) qui se sont altérés durant la MA sont évaluées à l'aide d'une série de questions (Marfai 2013).

9.2. IRM

Permet de visualiser une diminution de la taille de l'hippocampe, associée à une pathologie (30-40 % : forme modérée, 20-30 % : forme légère, 10-20 % : forme très légère) (Marfai 2013).

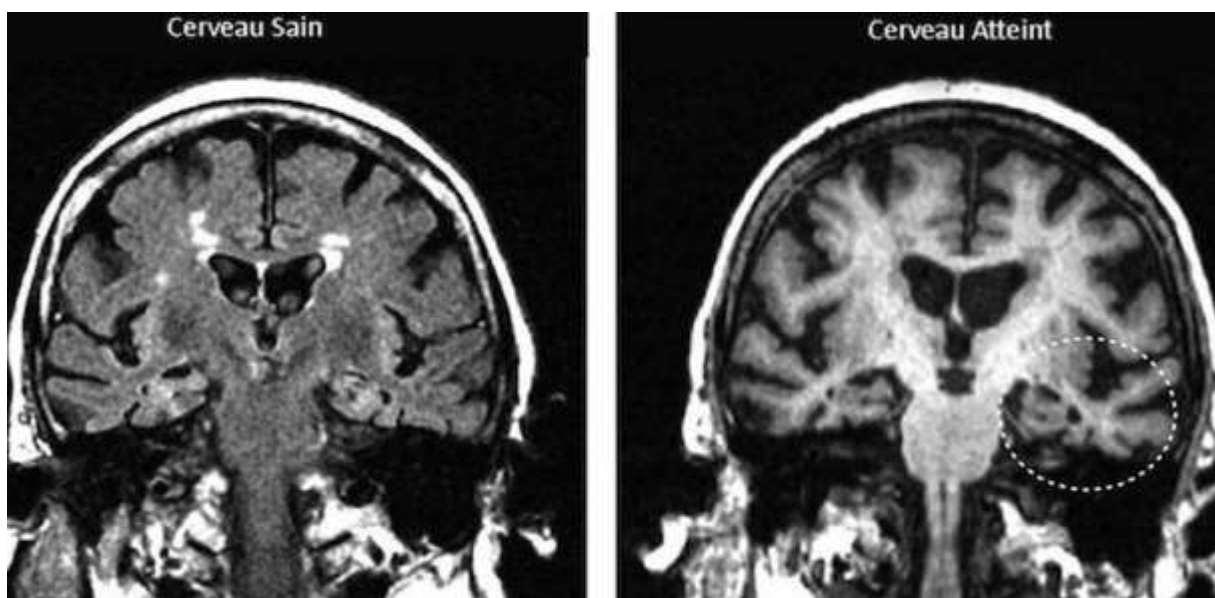


Figure 5. Exemple du cerveau d'une personne saine et du cerveau d'une personne atteinte de maladie d'Alzheimer.

9.3. Biomarqueurs

Analyse du LCR

Les Biomarqueurs courants sont le peptide A β 42, la protéine tau, et tau phosphorylé (Marfai, 2013).

Tests sanguins

TSH, bilan rénal, bilan hépatique, glycémie, vitamine B12, sérologie sphéroïde, tous ces tests sont nécessaires pour éliminer toutes les causes potentielles (Marfai 2013).

10. Le traitement de MA

Les agents Anticholinestérase

Toute substance qui inhibe la dégradation de l'acétylcholine (ACh) par l'acétylcholinestérase (AChE), ce qui entraîne une augmentation des concentrations d'acétylcholine dans le cerveau.

Parmi les médicaments connus: Aricept (donépézil), Reminyl (galantamine) et Exelon (rivastigmine) (Lücker, Hovaguimian et al. 2003).

Mémantine

Ce composé élimine les effets nocifs des concentrations trop élevées de glutamate. En bloquant son action sur les RC NMDA, ce blocage améliore la transmission entre les neurones et la fonction cérébrale (Lücker, Hovaguimian et al. 2003).

11. La prévention de la maladie d'Alzheimer

11.1. Les facteurs de protection

Sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le traitement œstroprogestatif, la vitamine E, un niveau d'études élevé et des activités de loisirs.

➤ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) réduit le risque d'épisodes de MA de 49 % à 58 % ; une utilisation à plus long terme (plus de 2 ans) est plus efficace que la durée moyenne. Des études sur l'utilisation de l'aspirine ont montré qu'elle protège également contre la MA. En plus du mécanisme d'action classique des AINS, il a été observé que l'ibuprofène, l'indométhacine et le sulindac réduisaient la production de peptides β A de 80 % en modifiant le processus protéolytique de l'APP, et la cyclooxygénase activité. Enfin, une vaste étude testant le naproxène a été interrompue après avoir découvert qu'il augmentait le risque cardiovasculaire de 50% chez les participants à l'étude. La courte durée d'utilisation des AINS peut expliquer ces résultats, ainsi que le moment de l'utilisation de ces médicaments par rapport au développement de MA (Seddik 2006). Dans le cadre d'Alzheimer, l'utilisation des plantes médicinales comme la mélisse, le ginseng, la sauge, le ginkgo biloba et 2 préparations chinoises spécifiques « Yi Gan San » et « Ba Wei Di Huang Wan » pourraient réduire les symptômes de la maladie et améliorer le confort de vie des malades (Zerrouki et al, 2020).

Chapitre III

Les polyphénols et leurs activités anti-Alzheimer

1. Définition des polyphénols

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires qui constituent l'un des groupes les plus représentés dans le règne végétal (Heroual, Filali et al. 2020). Ces composés jouent un rôle important dans la croissance, la reproduction, la pigmentation des plantes et leurs mécanismes de défense contre les rayons UV et les agents pathogènes (Hu and Luo 2016). La qualité et la quantité de polyphénols dans les plantes peuvent varier considérablement en raison de différents facteurs tels que le génotype de la plante, la composition du sol, la maturité et l'état de la culture (Faller and Fialho 2010).

Structurellement, les composés phénoliques comprennent un ou plusieurs cycles aromatiques avec un ou plusieurs groupes hydroxyle (OH-), allant des simples molécules phénoliques aux composés hautement polymères (Molino, Dossena et al. 2016).

2. Classification des polyphénols

Les composés phénoliques végétaux sont classés en phénols simples ou en phénols complexes selon le nombre d'unités phénoliques dans la molécule (Soto-Vaca, Gutierrez et al. 2012).

Tableau 3. classification des polyphénols (Vermerris and Nicholson 2006).

Le squelette	Classification
C6	phénol simple et benzoquinones
C6-C1	Les acide hydroxybenzoïque
C6-C3	Les acides hydroxycinnamiques et les coumarines
C6-C2-C6	Les stilbènes
C6-C3-C6	Flavonoïdes
(C6-C3) ₂	Les lignanes et néolignanes
(C6-C3) _n	Les lignines
(C6-C3-C6) _n	Tannins

3. Disponibilité des polyphénols dans le régime alimentaire

Les Polyphénols présents dans de nombreux aliments, tels que les légumes, les fruits, le chocolat, le café et le thé vert ou noir (tableau 4).

Tableau 4. La disponibilité des polyphénols dans l'alimentation (Amiot, Riollet et al. 2009).

Classes de composés phénoliques	Représentations sous formes libres ou conjuguée	Les sources alimentaires
Acides hydroxy-benzoïque	Acide gallique	Chocolat noire (570-720 mg/Kg MF) Châtaigne (2,7-9 g/Kg MF)
Acides hydroxycinnamiques	Acide caféique (acide chlorogéniques)	Café (195 mg-4g/Kg MF) Artichaut (1,36-4g/Kg MF) carottes (44-120 mg/Kg MF)
Flavonols	Quercétine Kaempférol Myricétine	Oignon jaune (350-1200 mg/Kg MF) Brocoli (40-100mg/Kg MF) Abricot (25-50 mg/Kg MF) Pomme (20-40 mg/Kg MF) thé noir (30-45 mg/L) Vin rouge (2-30 mg/L)
Flavones	Apigénine Lutéoline	Persil (240-1850 mg/Kg MF) Céleri (20-140 mg/Kg MF) Olive (20 Mg/Kg MF) poivron rouge (5-10 mg/Kg MF)
Catéchines	Catéchine Epicatechine Epigallcatéchine Epigallocatéchine gallate	Chocolat noir (460-610 mg/Kg MF) Abricot (100-250 mg/Kg MF) Pomme (20-120 mg/Kg MF) thé vert (100-800 mg/L) thé noir (60-500 mg/L) vin rouge (80-300 mg/L)
Flavanones	Naringénine Hespérétine Eriodictyol	Jus de pamplemousse (100-650 mg/L) Jus d'orange (215-685 mg/L) Jus de citron (50-300 mg/L)

Isoflavones	Génistéine Daidzéine	Soja et produits dérivés : Tofu (80-700 mg/Kg MF) Lait de soja (30-175 mg/L)
Chalcones	Phlorétine	Pomme (20-155 mg/Kg MF)

4. Les propriétés des polyphénols

Aujourd'hui, de nombreuses expériences (principalement *in vitro*) ont démontré la capacité antioxydante des polyphénols. Ils piègent les radicaux libres pour protéger notre organisme des méfaits de l'oxygène, inhibent l'oxydation des lipides et réduisent l'activation des plaquettes. De plus, plusieurs études ont confirmé les propriétés anti-radicalaires et chélatantes des métaux des flavonoïdes, deux propriétés qui contribuent à la capacité antioxydante de ces composés. Les propriétés physico-chimiques des polyphénols dépendent de leur structure (aromaticité, présence d'un grand nombre de groupements hydroxyles, etc.) (Lenoir 2011).

4.1. Les rôles thérapeutiques des polyphénols en santé humaine

4.1.1. Propriétés antifongiques, antibactériennes et antivirales

L'activité anti-microbienne des polyphénols s'explique par leurs effets sur les facteurs de développement microbien. En effet, les polyphénols peuvent inhiber les enzymes microbiennes extracellulaires, ils ont des effets antioxydants, et peuvent conduire à la complexation des substrats ou du fer nécessaire à leur croissance (Wang, Zhao et al. 2008). Les flavonoïdes peuvent affecter le niveau de synthèse des protéines virales. Des chercheurs ont mis en évidence une corrélation entre l'effet inhibiteur de certains flavonoïdes sur divers virus de l'herpès et leur capacité à augmenter les taux d'AMPc dans les cellules infectées (Mucsi and Pragai 1985). En 1989, Speddin et al. Démontre que Les flavonoïdes se sont révélés être de bons inhibiteurs rétroviraux de la transcriptase inverse du VIH. De plus, le stilbène est également connu pour ses propriétés antifongiques (Lenoir 2011).

4.1.2. Polyphénols et activité anti cancérigène

Les polyphénols peuvent jouer un rôle anticancéreux important. Des effets anticancéreux des polyphénols ont été observés dans, cancer de l'estomac, et cancer duodénal, colorectal, cancers de la cavité buccale, cancer bronchique, Le cancer du sein ou peau. De nombreux polyphénols, tels que les proanthocyanidines, les flavonoïdes, le resvératrol, les tanins, l'épigallocatechine-3-gallate, l'acide gallique et les anthocyanes ont été testés ; et ont montré

dans certains modèles des effets protecteurs, bien que leurs mécanismes d'action soient différents (Johnson, Williamson et al. 1994). (Mantena, Baliga et al. 2006).

4.1.3. Polyphénols et activité anti-inflammatoire

L'inflammation est la principale réponse du corps à une attaque et est régulée avec précision pour limiter les dommages éventuels aux structures corporelles (Boubekri 2014). Ces processus inflammatoires sont impliqués dans le développement de la plupart des maladies chroniques majeures. Les flavonoïdes et le trans-resvératrol modifient la synthèse des eicosanoïdes en tant que médiateurs de l'inflammation. De plus, les flavonoïdes peuvent inhiber la formation de certains médiateurs pro-inflammatoires dans le métabolisme de l'acide arachidonique en inhibant directement les activités de la phospholipase 2, de la cyclooxygénase et de la lipoxigénase (Ghedira 2005). Ainsi, les polyphénols réduisent les marqueurs inflammatoires et agissent sur de nombreuses cibles moléculaires au centre des voies de signalisation inflammatoires.

4.1.4. Antidiabétique

Les polyphénols combattent le diabète de type 2 (DT2) en inhibant les disaccharidases (α -amylase et α -glucosidase) dans la lumière intestinale. Peut également exercer des effets antidiabétiques significatifs en améliorant l'absorption du glucose dans les muscles et les adipocytes (Hanhineva, Törrönen et al. 2010). Un exemple est la catéchine, qui a des effets hypoglycémisants en raison de l'inhibition de l' α -glucosidase, de l' α -amylase et de la sucrase (Rodrigo, Miranda et al. 2011). Les polyphénols protègent également les cellules β pancréatiques de la toxicité du glucose et peuvent améliorer la sécrétion d'insuline, minimisant ainsi le DT2 (Anhê, Desjardins et al. 2013).

4.1.5. Les polyphénols et la protection contre les maladies neurodégénératives

De nombreuses études ont été menées pour démontrer les effets bénéfiques des polyphénols sur les maladies neurodégénératives telles que Parkinson, Huntington, Alzheimer. Ces pathologies semblent être déclenchées par des événements multifactoriels tels que la neuroinflammation, l'augmentation du stress oxydatif et la diminution du fer et/ou des antioxydants endogènes.

5. Mécanismes d'actions moléculaires des polyphénols dans la maladie d'Alzheimer

Les polyphénols ont été largement utilisés pour le traitement des troubles neurologiques liés à l'âge, y compris la MA et les troubles cognitifs, en raison de leurs activités antioxydantes et anti-inflammatoires. Et grâce aux activités de modulent des multiples processus pathogènes tels que les mécanismes neuropathogènes A β et tau (Wang, El Gaamouch et al. 2022).

5.1. Antioxydant

Les polyphénols naturels offrent une protection contre la neurodégénérescence grâce à leur rôle d'antioxydants. Les polyphénols alimentaires ont une activité directe de piégeage des ERO, Chélation des ions métalliques, Inhibition des enzymes et activation des enzymes antioxydants.

Les polyphénols capables de neutraliser les radicaux libres par deux mécanismes majeurs. La première repose sur la capacité de la fonction phénol à fournir un atome d'hydrogène à un radical libre. Grâce à ce mécanisme, le composé phénolique devient un radical libre appelé le radical phénoxy du polyphénol, qui réagit alors avec un second radical pour former une structure stable (Sandoval-Acuña, Ferreira et al. 2014). Le deuxième mécanisme implique le transfert d'un seul électron d'un composé phénolique à un radical libre, entraînant la production d'un cation radicalaire stable (Quideau, Deffieux et al. 2011).

En plus de piégeage radicalaire, l'activité antioxydant des composés phénoliques peut être attribuée à leur capacité à chélater et/ou réduire les ions métalliques tels que le cuivre et le fer qui génèrent des radicaux hydroxyles hautement réactifs (OH \cdot) à partir du peroxyde d'hydrogène (H $_2$ O $_2$) via un réaction connue sous le nom de Réaction de Fenton.

Les polyphénols jouent un rôle important dans le processus d'inhibition des enzymes génératrices des ERO dans les systèmes biologiques en formant des complexes inhibiteur-enzyme (Lin, Chen et al. 2002).

Les polyphénols jouent un rôle important dans l'activation des enzymes antioxydants comme le SOD, CAT, GPx et GR. Cette fonction antioxydant est en outre orchestrée par la modulation de l'axe KEAP-ARE, qui est un compteur important du stress oxydatif et xénobiotique (Wang, El Gaamouch et al. 2022).

Les polyphénols activent le facteur 2 lié au facteur nucléaire érythroïde 2 (Nrf2), un facteur de transcription basique de fermeture à glissière à leucine. Nrf2 est normalement complexé avec la protéine 1 associée à l'ECH de type Kelch (Keap1) dans l'environnement cellulaire empêchant la translocation nucléaire de Nrf2. La séparation de Nrf2 de Keap1 conduit à l'activation et à la translocation nucléaire de Nrf2, où il se complexe avec les protéines du fibrosarcome musculoaponeurotique (Maf). Ce complexe hétéromère Nrf2-Maf se lie ensuite avec des séquences d'élément de réponse antioxydantes (ARE) situées en amont des gènes détoxifiants de phase II régulant à la hausse leur expression (Dhakal, Kushairi et al. 2019).

Les gènes antioxydants de phase II codent pour des protéines, telles que l'hème oxygénase 1, la γ -glutamyl cystéine synthétase, les peroxirédoxines, les glutathion réductases, la thiorédoxine réductase, les enzymes de métabolisation et de détoxification des médicaments NADPH quinone déshydrogénase 1, glutathion-S-transférase, uridine diphosphate-glucuronosyltransférase et régulateurs, transcétolase, PPAR γ -coactivateur 1 β (PGC1- β), etc... Ces protéines agissent dans la cellule comme des protéines antioxydantes, jouant un rôle majeur dans la restauration du déséquilibre redox et la signalisation cellulaire (Dhakal, Kushairi et al. 2019).

5.2. Anti-inflammatoire

La neuroinflammation est un facteur critique dans la pathogenèse de la MA. Des nombreux polyphénols alimentaires ont démontré leurs activités anti-inflammatoires *in vitro* et *in vivo*. Les ERO agissent comme des molécules de signalisation pour induire et libérer des médiateurs pro-inflammatoires, notamment le NF κ B et les cytokines. Dans des conditions physiologiques, NF κ B existe sous une forme inactive liée à un inhibiteur connu sous le nom de dimère p65/p50. Le dimère p65/p50 se déplace vers la noya lorsque ce complexe est activé par une augmentation de l'ERO et régulant à la hausse l'expression des marqueurs inflammatoires et déclenche des processus inflammatoires en aval (Dhakal, Kushairi et al. 2019).

La désacétylation de NF κ B par l'action de SIRT1 rend inactivé et réduit la réponse inflammatoire en réduisant l'expression des gènes en aval. Les polyphénols étant des antioxydants capables de réduire les ERO dans les cellules, ils peuvent réguler négativement l'expression des médiateurs pro-inflammatoires. Cependant, l'activité anti-inflammatoire la plus élevée des polyphénols a été attribuée à leur capacité à activer le régulateur maître SIRT1 (Dhakal, Kushairi et al. 2019).

5.3. La modulation de l'homéostasie et de longévité des protéines

Les polyphénols alimentaires régulent les mécanismes de contrôle de la qualité des protéines et augmentent l'efficacité des cellules pour éliminer les protéines mal repliées. En plus de l'induction de la clairance autophagique, les systèmes UPR et ubiquitine-protéasome sont également régulés par les polyphénols alimentaires. La capacité des polyphénols à activer la biogenèse lysosomale et à prolonger la durée de vie en fait une classe importante de composés neuroprotecteur. La plupart des composés polyphénoliques agissent en régulant à la hausse l'expression du régulateur maître Sirtuine 1 (SIRT1) (Dhakal, Kushairi et al. 2019).

La protéine SIRT1 possède de multiples cibles qui jouent un rôle essentiel dans la régulation des processus cellulaires clés. L'activation de Adénosine monophosphate kinase l'AMPK/Unc-51 comme l'autophagy activating kinase 1 (ULK1), le facteur de transcription EB (TFEB), les facteurs de transcription Fork head box O (FOXO), la désacétylation de p53 et l'inhibition de PI3K/Akt/mTOR, NFkB, MAPK et la voie des kinases c-Jun N-terminales (c-JNK) sont des processus cellulaires importants qui induiront l'autophagie via SIRT1. La plupart de ces cibles moléculaires sont des substrats de la désacétylation de SIRT1. L'activation de facteurs de transcription tels que TFEB renforce l'autophagie cellulaire en activant la biogenèse lysosomale. Le TFEB lui-même est un autre régulateur majeur du réseau CLEAR (Coordinated Lysosomal Expression and Regulation) (Dhakal, Kushairi et al. 2019).

5.4. Les polyphénols modulent la production, l'oligomérisation et clairance d'A β

Plusieurs études ont démontré que les polyphénols peuvent moduler la production d'A β en augmentant l'activité de l' α -sécrétase ou en inhibant la BACE. L'épicatéchine, l'épigallocatechine, l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG) et la curcumine sont de puissants inhibiteurs de la transformation amyloïdogène. Une étude démontrée que le traitement à la curcumine augmente l'activité de l' α -sécrétase et les curcumine et l'épigallocatechine-3-gallate inhibent l'activité du BACE dans les cellules neuronales. Les monomères A β peuvent s'assembler en oligomères A β solubles et insolubles. Les formes insolubles d'A β se déposent principalement dans des plaques extracellulaires, une étude démontrée que les polyphénols empêchent l'oligomérisation A β ou transforment les oligomères A β en formes non toxiques.

Les polyphénols peuvent également réduire la pathologie A β en améliorant la clairance A β . Par exemple le resvératrol facilite la clairance d'A β in vitro mais le mécanisme reste mal

compris. Plusieurs hypothèses ont été proposées, par exemple le resvératrol pourrait favoriser la dégradation intracellulaire de l'A β via un mécanisme impliquant l'autophage (Wang, El Gaamouch et al. 2022).

5.5. Les polyphénols modulent la phosphorylation de tau

Tau hyper phosphorylé forme des filaments hélicoïdaux appariés et des dégénérescences neurofibrillaire (DNF) qui modifient le cytosquelette et le système de transport et affectent la fonction mitochondriale et la signalisation cellulaire.

La phosphorylation de tau dans les cellules neuronales est régulée par l'équilibre de la déphosphorylation catalysée principalement par la phosphatase 2A (PP2A) et la phosphorylation catalysée par cdk5, GSK-3 β , et d'autres kinases. Certains polyphénols peuvent moduler l'hyperphosphorylation de Tau et la formation ultérieure de DNF en inhibant les AD-tau kinases ou en favorisant la PP2A. le resvératrol inhibe l'hyperphosphorylation de tau par inhibition GSK-3 β et augmentant l'activité PP2A, ce qui conduit à la déphosphorylation de Tau (Wang, El Gaamouch et al. 2022).

6. Quelques compléments alimentaires à bases de polyphénols disponibles pour la maladie d'Alzheimer

Certaines plantes médicinales ont fait l'objet de nombreuses études pour la production des compléments alimentaires pour le prix en charge de la maladie d'Alzheimer (tableau 5).

Tableau 5. Les compléments alimentaires à bases de polyphénols disponibles pour la maladie d'Alzheimer (phyto-soins).

Les compléments alimentaires	
<p>Complexe curcuma, gingembre et poivre noire BIO</p> <p>Le curcuma est une plante-épice exceptionnelle qui cumule un grand nombre de propriétés grâce à la synergie avec le poivre noir et le gingembre nous obtenons un complexe redoutable notamment sur le système articulaire et musculaire.</p> <p>La curcumine est un polyphénol qui est utilisé depuis longtemps dans les médicaments pour traiter diverses maladies comme les maladies hépatiques et cardiovasculaires et la maladie d'Alzheimer. La curcumine a des propriétés anti-infectieuses, anti-inflammatoires, antioxydantes, cardio-protectrices, anti-arthritiques, chimio-préventives et anti-cancérogènes. (Qadir, Naqvi et al. 2016).</p>	
<p>Phyto-complexe BIO n°1 santé cérébrale et artérielle</p> <p>Ce mélange de plantes médicinales a pour but de maintenir la santé cérébrale (mémoire, fonction cognitive et la santé du cerveau) et de maintenir en bonne santé les artères. Le Ginkgo biloba est la base de cette préparation. C'est une plante bien connue qui maintient les performances cérébrales et cognitives.</p>	

Tisane bio anti-âge/ antioxydant 100g (45 tasses)

Cette tisane de plantes médicinales bio antioxydantes piège les radicaux libres. Le thé vert, le romarin ; l'olivier et le cynorrhodon contiennent des antioxydants qui aident à vous protéger contre les radicaux libres.



*La partie
Expérimentale*

1. Matériels

1.1. Matériel animal

L'étude *in vivo* a été réalisée sur 15 souris mâles à l'espèce Balb/c dont le poids varie entre 18 et 32 g procurés aux prés de l'Institut Pasteur d'Alger. Les animaux sont placés dans des cages métalliques et en plastiques avec un accès libre d'eau et de nourriture. L'élevage effectuer au niveau de l'animalerie du Centre de Rechercher en Biotechnologie (CRBT) Constantine, sous des conditions naturelles de température égale à 22 et d'humidité 70%.

1.2. Matériel végétal

La plante *Bituminaria bituminosa* est un arbuste xérophyte bisannuel pérenne largement répandu dans la région méditerranéenne et adapté à ses conditions climatiques, sont connues comme source de furanocoumarins et de flavonoïdes. Les parties aériennes de *B. bituminosa* ont été recueillies en mai 2016 dans le parc national de Taza dans la région de Ziama Mansouria, Jijel dans le nord-est de l'Algérie (Ramli, Zerizer et al. 2022).



Figure 6. La plante *Bituminaria bituminosa*.

1.3. Les réactifs

Solution de formol 1%, eau physiologique, solution de Diclofenac dans l'eau physiologique (9mg/1,5ml).

2. Méthodes

1.2. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

L'objectif de notre étude est de déterminer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de la plante *Bituminaria bituminosa* sur l'œdème inflammatoire aigue de la patte de souris induit par le Formol à 1%.

L'œdème est provoqué par l'injection dans l'aponévrose de la plante du pied d'une solution de formol à 1%. Selon laquelle l'inflammation est induite par injection de formol au niveau de la voûte plantaire de la patte droite des souris. L'œdème causé par cet agent phlogogène sera traduit en volume et mesuré par le Pléthysmomètre ce qui permet de suivre l'évolution du processus inflammatoire. Pour chaque essai de l'activité antiinflammatoire, trois lots de trois souris ont été utilisés. Ces souris ont été mises à jeun, 17 heures avant l'essai.

Groupe01- Lot témoin: Les souris de ce lot reçoivent la solution véhicule (eau physiologique) par voie intra-péritonéale (IP), 30 mn avant l'injection de formol (1%) dans la voûte plantaire de la patte droite du souris.

Groupe02- Lot référence: Les souris de ce lot ont été traités par voie (IP) avec un antiinflammatoire utilisé en thérapeutique (Diclofenac 10 mg /kg), 30 mn avant l'injection de la formole.

Groupe03- Lot essai: L'extrait à tester est administré aux souris par voie (IP) à raison de 25 mg/kg; 30 mn avant l'injection de formol.

Le suivi de l'évolution de l'œdème se fait par mesure des deux pattes : une patte traitée P(t) et une patte non traitée P(nt), et ceci à 0, 30, 60, 120, 180 mn après injection du formol.



Figure 7. L'administration de l'extrait aqueux de la plante *Bituminaria bituminosa*.



Figure 8. L'injection de formol 1% dans la patte de souri.

Chapitre V
Résultats et discussion

1. Les Résultats

Les résultats obtenus ont été comparés à ceux du diclofénac qui est un anti-inflammatoire non stéroïdiens et à ceux du groupe témoin. Le suivi de l'évolution de l'œdème se fait par mesure des deux pattes et ceci à 0, 30, 60, 120, 180 min après injection du formol.

D'après les résultats présentés dans les figures 9, on remarque que le formol augmente significativement la taille de la patte de souris dans les 3 groupes en fonction du temps.

Au début de l'expérience on a remarqué que les souris qui reçoivent l'extrait ont enregistré la taille la plus petite (4,8 mm) par rapport à ceux qui ont été traités avec le diclofénac et l'eau physiologique, et qui ont enregistré des valeurs similaires (5mm). Après 30 min on remarque une augmentation significative de la taille de la patte de souris dans tous les groupes.

[5,20-5,60] suivi par une réduction de la taille de la patte [4.90- 4.58 mm] après 2 heures. On a aussi remarqué que la taille de l'œdème dans le groupe traité, est légèrement réduite en comparaison avec les autres groupes dans les différents temps de mesures [4.80- 4.96mm] ce qui peut indiquer un effet anti-inflammatoire modéré.

Malgré cette réduction observée dans le groupe traité, ces résultats n'ont pas été significatifs ($P > 0,05$). Ce fait peut être expliqué par la petite taille des pattes des souris, donc la différence de la diminution d'œdème n'est pas significativement importante. De plus, il est aussi à suggérer que la durée de 180 min n'est pas suffisante pour marquer ou observer un effet anti-inflammatoire de la plante, et que cette durée doit peut être prolongée.

D'après les résultats présentés dans la figure 10, on remarque que le formol augmente significativement la taille de la patte de souris dans les 3 groupes quel que soit le traitement donné aux souris.

G témoin : Après l'injection du formol on remarque une augmentation significative du volume de la patte de souris (5mm. 5,20 .5, 20. 5,20) respectivement à 0min 30 min, 60 min et 120 min. Cependant, une diminution de la taille de la patte de souris à 4,58 mm à $t=180$ min a été observé.

G référence : Après l'injection de formol on remarque une augmentation significative de la taille de la patte de souris (5mm. 5,20 .5, 60.) respectivement à 0min 30 min, 60 min. Cependant le Diclofenac prévient l'augmentation du volume de la patte de souris où sa taille se réduit à 5 mm à 120 min et 4,49 mm à 180 min.

G essai : En ce qui concerne l'extrait de *B.bituminaria* on a remarqué une augmentation significative de la taille de la patte de souris (de 4.80mm à 5,36mm) durant les 30 premières minutes. Cependant l'extrait a pu réduire la taille de l'œdème de 5,20 mm à 60min jusqu' à 4,90 à 120 min et 4,96 mm à 180min.

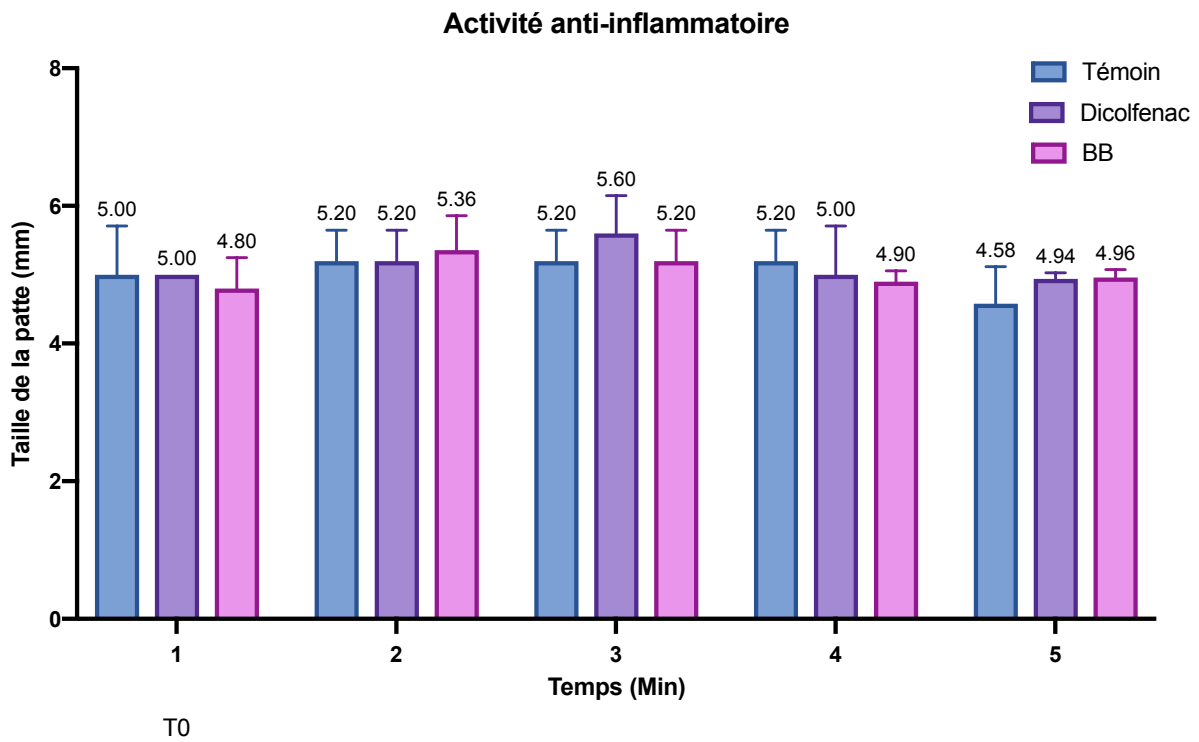


Figure 9. L'activité anti-inflammatoire de *Bituminaria bituminosa* en fonction du traitement.

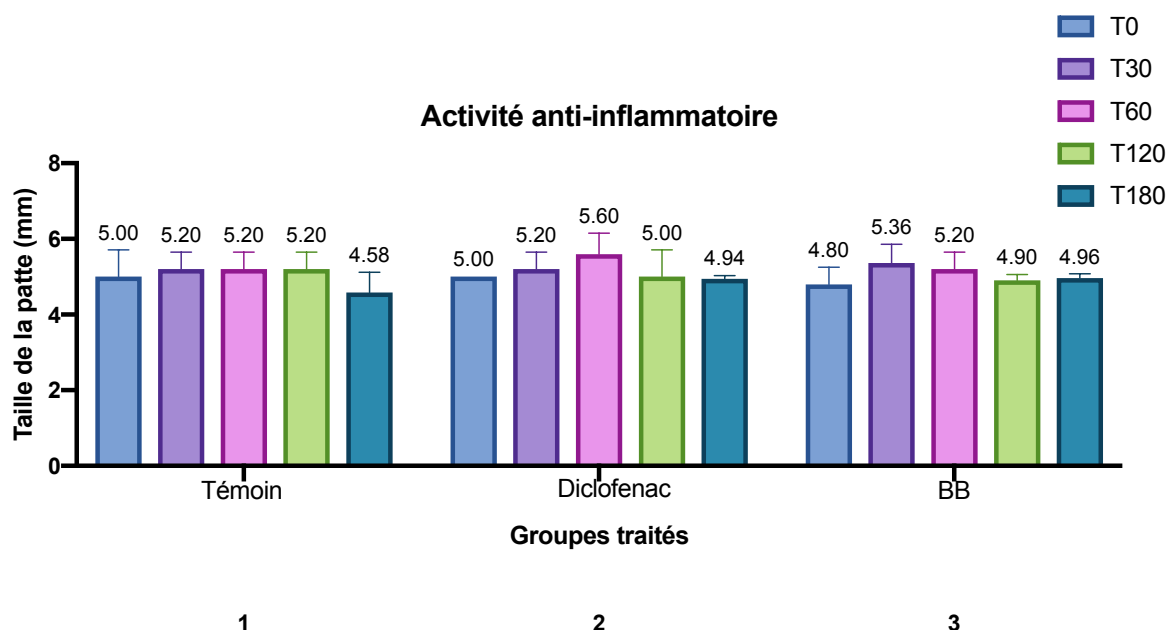


Figure 10. La variation de l'activité anti-inflammatoire de *Bituminaria bituminosa* en fonction de temps.

2. Discussion

Les plantes jouent un rôle important dans le développement des médicaments modernes. Les espèces de *Psoralea* sont utilisées depuis longtemps dans le système de médecine en raison de leurs principes bioactifs possédant des propriétés pharmaceutiques remarquables (antioxydants et anti-inflammatoire) (Koul, Taak et al. 2019).

Des études antérieures ont également discuté des effets anti-inflammatoires *Bituminaria bituminosa*, en relation avec leur profil phytochimique (Pistelli, Noccioli et al. 2003).

L'angélicine est un métabolite de la classe des flavonoïdes. Il a été isolé de plante *Bituminaria bituminosa*. Il a été démontré que ce métabolite réduit le niveau de cytokines pro-inflammatoires *in vitro* et *in vivo* et diminue le taux de cellules inflammatoires activées. De plus, des résultats ont démontré que l'angélicine exerçait un effet anti-inflammatoire dans des modèles *in vivo* par la suppression de l'activation de NF- κ B et de la voie de signalisation MAPK (Liu, Sun et al. 2013).

Les polyphénols et les flavonoïdes sont des produits métaboliques secondaires des plantes médicinales. Ils sont connus pour leurs nombreuses activités biologiques telles que l'anti-inflammation et l'anti oxydation. (Kouakou, N Guessan et al. 2006). En outre, les plantes du genre *Bituminaria* sont connues comme source de flavonoïdes (Pistelli, Noccioli et al. 2003).

Les flavonoïdes peuvent également aider à réduire l'inflammation par à l'inhibition de l'expression des gènes inflammatoires (NF-κB) (Stoclet and Schini-Kerth 2011). Dans la lumière de ces interprétations, on peut suggérer ici que l'activité anti-inflammatoire de notre plante pourrait être attribués à sa richesse en flavonoïdes, puisque ces derniers sont connus pour exercer des effets antioxydants et anti-inflammatoires, principalement en raison de leur capacité à moduler les fonctions protéiques (Panche, Diwan et al. 2016).

Une étude réalisée par (Ramli, Zerizer et al. 2022), a montré qu'à travers les résultats obtenus que l'extrait hydroalcoolique de *Bituminaria bituminosa* est riche en flavonoïdes et polyphénols, et que la plante possède une activité antioxydante considérable *in vitro*.

Conclusions et perspectives

Conclusions et perspectives

Étant donné que le stress oxydatif et l'inflammation sont les principales stratégies d'autodéfense de notre corps contre les pathogènes, à l'heure actuelle, la recherche des anti-inflammatoires naturels comme des sources alternatives des anti-inflammatoires de synthèse a émergé et l'exploitation des divers métabolites secondaires de la plante a été souligné ces dernières années. L'objectif de notre travail de mettre le point sur les mécanismes moléculaires par lesquels le stress oxydant provoque la neurodégénérescence caractéristique de la Maladie d' Alzheimer et de mettre en évidence le rôle des polyphénols comme des antioxydants et antiinflammatoire naturels, dans la prévention et la réduction de MA, et d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de la plante *Bituminaria bituminosa*.

Les résultats obtenus montrent que l'extrait hydro-alcoolique montre une faible activité antiinflammatoire.

En effet, le test d'inhibition du développement de l'œdème de la patte induit par le formol chez la souris permet de conclure que l'extrait hydro-alcoolique des feuilles de la plante *Bituminaria bituminosa* a exercé un effet anti-inflammatoire léger. Pour cette raison, des expériences à plus grande échelle sont nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme d'action de l'extrait de *Bituminaria bituminosa*, y compris des essais approfondis *in vitro*, *in vivo* et cliniques.

Les références

Les références

- Abadi, N. and A. Ouldjaoui (2017). "Etude de la tolerance au gluco, insuline, cortisol, homocysteine et determination du polymorphisme des genes APOE et MTHFR dans la maladie d'alzheimer."
- Adouane Kenza, S. N. (2021). "Etude épidémiologique sur l'effet du diabète type 2 dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer."
- Al-Ghraiya, N. F., J. Wang, et al. (2022). "Glial Cell-Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease." International Journal of Molecular Sciences **23**(18): 10572.
- Amiot, M.-J., C. Riollet, et al. (2009). "Polyphénols et syndrome métabolique: Polyphenols and metabolic syndrome." Médecine des maladies métaboliques **3**(5): 476-482.
- Anhê, F. F., Y. Desjardins, et al. (2013). "Polyphenols and type 2 diabetes: A prospective review." PharmaNutrition **1**(4): 105-114.
- Baltzer, L. (2016). Olfaction and Alzheimer's disease : track for diagnosis and therapy
Olfaction et maladie d'Alzheimer : une piste pour le diagnostic et le traitement ?
- Belkheiri, N. (2010). Dérivés phénoliques à activités antiathérogènes, Toulouse 3.
- Bensakhria, A. (2018). "Le stress oxydatif." Toxicologie générale: 70-86.
- Bose, A., F. Mouton-Liger, et al. (2011). "Modulation of tau phosphorylation by the kinase PKR: implications in Alzheimer's disease." Brain Pathology **21**(2): 189-200.
- Bouayed, J. and T. Bohn (2012). Nutrition, well-being and health, BoD–Books on Demand.
- Boubekri, C. (2014). Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de Solanum melongena par des techniques électrochimiques, Université de Biskra-Mohamed Khider.
- Bouzi, M. A. (2014). Exercice physique, marqueurs antioxydants et peroxydation lipidique: effets de l'âge et du niveau d'aptitude physique, Université du Droit et de la Santé-Lille II.
- Breijyeh, Z. and R. Karaman (2020). "Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment." Molecules **25**(24): 5789.
- Buée, L. and A. Delacourte (2002). "La maladie d'Alzheimer: une tauopathie parmi d'autres?" médecine/sciences **18**(6-7): 727-736.
- Capasso, A. (2013). "Antioxidant action and therapeutic efficacy of Allium sativum L." Molecules **18**(1): 690-700.
- Colizzi, C. (2018). "The protective effects of polyphenols on Alzheimer's disease: a systematic review." Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions **5**: 184-196.

- Dartigues, J.-F., C. Berr, et al. (2002). "Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer." médecine/sciences **18**(6-7): 737-743.
- Delattre, J., J.-L. Beaudoux, et al. (2005). Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques, Editions Tec & Doc.
- Derouesné, C. (2008). "La maladie d'Alzheimer: regards sur le présent à la lumière du passé. Une approche historique." Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement **6**(2): 115-128.
- Desport, J.-C. and P. Couratier (2002). "Stress oxydant et maladies neurodégénératives." Nutrition clinique et métabolisme **16**(4): 253-259.
- Dhakal, S., N. Kushairi, et al. (2019). "Dietary polyphenols: A multifactorial strategy to target Alzheimer's disease." International Journal of Molecular Sciences **20**(20): 5090.
- El Kadmiri, N., K. Hamzi, et al. (2013). "Les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer (Revue)." Pathologie Biologie **61**(6): 228-238.
- Faller, A. and E. Fialho (2010). "Polyphenol content and antioxidant capacity in organic and conventional plant foods." Journal of Food Composition and Analysis **23**(6): 561-568.
- Favier, A. (2003). "Le stress oxydant." L'actualité chimique **108**(10): 863-832.
- Garait, B. (2006). Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®, Université Joseph-Fourier-Grenoble I.
- Ghedira, K. (2005). "Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique." Phytothérapie **3**(4): 162-169.
- Ghoumrani Latifa, H. S. (2014). "L'effet du stress oxydant sur le système immunitaire."
- Govaerts, L., J. Schoenen, et al. (2007). "Pathogénie de la maladie d'Alzheimer: les mécanismes moléculaires et cellulaires." Revue Médicale de Liège **62**(4).
- Hanhineva, K., R. Törrönen, et al. (2010). "Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism." International Journal of Molecular Sciences **11**(4): 1365-1402.
- Heroul, K., S. Filali, et al. (2020). "Les polyphénols: Structure, pouvoir antioxydant et méthodes in vitro de l'évaluation de l'activité antioxydante."
- Hu, Q. and Y. Luo (2016). "Polyphenol-chitosan conjugates: Synthesis, characterization, and applications." Carbohydrate polymers **151**: 624-639.
- Islam, A., S. Saif Khandker, et al. (2017). "Alzheimer's disease and natural products: Future regimens emerging from nature." Current topics in medicinal chemistry **17**(12): 1408-1428.
- Jacquier, M. (2009). La maladie d'Alzheimer: décryptage, Futura-Sciences.

Les références

- Johnson, I., G. Williamson, et al. (1994). "Anticarcinogenic factors in plant foods: a new class of nutrients?" Nutrition Research Reviews **7**(1): 175-204.
- Kouakou, A., J. N Guessan, et al. (2006). "Activité antifongique et screening phytochimique de THOS (extrait aqueux de *Thonningia sanguinea*)." JOURNAL-SOCIETE OUEST AFRICAINE DE CHIMIE **22**: 21.
- Koul, B., P. Taak, et al. (2019). "Genus *Psoralea*: a review of the traditional and modern uses, phytochemistry and pharmacology." Journal of ethnopharmacology **232**: 201-226.
- Lin, C.-M., C.-S. Chen, et al. (2002). "Molecular modeling of flavonoids that inhibits xanthine oxidase." Biochemical and Biophysical Research Communications **294**(1): 167-172.
- Liu, F., G.-q. Sun, et al. (2013). "Angelicin regulates LPS-induced inflammation via inhibiting MAPK/NF- κ B pathways." journal of surgical research **185**(1): 300-309.
- Lücker, L., F. Hovaguimian, et al. (2003). "La maladie d'Alzheimer La maladie d'Alzheimer: parcours du combattant parcours du combattant."
- Maitre, M., C. Klein, et al. (2017). "Mécanismes, facteurs de risque et stratégies thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer." NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie **17**(102): 352-364.
- Mantena, S. K., M. S. Baliga, et al. (2006). "Grape seed proanthocyanidins induce apoptosis and inhibit metastasis of highly metastatic breast carcinoma cells." Carcinogenesis **27**(8): 1682-1691.
- Marfai, L. (2013). "les difficultés rencontrées lors du développement de nouvelles molécules thérapeutiques dans l'indication de la maladie d'Alzheimer." Université de Lorraine, France.
- Massoud, F., A. Robillard, et al. (2013). La maladie d'Alzheimer, Annika Parance.
- Matschke, V., C. Theiss, et al. (2019). "Oxidative stress: The lowest common denominator of multiple diseases." Neural regeneration research **14**(2): 238.
- Migdal, C. and M. Serres (2011). "Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant." médecine/sciences **27**(4): 405-412.
- Molino, S., M. Dossena, et al. (2016). "Polyphenols in dementia: From molecular basis to clinical trials." Life sciences **161**: 69-77.
- Mucsi, I. and B. Pragai (1985). "Inhibition of virus multiplication and alteration of cyclic AMP level in cell cultures by flavonoids." Experientia **41**: 930-931.
- Pages, E. (2012). Maladie d'Alzheimer et dépression: influence possible des antidépresseurs.

Les références

- Panche, A., A. Diwan, et al. (2016). "CAS: 528: DC% 2BC1cXIsVCmsLc% 3D: Flavonoids: an overview. vol. 5." J Nutr Sci.
- Pavageau, W. (2015). "stress oxydatif." Docteurlic.
- Penna, C., D. Mancardi, et al. (2009). "Cardioprotection: a radical view: free radicals in pre and postconditioning." Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics **1787**(7): 781-793.
- phyto-soins. "prévention mladies neurodégénéatives " phyto-soins, from www.phyto-soins.com.
- Piel, C. (2018). Tumeurs du système nerveux central et expositions agricoles aux pesticides, Bordeaux.
- Pistelli, L., C. Noccioli, et al. (2003). "Pterocarpanes from Bituminaria bituminosa and Bituminaria morisiana." Phytochemistry **64**(2): 595-598.
- Predecki, M., M. Kowalska, et al. (2020). "Genetic factors related to the immune system in subjects at risk of developing Alzheimer's disease." Journal of Integrative Neuroscience **19**(2): 359-371.
- Qadir, M. I., S. T. Q. Naqvi, et al. (2016). "Curcumin: a polyphenol with molecular targets for cancer control." Asian pacific journal of cancer prevention **17**(6): 2735-2739.
- Quideau, S., D. Deffieux, et al. (2011). "Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis." Angewandte Chemie International Edition **50**(3): 586-621.
- Ramli, I., S. Zerizer, et al. (2022). "In vitro and in vivo bioactivities of Ambrosia maritima and Bituminaria bituminosa organic extracts from Algeria." The Journal of Infection in Developing Countries **16**(06): 1064-1074.
- Rioux, C. (2009). "STRESS OXYDA TIF ET PRÉVENTION DES MALADIES CHRONIQUES."
- Rissman, R. A., W. W. Poon, et al. (2004). "Caspase-cleavage of tau is an early event in Alzheimer disease tangle pathology." The Journal of clinical investigation **114**(1): 121-130.
- Rodrigo, R., A. Miranda, et al. (2011). "Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease." Clinica Chimica Acta **412**(5-6): 410-424.
- Rojo, A. I., M. Salinas, et al. (2004). "Regulation of Cu/Zn-superoxide dismutase expression via the phosphatidylinositol 3 kinase/Akt pathway and nuclear factor- κ B." Journal of Neuroscience **24**(33): 7324-7334.
- ROLE, D. (2000). "Les maladies neurodégénératives."

- Sandoval-Acuña, C., J. Ferreira, et al. (2014). "Polyphenols and mitochondria: An update on their increasingly emerging ROS-scavenging independent actions." Archives of biochemistry and biophysics **559**: 75-90.
- Seddik, S. E. K. A. (2006). "Prévention de la maladie d'Alzheimer." NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie **6**(36): 12-22.
- Segondy, M. (2017). "Atteintes du système nerveux central d'origine virale." Revue francophone des laboratoires **2017**(495): 47-56.
- Sies, H. (2020). "Oxidative stress: Concept and some practical aspects." Antioxidants **9**(9): 852.
- Singh, D. (2022). "Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease." Journal of Neuroinflammation **19**(1): 206.
- Solé-Domènech, S., D. L. Cruz, et al. (2016). "The endocytic pathway in microglia during health, aging and Alzheimer's disease." Ageing research reviews **32**: 89-103.
- Sorg, O. (2004). "Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality?" Comptes rendus biologies **327**(7): 649-662.
- Soto-Vaca, A., A. Gutierrez, et al. (2012). "Evolution of phenolic compounds from color and flavor problems to health benefits." Journal of agricultural and food chemistry **60**(27): 6658-6677.
- Steffen, Y., C. Gruber, et al. (2008). "Mono-O-methylated flavanols and other flavonoids as inhibitors of endothelial NADPH oxidase." Archives of biochemistry and biophysics **469**(2): 209-219.
- Stoclet, J.-C. and V. Schini-Kerth (2011). Flavonoïdes alimentaires et santé humaine. Annales pharmaceutiques françaises, Elsevier.
- van Der Werf, R. (2013). Evaluation du pouvoir anti-oxydant des aliments: recherche de leurs effets modulateurs sur le stress oxydant dans le cas du diabète, Université de Strasbourg.
- Vermerris, W. and R. Nicholson (2006). "Families of phenolic compounds and means of classification." Phenolic compound biochemistry: 1-34.
- Wang, H., M. Zhao, et al. (2008). "Identification of polyphenols in tobacco leaf and their antioxidant and antimicrobial activities." Food Chemistry **107**(4): 1399-1406.
- Wang, J., F. El Gaamouch, et al. (2022). "Benefits of dietary polyphenols in Alzheimer's disease." Frontiers in Aging Neuroscience: 1428.

Les références

Zerrouki, K., N. Djebli., L. Gadouche., I. Erdogan Orhan., F. SezerSenol Deniz et S. Aslan Erdem Phytothérapie, 19 5-6 (2021) 306-315.

Annexes

Rapport de stage

Nom et prénom : Azeri Imene / Aifaoui hayam.

Formation: Extraction des produits naturels (des huiles essentielles et des plantes médicinales).

Année : 2022-2023.

Laboratoire: Unité de Recherche valorisation des Ressources Naturelles molécules bioactives et analyses physico-Chimiques et biologiques. Département de chimie. Faculté des sciences Exactes.

Adresse : Université de Frères Mentouri Constantine 1. Algérie.

Maître de stage : Dr Redouane Lemoui.

Introduction

L'extraction des produits naturels consiste à extraire les principes actifs ou (les substances actives) naturellement contenus dans une plante pouvant avoir un intérêt biologique (réaliser des médicaments à base de plantes ou bien des produits cosmétiques naturels).

Le but de ce stage est d'apprendre les différentes méthodes d'extraction des produits naturels à partir des plantes.

1. Extraction végétale

1.1. Extraction solide liquide (Macération)

L'extraction solide-liquide est l'une des techniques les plus utilisées pour extraire des molécules d'intérêt contenues dans une matrice végétale. Le principe de l'extraction solide-liquide consiste à faire passer une substance d'un solide vers un solvant dans lequel elle est soluble et dont elle sera facilement isolable.

L'extraction solide-liquide est une opération de séparation d'une substance se trouvant dans une matière première solide grâce à l'utilisation d'un solvant liquide (eau, éthanol...) dans lequel la substance à extraire est soluble.

La plante est laissée à tremper à température ambiante, en vase clos, dans un endroit sombre et frais. Dans la plupart des cas, le solvant utilisé est un mélange d'eau et d'alcool à la fin de la période de macération qui est propre à chaque plante, le liquide est égoutté, le marc humide pressé, filtré et mis en flacon ou bouteille. Le produit ainsi obtenu est appelé « extrait » qu'est le solvant qui contient le soluté ou principe actif.

1.2. Extraction liquide-liquide

La solution aqueuse (phase aqueuse) ainsi obtenue est suivie d'une extraction liquide-liquide dans une ampoule à décanter avec une succession de solvants organiques par ordre de polarité croissante (moins polaire vers le plus polaire). La solution aqueuse est extraite jusqu'à l'épuisement avec chaque solvant; chaque portion de solvant organique (phase organique) reste en contact avec la phase aqueuse sous agitation manuelle pendant quelques secondes, puis elles sont laissées reposer jusqu'à la séparation des deux phases. Après décantation, les portions de chaque phase organique sont réunies et évaporées.

1.3. Evaporation

L'évaporation est un procédé qui consiste à concentrer une solution. C'est une étape de séparation entre le solvant et l'extrait consiste à évaporer le solvant pour concentrer l'extrait. C'est une étape essentielle de la préparation de l'échantillon avant l'analyse chromatographique. Ce processus est effectué par un appareil appelé L'évaporateur rotatif.

L'évaporateur rotatif (ou rotavap, ou rotavapor) est un appareil utilisé en chimie afin de distiller rapidement des solvants, dans le but de concentrer partiellement une solution ou pour concentrer à sec (on enlève tout le solvant) une solution ou une suspension. Cet appareil permet d'éliminer rapidement un solvant volatil par évaporation. Le principe est basé sur l'abaissement du point d'ébullition avec la pression (figure 11).



Figure 11. L'évaporateur rotatif (ou rotavap).

1.4. Séparation avec La chromatographie sur colonne (CC)

La chromatographie sur colonne est basée sur l'utilisation d'une phase stationnaire (telle que le gel de silice, la cellulose ou le polyamide), et une phase mobile constituée de divers systèmes de solvants comme éluants. Il est le plus souvent utilisé pour séparer des mélanges volumineux et complexes.

Principe

La chromatographie sur colonne est basée sur le même principe que la chromatographie sur couche mince, sauf que la silice n'est pas sur la plaque mais dans la colonne. Cette technique est largement utilisée en chimie organique pour la purification (séparation des produits organiques des mélanges). La séparation des composés est basée sur les différences d'affinité qui existent entre ces composés, la phase stationnaire, le plus souvent du dioxyde de silicium (SiO_2) comme adsorbant, et la phase mobile sont constituées d'une variété de solvants, de faiblement polaire à hautement polaire. : mode gradient d'élution). En pratique, les composants d'un mélange migrent à des vitesses différentes selon l'affinité du soluté avec la phase stationnaire ou mobile, entraînant une séparation.



Figure 12. Séparation sur Colonne (CC).

2. Extraction des huiles essentielles

L'huile essentielle ou huile volatile est un extrait volatil obtenu à partir des plantes aromatiques. Les huiles essentielles sont obtenues soit à partir de matières premières naturelles par distillation à l'eau ou à la vapeur d'eau, soit à partir des fruits de Citrus par des procédés mécaniques.

Il existe diverses méthodes d'extraction des huiles volatiles comme La distillation à la vapeur L'hydrodistillation et L'extraction par les solvants volatils.

2.1. La distillation à la vapeur

La distillation à la vapeur d'eau c'est le procédé le mieux adapté à l'extraction des huiles volatils, le matériel végétal dans ce cas n'est pas en contact avec l'eau : la vapeur d'eau est injectée au travers de la masse végétale disposée sur des plaques perforées. Les molécules aromatiques sont captées par la vapeur qui se charge de molécules volatiles. À la sortie de la cuve, la vapeur s'est combinée aux l'huile essentielle. La condensation et le refroidissement s'effectuent dans un serpentin. A la sortie du serpentin, un essencier recueille la vapeur refroidie et revenue à l'état d'eau et huile essentielle. La différence de densité entre les deux liquides facilite la séparation de cette dernière qui, à quelque exception près, est plus légère que l'eau. L'absence de contact direct entre l'eau et la matière végétale, puis entre l'eau et les molécules aromatiques évite certains phénomènes d'hydrolyse ou de dégradation pouvant nuire à la qualité de l'huile (figure 8).



Figure 13. La distillation à vapeur.

Résumé

الملخص

الإجهاد التأكسدي هو حدوث خلل بين الجذور الحرة ومضادات الأكسدة في الجسم، إن الجذور الحرة هي عبارة عن جزيئات تحتوي على الأوكسجين الذي يملك عدد غير متساوي من الإلكترونات، وهذا ما يسمح لذرة الأوكسجين بالتفاعل بسهولة مع الجزيئات الأخرى.

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 الأوكسجين لتغذية نفسها.

مرض الزهايمر هو أكثر الأمراض العصبية شيوعاً في جميع أنحاء العالم. يتجلى هذا المرض في التدهور التدريجي في الوظائف المعرفية. لا تساعد الأدوية الموجودة في علاج أو إبطاء تطور المرض، ولكنها تهدف إلى تحسين نوعية حياة المصابين عن طريق تخفيف أعراضهم.

المركبات الفينولية هي مركبات ثانوية منتشرة في النباتات الطبية. من المعروف أن تنوع هياكلها الكيميائية هو مصدر العديد من الأنشطة الوقائية والعلاجية، ويمكن أن يكون له تأثير على تطور مرض الزهايمر.

الهدف من دراستنا هو تحديد النشاط المضاد للالتهابات للمستخلص المائي لنبات بيتوميناريا بيتومينوزا على الودمة الالتهابية الحادة لمخلب الفأر التي يسببها الفورمول 1٪.

فيما يتعلق بدراسة النشاط المضاد للالتهابات في الجسم الحي: أجرينا اختباراً لودمة الساق المطبقة في فرنان المختبر التي أحدثها الفورمول بنسبة 1٪. وأظهرت النتائج أن مستخلص النبات لم يقلل من سمك الودمة. النتائج النهائية لهذه الدراسة غير مرضية وتظهر أن المستخلص المائي لنبات *Bituminaria bituminosa* يظهر نشاطاً خفيفاً مضاداً للالتهابات.

الكلمات المفتاحية: الإجهاد التأكسدي، مرض الزهايمر، بوليفينول، *Bituminaria bituminosa*، مضاد للالتهابات.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : Aifaoui Hayam
Azeri Imene

Effet des polyphénols du régime alimentaire sur les pathologies médiée par le stress Oxydatif : Cas de la maladie d'Alzheimer

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire

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 possèdent un nombre inégal d'électrons ceci permet à l'atome d'oxygène de réagir facilement avec d'autres molécules. 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 de la maladie d'Alzheimer parce que les cellules du cerveau ont besoin d'une grande quantité d'oxygène pour se nourrir. La maladie d'Alzheimer est la maladie neurodégénérative la plus fréquente mondialement. Cette maladie se manifeste par un déclin progressif des fonctions cognitives et de l'autonomie. Les médicaments existants ne permettent pas de guérir ou de freiner son évolution, mais ils visent à l'amélioration de la qualité de vie des personnes touchées en atténuant leurs symptômes. Les composés phénoliques sont des métabolites largement répandus chez les plantes médicinales. La diversité de leurs structures chimiques est reconnue pour être la source de maintes activités tant préventives que curatives, pourraient avoir un effet sur le développement de la maladie d'Alzheimer. L'objectif de notre étude est de déterminer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de la plante *Bituminaria bituminosa* sur l'œdème inflammatoire aigue de la patte de souris induit par le Formol à 1%. appliquée sur des souris Balb/c Les résultats ont montré qu'extrait de plante réduisaient légèrement la taille de l'œdème.

Mots-clés : Le stress oxydatif, la maladie d'Alzheimer. Les polyphénols, *Bituminaria bituminosa*, activité anti-inflammatoire.

Laboratoires de recherche : l'animalerie du Centre de Rechercher en Biotechnologie (CRBT) Constantine

Encadrant : Dr. Ramli Iman (Grade - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Président: Dr. Chaib Aouatef (Grade - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Co-Encadrant : Dr. Khaldi Taha (Centre de recherche en Biotechnologie CRBT, Constantine).

Examineur : Dr. Messaoudi Sabre (Grade - Université Frères Mentouri, Constantine 1).