

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCCEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie.



MÉMOIRE

Présenté par

BOUNAFER Amina & CHEDDAD Aicha

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie Option : Physiologie Cellulaire et physiopathologie

Thème

L'effet du stress oxydant sur la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson

Soutenu le 29/06/2022, devant le jury composé de :

Présidente	BOUANANE Samira	Pr	Université de Tlemcen
Examineur	BABA AHMED Fatima el zohra	Pr	Université de Tlemcen
Encadrant	BEREKSI REGUIG Selma	MCB	Université de Tlemcen

Année universitaire 2021/2022



Remerciement

Nous remercions tout d'abord ALLAH le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail.

*Nous avons l'honneur et le plaisir de présenter notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à Notre encadreur Madame **BEREKSI REGUIG SELMA**, pour sa précieuse aide, ses orientations et le temps qu'elle nous a accordé dans notre recherche.*

*Nous remercions par ailleurs vivement les membres du jury **Pr <BOUANANE SAMIRA>** d'avoir accepté de présider notre jury et **Pr <BABA AHMED FATIMA EL ZOHRA>**, d'avoir accepté de l'examiner. Finalement, nous remercions toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire.*

Dédicace

A mes parents

« Bounafer said » Et « youssefi kaltouma »

Je dédie ce travail à mes très chers, respectueux et magnifiques parents, Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation

Que Dieu les protège et leur prête santé et longue vie.

A mes sœurs

A mes sœur « SARAH » « MARIEM » et « BOUCHRA ANFEL » présentes dans mes moments. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A mon binôme « AICHA » qui m'a soutenu tout le temps merci.

AMINA



Dédicace

Je dédie ce modeste travail qui est le témoignage de ma gratitude et de mon vibrant hommage

À mes parents

« Cheddar Abdelhalim » Et « Kermas Ghano »

Voici enfin les prémices de vos efforts, vos peines et de vos sacrifices, ce travail est le fruit de vos conseils, et de vos prières en ma faveur. Je vous dédie ce travail en témoignage de toute mon affection.

Que dieu vous protège et vous garde pour moi

Je dédie ce modeste travail

À mes sœurs « Chaïma », « Oumaïma » et « Anfal ».

À mon frère « Cherif ».

À ma très chère « Asma ».

À toute ma grande famille.

À Tous ceux qui m'aiment et que j'aime.

À ma binôme « Amina » qui partage avec moi ce beau souvenir.

AICHA



Table des matières

Introduction	1
1. Le stress oxydatif	2
1. 1. Définition	2
1.2. Les espèces réactives (les radicaux libres =les oxydants).....	2
1.2.1. Sources de RL	2
1.2.2. Principales espèces réactives	3
1.2.3. Conséquences biochimiques des radicaux libres	6
Les dommages de l'ADN	6
Les dommages des lipides	6
Les dommages des protéines	9
L'oxydation des sucres (glycoxydation)	10
1.3. Systèmes de défense antioxydants	11
1.3.1. Systèmes antioxydants enzymatiques	11
1.3.1.1. Superoxyde dismutases	11
1.3.1.2. Glutathion peroxydases	11
1.3.1.3. Catalase	11
1.3.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques	11
1.5. Le déséquilibre pro/antioxydant	11
2. La maladie d'Alzheimer	13
2.1. Définition	13
2.2. Les causes de la maladie d'Alzheimer	13
2.3. Les lésions cérébrales qui diagnostiquer l'Alzheimer	13
2.4. Mécanismes physiopathologiques	14
2.5. La relation entre le stress oxydant et l'Alzheimer	14
3. La maladie de Parkinson	16
3.1. Définition	16
3.2. Physiopathologie de la maladie de Parkinson.....	16
3.3. Les symptômes cliniques de MP	18
3.3.1. Les troubles moteurs de MP	18
3.3.2. Les troubles non moteurs de MP	18
3.4. La relation entre le stress oxydant et MP	18

<i>Analyse d'articles</i>	19
<i>Conclusion</i>	26
<i>Refferences bibliographique</i>	27
<i>Annexe</i>	43

Liste des tableaux

Tableau 01 : Principales espèces réactives rencontrées en biologie.....	5
--	----------

Liste des figures

Figure 01 : Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par les systèmes de défenses antioxydants.....	5
Figure 02 : Les dommages oxydatifs de l'ADN par les ERO	7
Figure 03 : Mécanismes en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés	8
Figure 04 : Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des Protéines après attaque radicalaire.....	9
Figure 05 : Oxydation du glucose	10
Figure 06 : Dysfonctionnement mitochondrial et stress oxydatif provoque la mort neuronal	17

Liste des abréviations

4-HNE : 4 hydroxynonéal
ADN : acide désoxyribonucléique
Al: alimunium
AlCl₃: chlorure d'alimunium
ATP: adénosine triphosphate
BSA : bis triméthylsilyl acétamide
CAT:catalyse
Cl: chlore
CLHP:chromatographie liquid à haute performace
Cu : cuivre
DA: dopamine
DHBA: acide 2,3et 2,5 dihydroxy-benzoique
DRO : dérivée réactifs de l'oxygène
DNPH:2,4-dinitrophénylhydrazine
EPN:escuela politécnica nacional
ER : espèce réactive
ERN : espèce réactive d'azote
ERO : espèce réactives de l'oxygène
Fe : fer
FRAP : pouvoir antioxydant reducteur ferrique
GSH : glutathion réduit
H : hydrogène
H₂O : l'eau
H₂O₂: peroxide d'hydrogène
HAP : hydrocarbures aromatiques polycyclique
Hcy: homocystéine
HOCl: acide hypochloreux
HVA: homovanillique
IP: intra péritonéale
Icv: intra-cerebro ventricule
LDL: low density lipoprotein
LPO: peroxydation lipidique
MA : maladie d'alzheimer
MAO-B :monoamine oxydase B
MDA : malondialdéhyde
MND : maladie neuro-dégénérative
MP : maladie de parkinson
MPO : myéloperoxydase
MWM: motoren-werke mannheim
MWT: Morris water task
NADPH oxydase : nicotinamide adénine dinucléotide phosphatioxydase
NCP: neurones corticaux putamineux
NO : monoxyde d'azote
NOS: NO synthase
O₂⁻ : superoxyde
O₂: oxygène
OH: hydroxyde

ONOO- : peroxydrite
PFG: produits finaux de glycosylation
RCS: reactive chlorine species
RNS: reactive nitrogen species
ROS: reactive oxygen species
Scp: stimulation cérébrale profonde
SH: thiol
SN: substantianigra
SO: stress oxydant
SOD: superoxyde dismutase
STZ: streptozotocine
TBA: acide trichlorobenzoïque
TH: tyrosine hydroxylase
TPTZ: tripyridyltriazine
Zn: zinc

Résumé

Le stress oxydant est impliqué dans les mécanismes de mort cellulaire lors des maladies neurodégénératives. La maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson idiopathique et la sclérose latérale amyotrophique sont les plus fréquentes de ces affections. Dans ces trois cas, les marqueurs du stress oxydant sont anormaux. Lors de la maladie d'Alzheimer, le stress oxydant joue un rôle aussi bien dans l'hypothèse étiologique liée à la protéine bêta-amyloïde que dans l'hypothèse inflammatoire ou celle des troubles neuronaux du métabolisme calcique et/ou des fonctions mitochondriales. De nombreux composés à effets anti-oxydants ont des effets favorables. La pathogénie de la maladie de Parkinson idiopathique implique le stress oxydant dans la mort des neurones dopaminergiques de la substance noire. Les principaux arguments sont l'augmentation des concentrations en fer, l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire et l'altération des systèmes protecteurs.

Les mots clés : Le stress oxydatif, La maladie d'Alzheimer, La maladie de Parkinson, Les maladies Neurodégénératives, Des neurones.

Abstract:

Oxidative stress is involved in the cell death mechanisms of neurodegenerative diseases. Alzheimer's disease, idiopathic Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis are the most common of these conditions. In all three cases, markers of oxidative stress are abnormal. In Alzheimer's disease, oxidative stress plays a role in the aetiological hypothesis related to beta-amyloid protein as well as in the inflammatory hypothesis or in the hypothesis of neuronal disorders of calcium metabolism and/or mitochondrial functions. Many compounds with antioxidant effects have favourable effects. The pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease implicates oxidative stress in the death of dopaminergic neurons in the substantia nigra. The main arguments are increased iron concentrations, inhibition of complex I of the respiratory chain and alteration of protective systems.

Keywords: Oxidative stress, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Neurodegenerative diseases, Neurons.

المخلص :

يشترك الإجهاد التأكسدي في آليات موت الخلايا في الأمراض التنكسية العصبية. يعد مرض الزهايمر و مرض باركنسون مجهول السبب و التصلب الجانبي الضموري من أكثر هذه الحالات شيوعاً. في هذه الحالات الثلاث، تكون علامات الإجهاد التأكسدي غير طبيعية. في مرض الزهايمر، يلعب الإجهاد التأكسدي دوراً في كل من الفرضية المسببة للمرض المرتبطة ببروتين بيتا أميلويد و في الفرضية الالتهابية أو الاضطرابات العصبية لاستقلاب الكالسيوم و / أو وظائف الميتوكوندريا. العديد من المركبات ذات التأثيرات المضادة للأكسدة لها تأثيرات إيجابية. ينطوي التسبب في مرض باركنسون مجهول السبب على الإجهاد التأكسدي في موت الخلايا العصبية الدوبامين في المادة السوداء. الحجاج الرئيسية هي زيادة تركيزات الحديد، و تثبيط المركب I من السلسلة التنفسية وتغيير أنظمة الحماية.

الكلمات المفتاحية: الإجهاد التأكسدي، مرض الزهايمر، مرض باركنسون، الأمراض العصبية التنكسية، الأعصاب.

Introduction

Les maladies neurodegeneratives (MND) forment un sous-groupe de maladies dégénératives affectant le fonctionnement du cerveau de façon progressive au cours de leur évolution, ces maladies provoquent une détérioration du fonctionnement des cellules nerveuses, en particulier des neurones (**Brown et al., 2005 ; Emard et al., 1995**).

Les MND représentent un large spectre de pathologies affectant diversement le système nerveux par des mécanismes variés (beaucoup plus les personnes âgées) comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer (**Jacqmin-Gadda H et al., 2013**).

La maladie d'Alzheimer (MA) est la forme de maladie neurodégénérative la plus fréquente avec plus de 43.8 millions de personnes atteintes en 2016 (**Nichols et al., 2019**). Dans plus de 50 % des cas, la démence dégénérative est due à une maladie d'Alzheimer, qui touche 6 à 8 % des personnes de plus de 65 ans, avec une prévalence qui augmente rapidement (**NourashémiF et al., 2000**). La MA se traduit par des troubles progressifs du langage (aphasie), de l'écriture (dysorthographe), du mouvement (apraxie), de la reconnaissance (agnosie) associés à des troubles du comportement et de l'humeur (anxiété, dépression irritabilité) (**Helmer et al., 2006**).

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième pathologie dégénérative en fréquence après la maladie d'Alzheimer (**Nussbaum RL et Ellis CE, 2003**). C'est une affection chronique, lentement évolutive, d'origine le plus souvent inconnue, la dégénérescence touche les neurones, sa prévalence est de 121 cas pour 100 000 habitants en population générale et 1470 cas pour 100 000 habitants chez les plus de 65 ans (**von Campenhausen et al., 2005**). Les signes moteurs cardinaux de la maladie, la rigidité et l'akinésie (lenteur, diminution d'amplitude et retard l'initiation du mouvement) sont la conséquence de la dénervation dopaminergique (**Jankovic J ,2008 - Bauer WT, Przedborski S, 2003**).

Le stress oxydant (SO) est largement accepté comme étant un composant critique déclencheur d'un groupe de maladies neurodégénérative, notamment la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (**Golembiowska et al., 2013; Bahdoudi et al., 2018**). Il est caractérisé par un déséquilibre en faveur des agents pro-oxydants, en augmentant la production des radicaux libres, par rapport à une réduction des défenses antioxydantes (**Dizdaroglu & Karakaya, 2012; Huang et al., 2016**). En effet, en cas de vieillissement, les défenses antioxydantes diminuent, ceci augmente la sensibilité aux dommages oxydatifs (**W.-J. Huang et al, 2016**).

L'objectif de notre étude, qui consiste en une analyse d'articles, est de comprendre le rapport entre stress oxydant, l'Alzheimer et la maladie de Parkinson.

Synthèse bibliographique

1. Le stress oxydant

1.1. Définition :

Un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants, résultant de l'augmentation de la production d'oxydants et/ou la réduction des antioxydants, génère un état de stress dans la cellule appelé stress oxydant (Edeas Met et al., 2010).

Le stress oxydant est une épée à double tranchant : dans un état physiologique, il est nécessaire pour la stimulation de la prolifération cellulaire et peut-être la suppression des composants cellulaires sénescents. Lorsqu'il est excessif, il nuit à la structure et la fonction des tissus (Edeas M,et et al., 2010, Ma Q, 2010) entraînant l'apoptose ou la nécrose (Edeas M et al., 2010).

1.2. Les espèces réactives (les radicaux libres =les oxydants) :

Les espèces réactives (ER) sont des atomes ou molécules générés par voie enzymatique ou par interactions chimiques (Thannickal V et Fanburg B, 2000). Ils existent trois familles d'espèces réactives : les espèces réactives de l'azote ou « reactive nitrogen species » (RNS), les espèces réactives de chlore ou « reactive chlorine species » (RCS), et les plus communes, les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Pérez-Matute P, 2009). Parmi ces familles, existent des radicaux libres qui sont selon la définition de Halliwell et Gutteridge « des espèces capables d'existence indépendante, contenant un ou plusieurs électrons non appariés », dits électrons célibataires (Pérez-Matute P, 2009).

1.2.1. Sources de radicaux libres :

Sources endogènes : Dans diverses réactions biochimiques, l'activité de différentes enzymes telles que les oxydases NADPH, la xanthine oxydase, la cyclooxygénase, la lipoxygénase et d'autres ions libres (comme le fer et le cuivre) contribuent à la production de ERO. Le fonctionnement de la chaîne de transport des électrons mitochondriaux contribue principalement à la production intracellulaire de superoxyde. Les peroxysomes, les lysosomes, le réticulum endoplasmique et d'autres organites cellulaires qui ont besoin d'oxygène pour leur activité contribuent également au pool intracellulaire des ERO. En outre, l'activité cellulaire impliquant des réponses immunitaires comme l'activation des macrophages et la production de cytokines génère différents radicaux réactifs, dont le superoxyde, l'oxyde nitrique, le radical hydroxyle et le peroxyde d'hydrogène (M.Valko et al.,2005).

Sources exogènes : Outre plusieurs inducteurs endogènes des ERO, il existe un certain nombre de voies de génération d'ERO dans lesquelles certaines sources externes, notamment la pollution de

l'environnement et l'exposition aux drogues, jouent un rôle majeur. Le rayonnement ultraviolet, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et le rayonnement γ sont les principales sources exogènes d'ERO intracellulaires. L'ingestion thérapeutique de différents médicaments comme le cisplatine, le doxorubicine, le paclitaxel, la metformine, l'atorvastatine et d'autres contribuent également à l'augmentation des ERO intracellulaires (M.Valko et al.,2005).

1. 2.2. Principales espèces réactives :

- ✓ Radicaux superoxydes ($O_2 \cdot^-$)

Les radicaux superoxydes $O_2 \cdot^-$ (Tableau I) sont des radicaux peu réactifs par eux-mêmes (Margail I, et al.,2005 ; Koechlin-Ramonatxo C ,2006), mais dont la toxicité revient au fait qu'ils peuvent donner des composés plus réactifs. Plusieurs sources de radicaux superoxydes peuvent être répertoriées (Figure 1).

- ✓ Oxygène singulet (1O_2)

N'est autre que l'oxygène moléculaire dont les spins des deux électrons non appariés sont inversés (Buonocore G et al.,2010). Les effets néfastes de la lumière du soleil sur de nombreuses matières organiques (exemple : les polymères) sont souvent attribués aux effets de l'oxygène singulet (Huet O et Duranteau J, 2008).

- ✓ Radicaux hydroxyle ($OH\cdot$)

Les radicaux hydroxyles sont les radicaux libres les plus réactifs (Finkel T, 2011), capables de réagir avec un très grand nombre de cibles moléculaires *in vivo*. Ils se forment *in vivo* soit en présence de cations métalliques (réaction de Fenton) :



Soit au cours de la réaction non enzymatique de Haber et Weiss (Finkel T, 2011) :



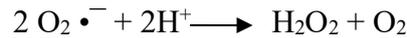
Les radiations ionisantes, le rayonnement ultraviolet et les ultrasons sont également générateurs de radicaux OH.

- ✓ Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)

Le H_2O_2 est un oxydant très puissant, potentiellement toxique pour la cellule (Fontaine E et al.,2002). C'est une ROS stable (Koechlin-Ramonatxo C, 2006) en l'absence de métaux de transition (Koechlin-Ramonatxo C, 2006), mais hautement diffusible dans le cytoplasme et à travers les membranes (Bonfont-Rousselot D et al., 2003 ;Koechlin-Ramonatxo C, 2006).

Le H_2O_2 est essentiellement produit lors de la dismutation du $O_2 \cdot^-$ par la superoxyde dismutase (Koechlin-Ramonatxo C, 2006)

selon la réaction (**Koechlin-Ramonatxo C, 2006**) :



- ✓ Acide hypochloreux (HOCl)

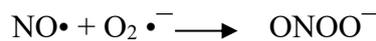
De réagir avec de nombreuses molécules biologiques notamment celles contenant des groupements thiols (-SH) (**Koechlin-Ramonatxo C, 2006**) il est généré à partir du H₂O₂ et le Chlore (Cl) par la myéloperoxydase, particulièrement abondante dans les phagocytes immunologiquement actifs selon la réaction (**Koechlin-Ramonatxo C, 2006**) :



- ✓ Le peroxyde d'azote (ONOO⁻)

Le peroxyde d'azote est un puissant oxydant cellulaire (**Bae YSet al., 2011**) par ses effets sur l'oxydation des lipides (**Koechlin-Ramonatxo C, 2006 ; Gardès-Albert M, 2006**) et des thiols, la chaîne respiratoire mitochondriale, sur la stimulation de la libération de fer (**Gardès-Albert M, 2006**) et sur la nitration (**Dusser D, 1997**) des résidus tyrosines des protéines (**Koechlin-Ramonatxo C, 2006 ; Gardès-Albert M., 2006**).

Le peroxyde d'azote est formé selon la réaction (**Bae YSet al., 2011**) :



- ✓ Monoxyde d'azote (NO•)

Le chef de file des espèces réactives d'azote (ERN) est le monoxyde d'azote (NO). Il est produit par les NO-synthases (NOS), qui en catalysant la conversion de la L-arginine en citrulline, libèrent simultanément du NO (**Alderton WK et al., 2001**) :

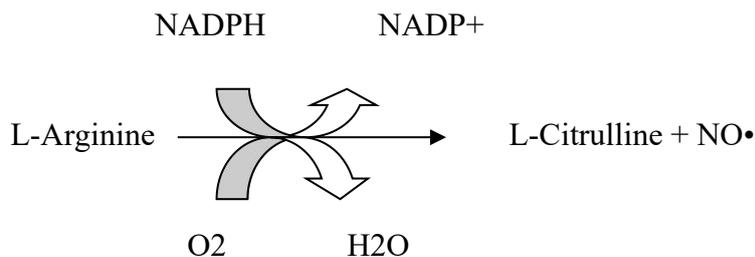


Tableau 01 : Principales espèces réactives rencontrées en biologie (Strobel NA et al.,2011)

Symbole	Nom	Concentration(M)	Demivie (37°C°) (s)
$O_2 \cdot^-$	Superoxyde	10-12 à 10-11	Enzymatique
$OH\cdot$	Hydroxyle	-	10-9
$ONOO^-$	Peroxynitrite	10-9 à 10-7	0.05 à 1
$NO\cdot$	Monoxyded'azote	-	1 à 10
H_2O_2	Peroxyde d'hydrogène	10-9 à 10-7	Enzymatique

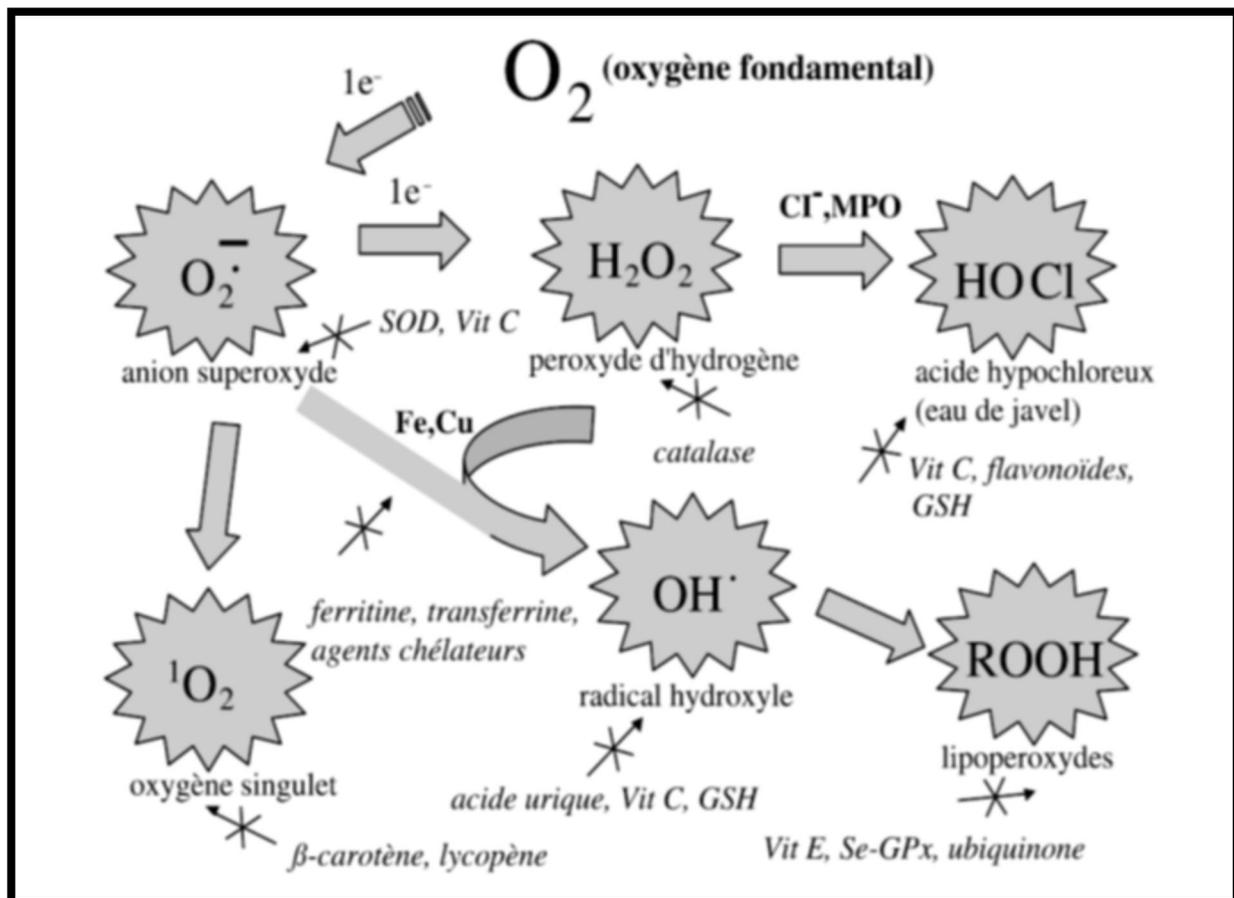


Figure 01 : Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) par les systèmes de défenses antioxydants (Leeuwenburgh C et Heinecke JW ,2001)

1. 2.3. Conséquences biochimiques des radicaux libres

✓ Les dommages de l'ADN

L'ADN est une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux oxygénés. Les attaques radicalaires de l'ADN peuvent être classées en cinq catégories selon le type de dommages causés (Dizdaroglu M et al., 2002 ; Cadet J et al., 2002). (Figure 02)

✓ Les dommages des lipides

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque radicalaire de radical hydroxyle (Marnett LJ et al., 1999). Ce radical est capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons pour former un radical diène conjugué. Cette réaction est appelée peroxydation lipidique (Favier A, 2003). (Figure 03).

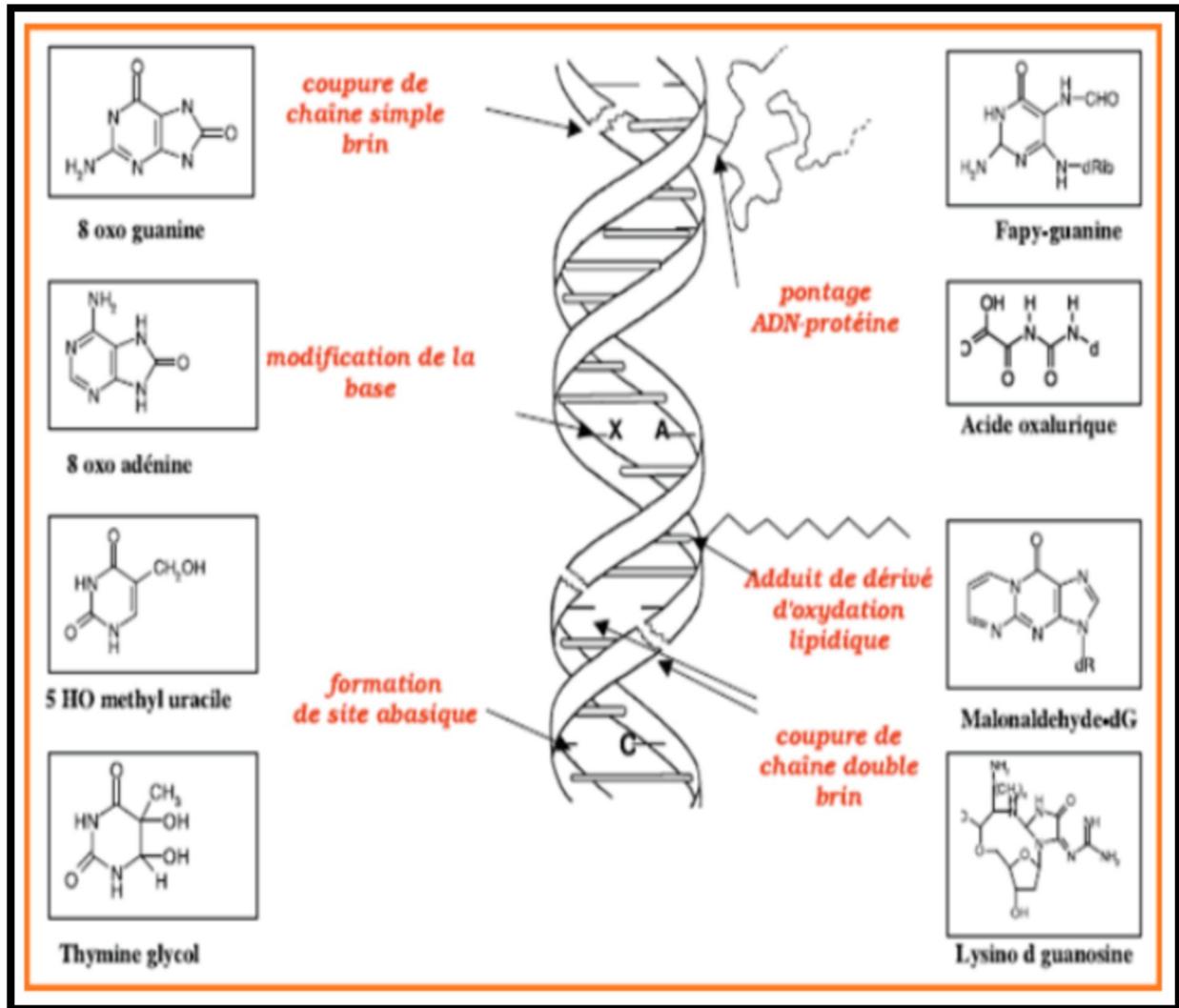


Figure 02 : Les dommages oxydatifs de l'ADN par les ERO (Favier A ,2003).

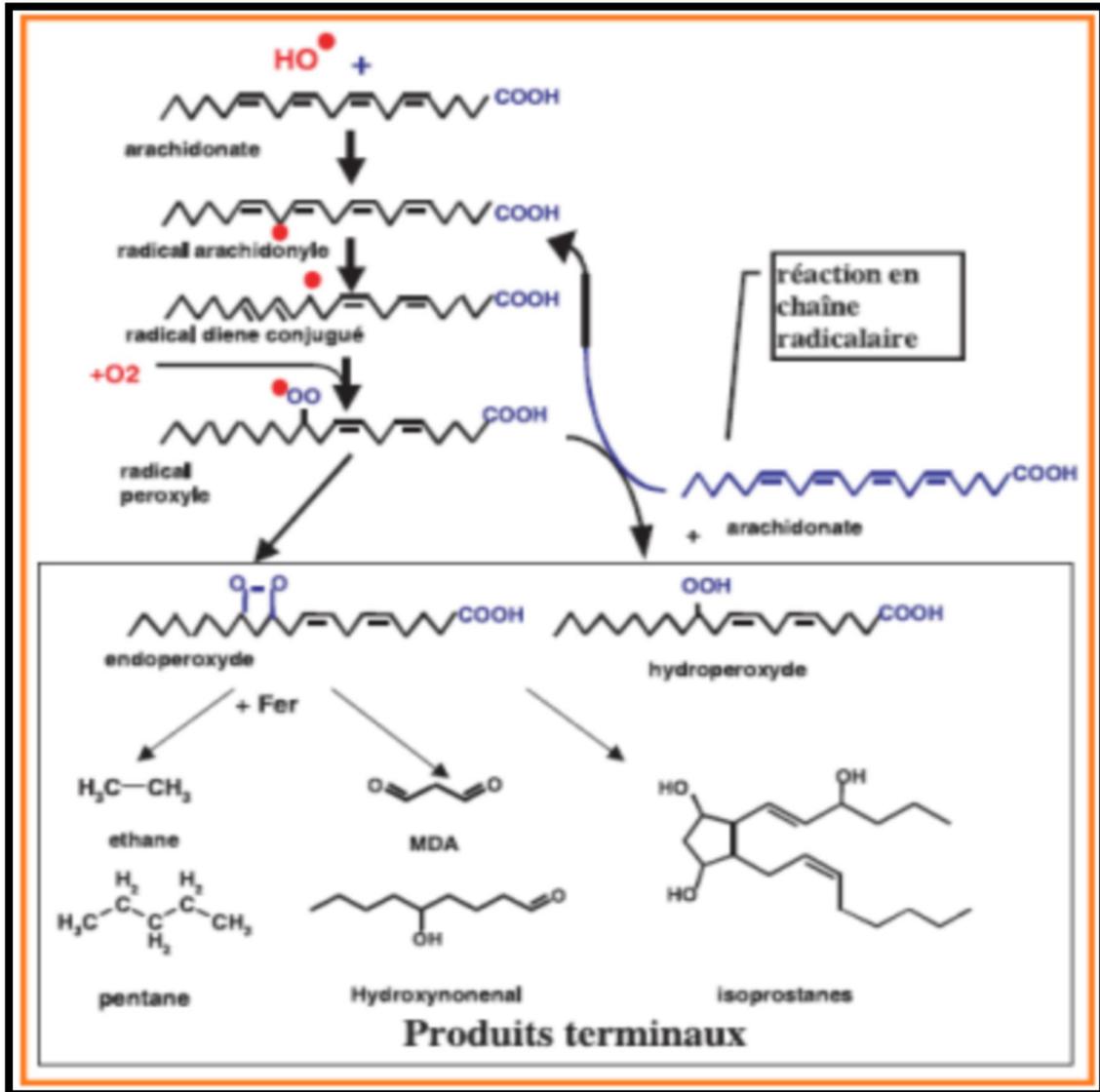


Figure 03 : Mécanismes en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (Favier A,2003).

✓ Les dommages des protéines

L'oxydation des protéines par l'action des ERO, et en particulier par l'action de OH^\bullet peut avoir lieu par deux mécanismes différents : celui qui casse les liaisons peptidiques et modifie la chaîne peptidique et celui qui modifie les peptides par addition de produits issus de la peroxydation lipidique (exemple: 4- HNE) (Stadtman E et Levine RL, 2000). (Figure 04).

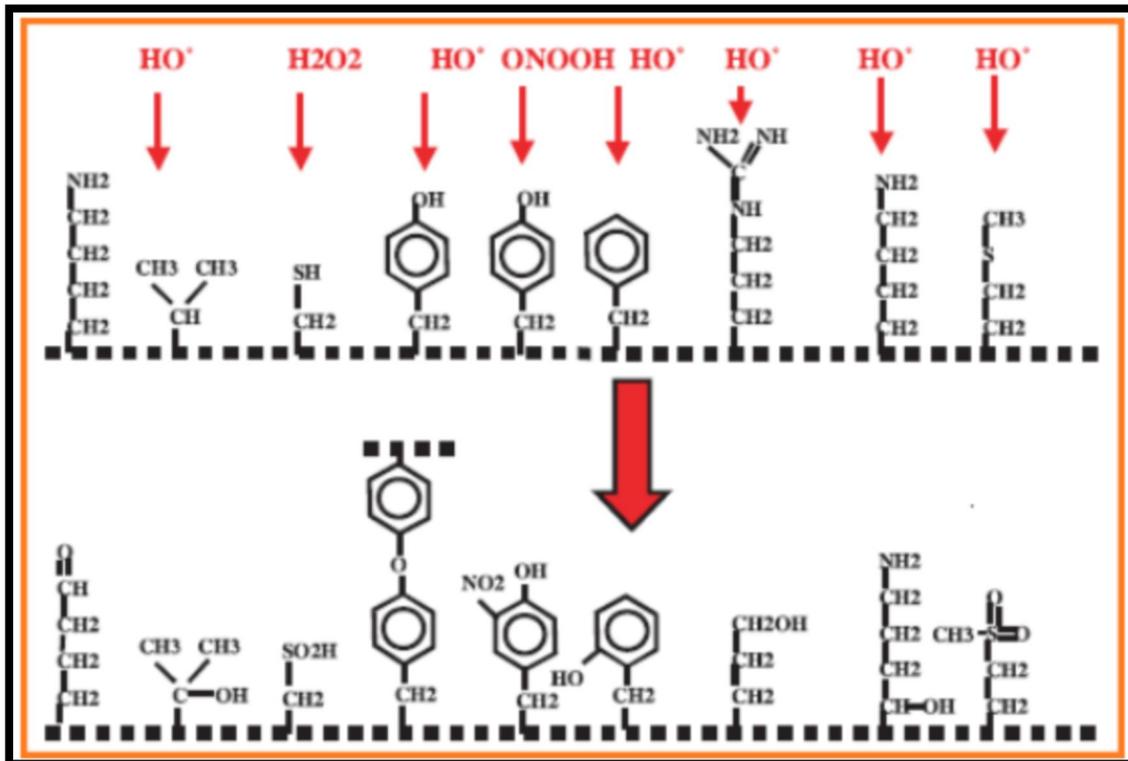


Figure 04 : Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des Protéines après attaque radicalaire (Favier A, 2003)

✓ L'oxydation des sucres (glycoxydation)

La glycoxydation est une réaction non enzymatique dépendante de la concentration en sucre, de l'importance du stress oxydatif et du temps (Justo P et al., 2005).

Les sucres sont attaqués par les ERO, avec abstraction d'hydrogène au niveau d'une des liaisons CH-OH. Le radical alkyles ($\cdot\text{C-OH}$) ainsi formé se combine immédiatement avec de l'oxygène pour former un carbonyle (C=O) et expulser un radical hydroperoxyde ($\cdot\text{OOH}$). L'opération se prolonge jusqu'à former un composé dicarboxylé (contenant deux C=O) (Mori TA et al., 2003 ; Spiteller G, 2006), dont les plus connus sont les glyoxal et les glycolaldéhydes, qui pourront se lier à des protéines par réaction de Maillard et altérer les propriétés chimiques de celles-ci par formation de « produits finaux de glycosylation » (PFG) (Wells-Knecht KJ et al., 1995). (Figure 05)

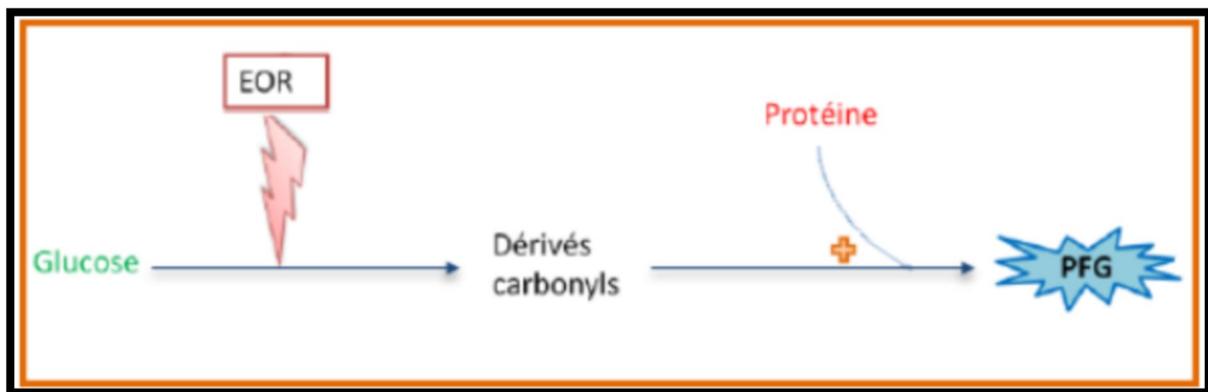


Figure 05 : Oxydation du glucose (Wells-Knecht KJ et al., 1995)

1.3. Systèmes de défense antioxydants

1.3.1. Systèmes antioxydants enzymatiques :

I .3.1.1. Superoxyde dismutases

Les SOD représentent une des premières lignes de défense antioxydante. Ce sont des métalloprotéines qui catalyse la dismutation mono-électronique du $O_2 \cdot^-$ en dioxygène et H_2O_2 (Finkel T, 2011)

I .3.1.2. Glutathion peroxydases

Les GPx sont des sélénoprotéines qui catalysent la réduction de l' H_2O_2 et des hydroperoxydes de lipides en H_2O et en alcools lipidiques respectivement en une réaction utilisant le glutathion (glutamyl-cystéinyl-glycine) réduit (GSH) comme co-substrat (Léophonte P et al., 2006).

I .3.1.3. Catalase

La catalase est une enzyme héminique à cofacteur fer, essentiellement présente dans les peroxysomes (Leopold JA et Loscalzo J ,2009 ; Lenaz G, 2012) et dans les hématies (Bonfont-Rousselot D et al.,2003). Elle catalyse la dismutation d' H_2O_2 (Leopold J et Loscalzo J, 2009)

1.3.2. Systèmes antioxydants non enzymatiques :

Parmi les systèmes antioxydants non enzymatiques, certains sont solubles dans l'eau ce qui leur permet d'agir dans la fraction soluble de la cellule ou dans le plasma, c'est le cas du glutathion, la vitamine C (Asard H, 2008 ; Buonocore G et al., 2010) et l'acide urique (Stone JM et Wilson MA ,2009). Les autres systèmes antioxydants, tels que les vitamines E, A et le β -carotène (Buonocore G et al., 2010), étant liposolubles agissent au sein des membranes. Les molécules amphipathiques peuvent agir dans les deux environnements (Buonocore G et al., 2010).

1.4.Le déséquilibre pro/antioxydant :

Chez le sujet âgé, le déséquilibre de la balance pro/antioxydant s'installe continuellement avec une baisse des défenses antioxydantes. Cette altération est renforcée par l'apparition des pathologies qu'elles soient aiguës ou chroniques (Roussel et Ferry, 2002). Ce déséquilibre entre l'augmentation des radicaux libres et la diminution des systèmes de défense va entraîner des dommages radicalaires, incluant la peroxydation lipidique qui affecte les membranes biologiques, une modification des acides gras et des modifications structurelles et fonctionnelles des protéines (Haleng et al., 2007). IL est également bien établie dans nombre de troubles: athérosclérose, asthme, sida, maladies du foie, polyarthrite rhumatoïde, diabète sucré, troubles hématologiques, grippe, myocarde infarctus, troubles pulmonaires, radiothérapie, troubles cutanés, maladies auto-immunes, cancer, ischémie reperfusion, lésions rénales, insuffisance cardiaque congestive, troubles

gastro-intestinaux, hypertension, lèpre, carences nutritionnelles, pancréatite ,vieillesse, maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, etc.(Mahut B, 2004 ; Beaudoux J-L et al.,2006).

- Les maladies neurodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer et la maladie de parkinson, sont associées à un stress oxydant cellulaire précoce, qui apparaît plusieurs années avant les symptômes de démence (Aluise et al., 2010; Keller et al., 2019; Pamplona et al., 2008). Il s'agit d'une concentration trop importante des espèces réactives de l'oxygène (ERO)(des espèces chimiques réactives dérivées de l'oxygène, comme l'anion radicalaire superoxyde O_2^- , le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 et le radical hydroxyle OH^\cdot) et de l'azote (ERA) (comprennent le monoxyde d'azote NO et ses dérivés, comme l'anion pe-roxynitrite $ONOO^-$) due à un déséquilibre entre la production d'ERO,A et leur élimination par les systèmes antioxydants cellulaires (Kim et al., 2015; Tramutola et al., 2014) .Dans les conditions physiologiques normales, les EROA, présentes en faibles concentrations, ont une fonction de signalisation cellulaire.

2. La maladie d'Alzheimer

2.1. Définition :

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative dans laquelle il existe une aggravation progressive des capacités cognitives et fonctionnelles en l'absence de traitement. Le principal facteur de risque est l'âge (**Querfurth HW et al., 2010**).

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des maladies neurodégénératives. Elle représente 60 à 70% des cas de démences au sein de la population mondiale. Cette pathologie est la troisième cause de mortalité en Europe après les maladies cardiovasculaires et le cancer (**Scheltens P et al., 2016**)

2.2. Les causes de la maladie d'Alzheimer

Le principal facteur de risque de la survenue de la maladie d'Alzheimer est ;

- L'âge : moins de 2% des cas surviennent avant l'âge de 65 ans, s'agissant principalement de formes familiales héréditaires (**Leuba G et Savioz A, 2000**).
- Des facteurs génétiques : sont également impliqués dans l'apparition de la maladie. Certaines mutations génétiques ont été mises en évidence. Par exemple, les gènes précurseurs de la protéine B-amyloïde et la forme E4 du gène de l'apolipoprotéine E sont des facteurs de risque reconnus dans la population (**Leuba G et Savioz A, 2000**).
- Le stress oxydatif : un processus augmenté dans le cerveau avec le vieillissement, pourrait également jouer un rôle dans le développement de la maladie d'Alzheimer (**Huang W-J et al., 2016**). Celui-ci résulte d'un excès de génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) ou d'un déséquilibre du système oxydant. Le cerveau est un organe qui demande beaucoup d'oxygène et il est très riche en cellules lipidiques sensibles à la peroxydation. La forte production de ces ERO peut conduire à l'augmentation de l'oxydation de plusieurs composants dans le cerveau et ainsi contribuer au vieillissement cognitif (**Crichton GE et al., 2013**).
- Finalement, des facteurs de risque environnementaux : ont également été mis en cause. Il s'agirait des traumatismes crâniens, de l'aluminium, de certains antécédents psychiatriques, d'un faible niveau d'éducation, de l'alcool, du tabac, de la ménopause et du déficit en œstrogènes pour les femmes (**Leuba G et Savioz A, 2000**).

2.3. Les lésions cérébrales qui diagnostiquent l'Alzheimer

Deux types de lésions cérébrales permettent de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer :

Les dégénérescences neurofibrillaires associées à la protéine Tau phosphorylée (**Constanza A, 2012**) et les plaques amyloïdes qui sont associées au peptide bêta-amyloïde (**Constanza A, 2012**)

La protéine tau est la protéine associée aux microtubules la plus abondante dans les neurones matures (**Iqbal et al., 2010**).

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, la protéine tau est jusqu'à huit fois plus concentrée que dans des neurones sains et présente des niveaux de phosphorylation anormalement élevés (**Khattoon et al., 1992**), avec des sites de phosphorylation spécifiques, différents de ceux qui sont observés dans le cerveau sain (**Šimić et al., 2016**). Cette hyperphosphorylation est associée à une diminution de l'affinité de tau pour les microtubules. La désagrégation des microtubules qui s'ensuit participe à la neurodégénérescence (**Iqbal et al., 2010 ; Bloom, 2014**).

Dans les cerveaux des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la protéine tau hyperphosphorylée change de conformation et s'agrège sous forme de fibres amyloïdes capables de recruter les protéines tau monomériques (**de Calignon et al., 2012; Metrick et al., 2020**) en leur transférant leur mépliection (**Gibbons et al., 2019**), mais aussi sous forme d'assemblages plus petits (**Iqbal et al., 2010**). Les fibres amyloïdes observées peuvent être des filaments droits d'environ 15 nm de diamètre, des faisceaux de filaments hélicoïdaux appariés, qui sont des doubles hélices dont le diamètre varie entre 8 et 20 nm, et des filaments mixtes (**Crowther, 1991**).

2.4. Mécanismes physiopathologiques

Lors de la maladie d'Alzheimer, la voie cholinergique du cerveau est rapidement atteinte, Le déficit engendré peut être de 90% dans les stades sévères de la maladie, Il conduit à la perte massive de neurotransmetteurs et affecte la conduction de l'influx nerveux dans le cerveau. Le déficit apparaît quand les transporteurs et les récepteurs de l'acétylcholine sont modifiés, compromettant alors la fonction de ce neurotransmetteur (**Barré L, 2007**).

Le glutamate est un neurotransmetteur jouant un rôle dans l'apprentissage et la mémoire. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, celui-ci peut être sécrété en excès et devenir pathologique, des troubles de la neurotransmission du glutamate induisent une activation chronique de ses récepteurs, ce qui conduit à la mort neuronale (**Danysz W et al., 2011**).

2.5. La relation entre le stress oxydant et l'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est associée à un stress oxydant cellulaire précoce (**Aluise et al., 2010; Keller et al., 2019**). Il s'agit d'une concentration trop importante des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (EROA), due à un déséquilibre entre la production d'EROA et leur élimination par les systèmes antioxydants cellulaires (**Tramutola et al., 2014 ; Kim et al., 2015**).

Le cerveau consomme 20% de l'oxygène total utilisé par l'organisme. Le catabolisme oxydatif est donc très élevé dans cet organe, qui est ainsi particulièrement susceptible de développer un stress oxydant en cas d'insuffisance des systèmes antioxydants cellulaires (**Dringen, 2000**). Quand elles

sont présentes en trop grande concentration, les ERO favorisent ainsi la peroxydation des lipides, très abondantes dans le cerveau. Il induit une altération des mitochondries limitant la synthèse d'ATP, à laquelle le cerveau est également très sensible du fait de ses besoins énergétiques élevés (**Kim et al., 2015**). De plus, l'oxydation de protéines peut altérer leur conformation, entraînant une perte de fonction, et favorisant potentiellement leur agrégation par l'exposition de résidus hydrophobes (**Castro et al., 2012; Swomley et Butterfield, 2015; Tanase et al., 2016**). Les protéines du système ubiquitine/protéasome peuvent également être atteintes, altérant la dégradation des protéines et favorisant leur agrégation (**Korovila et al., 2017; Pajares et al., 2015**). Réciproquement, des études suggèrent que l'agrégation de protéines favorise le stress oxydant (**Hipp et al., 2014**).

Le stress oxydant pourrait être l'un des initiateurs de la cascade amyloïde dans la maladie d'Alzheimer (**Behl, 1997; Markesbery, 1997**). En effet, il altère les protéases dégradant A β et participe donc à son accumulation (**de Dios et al., 2019**). Il favorise également l'hyperphosphorylation et l'accumulation de tau (**Lloret et al., 2015**), et pourrait être impliqué dans la réintégration du cycle cellulaire par les neurones, qui participe à leur mort (**Bonda et al., 2010**).

Réciproquement, l'accumulation d'A β favorise le stress oxydant par plusieurs mécanismes :

- La perméabilisation des membranes par certaines espèces oligomériques conduit à un déséquilibre de l'homéostasie ionique (**Lal et al., 2007**).
- Les agrégats d'A β peuvent relarguer localement des espèces métalliques (**Khan et al., 2006**).
- Certains assemblages perturbent la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui se manifeste en particulier par une diminution de l'activité de la cytochrome C oxydase (complexe IV) qui conduit à une augmentation de la production d'ERO (**Lim et al., 2010**).

Un cercle vicieux se met ainsi en place entre accumulation de peptide A β et stress oxydant, qui aboutit à la mort cellulaire (**Frontiñán-Rubio et al., 2018; Hilt et al., 2018 ; Caruso et al., 2019**).

3. La maladie de Parkinson

3.1. Définition

La maladie de Parkinson (MP), une maladie neurodégénérative découverte par le médecin anglais Sir James Parkinson en 1817, correspond à une pathologie progressive qui affecte le système nerveux, entraînant la mort des cellules nerveuses. Toutes ces maladies neurodégénératives se caractérisent par la perte progressive de neurones dans des régions plus ou moins localisées du système nerveux, entraînant des complications cognitives, motrices ou perceptives. À terme, elles peuvent conduire au décès des patients. Elles partagent plusieurs caractéristiques communes. Il s'agit de protéinopathies, à savoir des pathologies associées à des protéines mutées, surexprimées ou anormalement repliées. Le stress oxydant étant identifié comme facteur principal de la formation et l'accumulation de ces agrégats toxiques à l'intérieur des neurones, comme les corps de Lewy (une inclusion basophile intraneuronale retrouvée dans les régions affectées par le processus dégénératif) qui correspondent à des enchevêtrements neurofibrillaires et des inclusions cytoplasmiques ubiquitine-positives, ou à l'extérieur des neurones comme les plaques amyloïdes. Ces agrégats forment les principales caractéristiques neuropathologiques de ces maladies (**Cummings, 2003**). Les protéines nocives impliquées contribuent au développement d'une série de perturbations dans les régions vulnérables du cerveau comme l'augmentation du stress oxydant, des désordres immunologiques et des déficits de transmission synaptique, qui conduira éventuellement à la mort neuronale (**Uversky et al, 2009**). Les deux principaux facteurs de risque sont l'âge et le stress oxydant, et il est admis qu'avec le vieillissement des populations, le nombre d'individus susceptibles de développer une maladie neurodégénérative augmentera exponentiellement dans les prochaines années (**Cummings, 2003; Niccoli et Partridge, 2012**).

La majorité des personnes atteintes sont âgées de 50 à 80 ans (**Beudet et al., 2010**) et l'âge moyen d'apparition des premiers symptômes de la maladie varie généralement entre 55,3 et 62,8 ans avec légèrement plus d'hommes que de femmes (**Elbaz et al., 2002**).

3.2. Physiopathologie de la maladie de Parkinson

L'exception est constituée de quelques formes familiales autosomales dominantes caractérisées par des mutations ponctuelles du gène codant pour l'alpha-synucléine (**Polymeropoulos et al., 1997**) et des formes autosomales récessives, à début précoce, liées à une mutation du gène de la parkine (**Kitada et al., 1998**). Plusieurs études ont montré que les neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée sont plus vulnérables à la neurodégénérescence cause des propriétés intrinsèques de ces neurones qui seraient dans un état basal de stress oxydant (**Richardson et al., 2005**) lié à une

La maladie de Parkinson

production élevée de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) au cours du métabolisme de la dopamine, soit par auto-oxydation soit par une réaction enzymatique catalysée par la monoamine oxydase B (MAO-B) (Foley et Riederer, 2000). De plus, ces neurones présentent une faible concentration d'antioxydants comme le glutathion et une expression basse de plusieurs enzymes antioxydantes, avec pour conséquence directe une sensibilité importante à l'augmentation des DRO (Bharath et al., 2002). Enfin, l'accumulation de fer observée dans les cerveaux de personnes atteintes de la maladie indique que les neurones qui dégèrent renferment une concentration très importante de fer par rapport à la normale. Cette accumulation de fer favorise des réactions d'oxydation anormales des composants cellulaires (Salazar et al., 2008) (Figure 06).

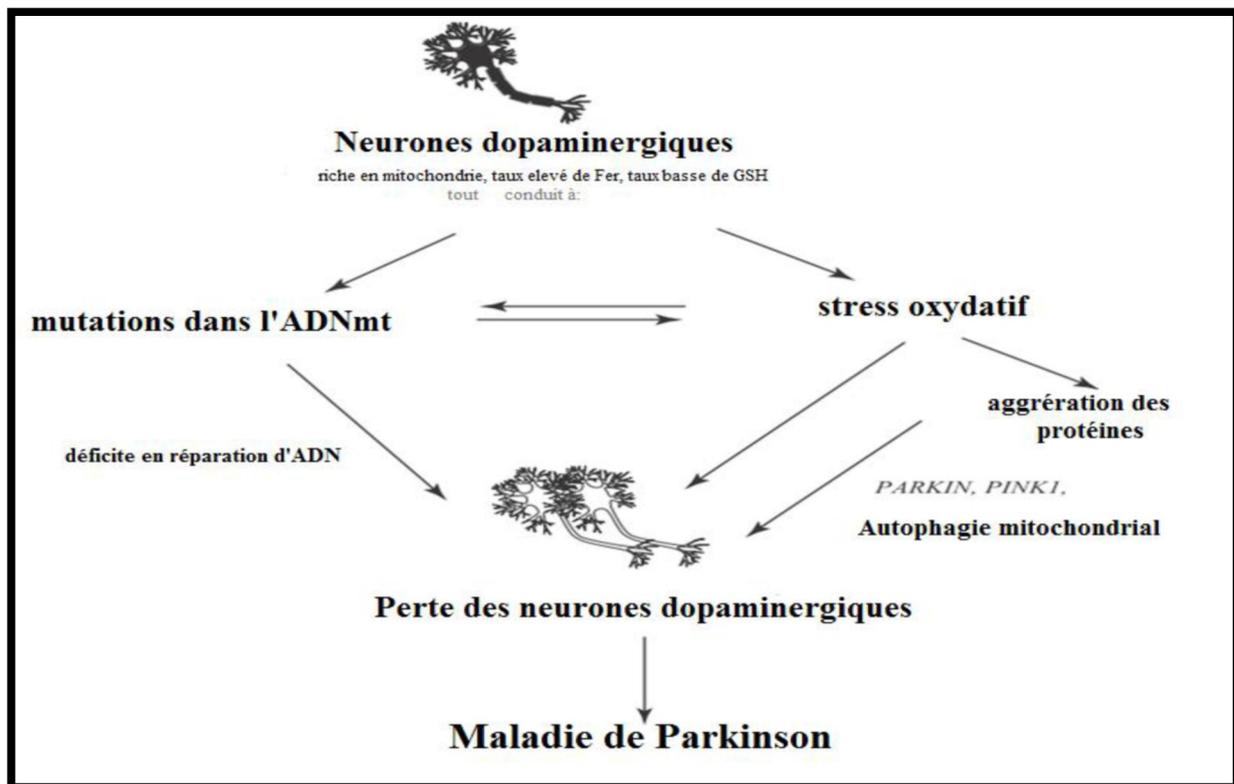


Figure 06 : Dysfonctionnement mitochondrial et stress oxydatif provoque la mort neuronal (Sarah Ciccone *et al.*, 2013).

3.3. Les symptômes cliniques de MP

3.3.1. Les troubles moteurs de MP

Les troubles moteurs associés à la MP et qualifiés de symptômes cardinaux, regroupent les quatre manifestations les plus courantes et les plus handicapantes décrites chez les patients parkinsoniens :

- L'akinésie et la bradykinésie sont des troubles du mouvement qui devient lent et difficile à initier. Un délai significatif est observé entre la volonté de réaliser le mouvement et sa exécution.

- La rigidité qui ressemble à une hypertonie musculaire. Cette rigidité est constante et généralisée.

Le contrôle volontaire central du tonus musculaire est anormal et nécessite un effort supplémentaire pour surmonter les contraintes physiques dues à un muscle mal préparé à recevoir la commande centrale. La rigidité concerne la quasi-totalité des muscles, les mouvements de flexion prédominent sur ceux de l'extension (**Delwaide et al., 1986**).

- Le tremblement de repos est le symptôme le plus manifeste et le plus caractéristique de la maladie, présent chez 80% des patients. Ce symptôme apparaît généralement de manière unilatérale notamment au niveau des extrémités des membres supérieurs avec un pic de fréquence de 4-6 hertz.

- L'instabilité posturale est un symptôme tardif au cours de l'évolution de la MP. Cette instabilité est due à des troubles de l'équilibre pouvant entraîner des chutes et constitue par conséquent un handicap pour les patients (**Bloem, 1992**).

3.3.2. Les troubles non moteurs de MP

Les troubles non-moteurs incluent des perturbations olfactives chez 80% des cas, tensionnelles avec une hypertension orthostatique, et gastrointestinales et vésico-sphinctériennes chez plus de 70% des cas, mais également un déficit cognitif apparenté au syndrome dysexécutif sous-cortical frontal ou des troubles de la pensée et de la mémoire. Des troubles de l'humeur et des difficultés visuelles ont aussi été rapportés (**Hawkes, 2008**).

3.4. La relation entre le stress oxydant et MP

Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution. La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydants et augmente la production des radicaux (**Sohal et al., 2002**).

Analyse d'articles

Article 01 : L'arbutine réduit le déficit cognitif et le stress oxydatif dans un modèle de la maladie d'Alzheimer.

Zohreh Dastan, Mahdi Pouramir, Maryam Ghasemi-Kasman, Zahra Ghasemzadeh, Masoumeh Dadgar, Mohammad Gol, Manouchehr Ashrafpour, Mohsen Pourghasem, Ali Akbar Moghadamnia & Soraya Khafri (2019). International Journal of Neuroscience. 10 (8) : 20-54.

1. L'objectif de l'étude :

La présente étude a été conçue pour évaluer l'effet d'un prétraitement à l'arbutine sur les déficits de mémoire induits par la streptozotocine (STZ) et les niveaux des marqueurs de stress oxydatif dans les échantillons de sérum et d'hippocampe.

2. Matériels et méthodes

Vingt-huit rats Wistar adultes mâles (24-32 semaines, 200-250 g) ont été logés dans des cages en polyacrylique dans des conditions de laboratoire standard avec un cycle lumière/obscurité de 12 heures à $22 \pm 2^\circ\text{C}$ et ont eu un accès libre à la nourriture et à l'eau.

Médicaments et produits chimiques : STZ, l'arbutine, la 2,4-Dinitrophénylhydrazine (DNPH), l'acétate d'éthyle et l'albumine de sérum bovin (BSA)

Groupes expérimentaux : Les rats ont été répartis au hasard en 4 groupes expérimentaux (n=7 dans chaque groupe)

Groupe 1 : groupe témoin : les animaux ont reçu une solution saline (0.5 ml, ip) pendant 21 jours.

Groupe 2 : groupe sham-operated : les animaux ont reçu une solution saline (0.5ml, ip) pendant 21 jours et des injections i.c.v bilatérales de solution saline (10 μl /site/rat) comme solvant STZ.

Groupe 3 : groupe STZ qui a reçu une solution saline (0.5ml, ip, pendant 21 jours), ensuite la STZ a été injectées.

Groupe 4 : groupe arbutine prétraités (50mg/kg/jour, i.p, pendant 21 jours) + injections i.c.v. de STZ.

Le test a commencé le 14^{ème} jours après la première injection du STZ, Afin d'entrés Les animaux au motern werke mannheim (MWM), l'expérience a été menée pendant 5 jours consécutifs et les rats ont été entraînés quatre fois par jours (Ashrafpour M et al., 2015), Le 5^{ème} jour, les rats ont été soumis à l'essai d'exploration dans lequel la plate forme a été retirée après l'essai d'acquisition.

-Préparation des tissus et mesure de marqueurs du stress oxydatif dans l'hippocampe et le sérum

-Activité antioxydante totale : A été déterminé par le test FRAP (pouvoir antioxydant réducteur ferrique), Selon cette méthode, le complexe bleu ferreux-tripyridyltriazine [Fe (II)-TPTZ] est formé par la réduction du colorant ferrique- tripyridyltriazine [Fe (III)-TPTZ] en présence d'un antioxydant (Benzie IF et Strain J, 1996)

-Test de peroxydation des lipides : Est un dosage quantitatif qui permet de déterminer adduits MDA-TBA (malondialdéhyde-acide thiobarbiturique) formés par la réaction du MDA et du TBA à haute température (Ohkawa H et al., 1979).

-Dosage de concentration en nitrites : Un test colorimétrique sur la base de ses métabolites (nitrite/nitrate) et de la réaction de Griess a été utilisé (Kit de test Zell Bio.GmbH) (Hevel JM et Marletta MA, 1994).

-Dosage de la teneur en carbonyle des protéines : La teneur en carbonyle des homogénats et des échantillons de sérum a été évaluée par la méthode de Levine (Levine R, 1990).

-Dosage des protéines totales : La concentration en protéines totales des échantillons d'hippocampe et de sérum a été déterminée par la méthode Bradford en utilisant l'albumine de sérum bovin comme standard (Lima CF et al., 2005).

3. Résultats et discussion

Les résultats de cette étude ont montré que l'administration de STZ entraîne des troubles de la mémoire et augmente les niveaux de stress oxydatif dans l'hippocampe, L'évaluation des animaux pendant la session d'entraînement et les essais de sonde a montré une augmentation de la latence de fuite , de la distance dosage et du temps passé dans le quadrant cibles des animaux traités par STZ. L'activité anti-crise et les effets protecteurs de l'arbutine sur l'apprentissage spatial et la mémoire sont en partie médiés par l'amélioration de la gliose, de l'inflammation et de la perte neuronale. Dans cette étude, une réduction significative du pouvoir antioxydant totale du groupe atteint de la MA a été constatée et a été évitée par l'arbutine, ce qui suggère que l'arbutine joue un rôle essentiel en tant qu'antioxydant en piégeant les RL. Les résultats ont démontré l'effet positif de l'arbutine dans le maintien des états fonctionnels normaux du cerveau et la protection des neurones contre les dommages oxydatifs et indiquent également que le prétraitement avec l'arbutine réduit le niveau de nitrite à la fois dans le sérum et dans l'hippocampe.

Les changements observés dans les marqueurs de stress oxydatif induits par la STZ sont en accord avec les résultats d'études précédentes suggérant que les troubles de la mémoire induits par la STZ sont associés au stress oxydatif.

Article 2 : Effet protecteur du raisin sec (groseille) contre les troubles de la mémoire spatiale et le stress oxydatif dans un modèle de maladie d'Alzheimer.

Mohammad Gol, Davoud Ghorbanian, Nabiollah Soltanpour, Jamshid Faraji & Mohsen Pourghasem (2017). Journal of Nutritional Neuroscience. 10(8) : 549-559

1. Objectif de l'étude :

Cette étude a pour but d'examiner l'effet neuroprotecteur du raisin sec sur le rat Alzheimer induit par l' $AlCl_3$ en évaluant les tests comportementaux et biochimiques ainsi que l'histopathologie.

2. Matériels et Méthodes :

Animaux : Vingt-quatre rats wistar mâles adultes pesant entre 200 et 250 g. Ils ont été hébergés à une température constante (23°C) et à une humidité relative de 60 %, sous un cycle lumière/obscurité fixe de 12 heures.

Méthodes : Les rats ont reçu des injections intra péritonéale de chlorure d'aluminium pendant 60 jours (100 mg/kg de poids corporel). Pendant ces 60 jours, les rats Alzheimer et les rats témoins ont reçu 6 g de raisin sec par rat. À la fin du traitement, du sang a été prélevé pour une évaluation biochimique. Une tâche de Morris a été utilisée dans l'eau et un test d'évitement passif pour évaluer la mémoire spatiale.

Plan expérimental : Des rats wistar mâles adultes ont été répartis en quatre groupes.

Groupe 1 : Les rats ont reçu $AlCl_3$ (100mg/kg) et ont été traités avec du raisin sec (6g/jour)

Groupe 2 : Les rats ont reçu de l' $AlCl_3$ (100mg /kg).

Groupe 3 : Les rats ont été traités avec du raisin sec seul (6g/jour)

Groupe 4 : contrôle.

- **Évaluation biochimique :**

- Test du pouvoir réducteur/antioxydant ferrique (FRAP) par le plasma du sang.
- Détermination la peroxydation lipidique (LPO) dans le plasma sanguin par les substances réactives de l'acide thiobarbiturique.

- **Études comportementales :**

- **Tâche de l'eau de Morris (MWT) :** pour évaluer la performance spatiale
- **Le test d'évitement passif :** est généralement considéré comme une mesure de la mémoire à long terme

-Examen histopathologique : Les rats ont reçu une injection IP unique d'un mélange de kétamine (100 mg/kg) et de xylazine (10 mg/kg). Anesthésiés, les rats ont ensuite été perfusés à partir du cardia avec une solution saline (NaCl 0,9%) suivie de paraformaldéhyde à 4% dans du phosphate 0,1M.

3. Résultats et discussion :

Les résultats de cette étude ont montré que l'exposition à l'aluminium diminuait significativement la mémoire dans le MWT et le test d'évitement passif, mais dans le groupe raisin + AlCl₃, elle augmentait significativement la mémoire spatiale dans les deux tests. De plus, l'exposition à l'aluminium a augmenté de manière significative le malondialdéhyde (MDA) et a diminué la capacité de réduction ferrique du plasma (pouvoir de réduction ferrique/antioxydant (FRAP)), tandis que le traitement avec le raisin sec a diminué de manière significative le MDA et a augmenté le FRAP dans le plasma. Les résultats montrent que le raisin sec a un effet neuroprotecteur et améliore la mémoire spatiale dans les modèles animaux de la MA.

Dans le traitement de raisin sec + AlCl₃, le cholestérol total et le cholestérol LDL ont diminués respectivement de 14 % et 9% par rapport à ceux du groupe traité avec Al. De plus, dans le groupe raisin sec, le taux de LDL a diminué de façon significative par rapport au groupe témoin. Les études histopathologiques ont montrés que l'aluminium peut traverser la barrière hémato-encéphalique, s'accumuler dans le cerveau et l'hippocampe et produire les effets neurodégénératifs.

Article 3 : Le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial sont les événements sous-jacents de la neurodégénérescence dopaminergique dans le modèle de rat homocystéine (Hcy) de la maladie de Parkinson.

Nivedita Bhattacharjee and Anupom Borah (2016). International Journal of Neurochemistry. 10 (6) : 2-10.

1. Objectif de l'étude :

La présente étude a mis en avant l'implication du stress oxydatif comme l'un des mécanismes de la neurotoxicité dopaminergique induite par l'Hcy chez le rat.

2. Matériels et Méthodes :

Animaux : Les rats mâles Sprague-Dawley (275-300g), utilisés dans la présente étude, ont été maintenus dans des conditions standard et les protocoles expérimentaux étaient conformes aux directives nationale setintuitives.

-Détection in vivo du radical hydroxyle (-OH) : A été évaluée en les piégeant dans du salicylate de sodium (SA) et en mesurant les adduits ,l'acide2,3-et2,5-dihydroxybenzoïque (DHBA) en utilisant la procédure de détection électrochimique par HPLC

-Estimation du taux de glutathion réduit : Les rats auxquels on a injecté de l'Hcy ont été sacrifiés le 5^{ème} jour à partir de sections congelées de 1 mm, l'analyse du GSH a été traité en utilisant une procédure de détection HPLC-électrochimique (**Melnyket al., 1999**).

-Détermination de l'activité SOD : Les rats perfusés avec Hcy ont été sacrifiés le 5^{ème} jour suivant la chirurgie et l'activité SOD a été analysée dans les fractions cytosoliques de SN et NCP, qui représentent Cu/Zn-SOD, selon la méthode décrite précédemment (**Bhattacharjee et al., 2016**).

-Détermination de l'activité de lacatalase : L'activité catalase a été dosée sur la base de la méthode décrite précédemment (**Bhattacharjee et al., 2016**). Les rats perfusés à l'Hcy ont été sacrifiés le 5th jour suivant la chirurgie et l'activité catalase a été analysée dans les fractions cytosoliques du SN et du NCP.

3. Résultats et Discussion :

La présente étude a révélé que l'Hcy provoquait un stress oxydatif dans la voie nigrostriatale. Le stress oxydatif induit par l'Hcy a été causé par une génération élevée de -OH, des niveaux réduits de GSH et une activité élevée et la catalase. Dans la présente étude, il a été constaté que l'injection intranigrale d'Hcy inhibe l'activité du complexe I mitochondrial nigrostriatal, et augmente la production d'espèces réactives de l'oxygène telles que -OH, ce qui est comparable aux repères physiopathologiques bien établis de la MP. Une autre observation importante de la présente étude est la diminution du GSH dans le SN. Une diminution du niveau de GSH a été rapportée dans des

modèles expérimentaux de la MP Sur la base des observations de la présente étude, on peut affirmer que les l'épuisement du GSH et la régulation à la hausse de l'activité des enzymes antioxydantes sont une indication du stress oxydatif.

La découverte que l'Hcy inhibe l'activité du complexe I mitochondrial, génère du $\cdot\text{OH}$ et provoque un stress oxydatif dans la voie nigrostriatale est d'une grande importance et signification car le stress oxydatif est l'un des principaux mécanismes de la neurodégénérescence dans différents modèles animaux de la MP.

Article 04: La mélatonine protège contre les déficits comportementaux, la perte de dopamine et le stress oxydatif dans le modèle homocystéine (Hcy) de la maladie de Parkinson.

RajibPaul, Banashree Chetia Phukan, Arokiasamy JustinThenmozhi, Thamilarasan Manivasaga, PallabBhattacharya ,AnupomBorah (2017). 10(6) :11-16

1. Objectif : Dans cette étude, le potentiel antioxydant et neuroprotecteur de la mélatonine ont été validés sur le modèle de rat hémiparkinsonien induit par une injection intranigrale uni latérale de Hcy.

2. Matériaux et Méthodes :

Animaux : Les rats mâles adultes de souche Sprague-Dawley (225±25g) utilisés dans la présente étude ont reçu de la nourriture et de l'eau purifiée et ont été maintenus dans des conditions de laboratoire standard.

Méthodes principales :

La mélatonine (10, 20 et 30 mg/kg, i.p.) a été administrée à des rats auxquels on a injecté de l'Hcy dans le SN droit (1,0 µmol dans 2 µl de solution saline) pour étudier sa puissance dans l'atténuation des anomalies comportementales, de la déplétion de la dopamine et du stress oxydatif provoqués par l'Hcy.

-Estimation du radical hydroxyle : Pour étudier l'effet de la mélatonine sur la génération de -OH induite par Hcy dans le SN, les animaux ont reçu une injection d'acide salicylique le 5th jour post-chirurgie après 2 heures de traitement à la mélatonine.

-Estimation du glutathion réduit : Le SN controlatéral et ipsilatéral a été micro-poinçonné à partir de sections congelées de 1 mm et traité pour les analyses de GSH en utilisant une procédure HPLC-ECD le 5th jour suivant la perfusion uni latérale d'Hcy (*Paul R et al., 2017*).

-Détermination de l'activité SOD : La méthode d'autoxydation du pyrogallol de Marklund et Marklund a été utilisée pour évaluer l'activité de la SOD avec des modifications mineures (*Bhattacharjee N et Borah, 2016*).

-Détermination de l'activité de la catalase : L'activité catalase a été analysée dans les fractions cytosoliques du SN controlatéral et ipsilatéral (*Bhattacharjee N et Borah, 2016*)

3. Résultats et Discussion

Le traitement à la mélatonine a protégé contre la perte de dopamine nigrale et a compensé la perte de dopamine striatale, ce qui a permis d'améliorer le biais comportemental rotationnel chez les animaux dénervés par l'Hcy. L'administration de mélatonine a protégé les neurones du SN des

effets toxiques du stress oxydatif induit par le Hcy. L'amélioration du stress oxydatif par la mélatonine dans le SN infusé par l'Hcy a été achetée par le piégeage dose-dépendant des radicaux hydroxyles, la restauration du niveau de glutathion et l'augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes.

Les observations mettent en lumière les potentiels neuroprotecteurs significatifs de la mélatonine dans le modèle Hcy de la MP qui est attribué à l'atténuation du stress oxydatif dans le SN.

Conclusion

Le stress oxydatif, c'est donc une présence massive de radicaux libres, et une présence peu marquée d'antioxydants, autorisant les RL à agresser notre organisme, endommager l'ADN et les protéines de notre corps, et à nous exposer à des maladies.

Il aggraverait même des maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer dans laquelle il accélère l'apparition des plaques amyloïdes et aggrave des troubles cognitifs, et comme la maladie de Parkinson aussi, il provoque la mort des neurones dopaminergiques de la substance noire.

l'arbutine atténue les troubles de l'apprentissage spatial et de la mémoire dans le modèle animal de la MA, il semble que l'effet protecteur de l'arbutine sur les performances de la mémoire soit en partie médié par son activité inhibitrice sur le stress oxydatif.

Le raisin sec est une bonne source de bore, un oligoélément nécessaire aux fonctions cérébrales a un effet protecteur sur les changements neurocomportementaux et histologiques chez les rats atteints de la MA. Ainsi qu'un effet neuroprotecteur en diminuant les taux d'oxydants chez les rats et améliorant leur mémoire spatiale.

La mélatonine dans le modèle Hey de la maladie parkinson prévient la perte neuronale de dopamine et améliore ainsi le stress oxydatif en augmentant la défense antioxydant.

Pour prévenir la dégénérescence du cerveau il convient que la personne âgée pratique une activité physique régulière pour augmenter l'apport de sang et l'oxygène dans le cerveau.

- une alimentation équilibrée basée sur un régime méditerranéen. Ce régime comprend une consommation riche en poissons, noix, huile d'olive, fruits et légumes.
- Exposition modérée aux rayons de soleil (vitamine D).

A

- **Abbas N., Lücking C. B., Ricard S., Dürr A., Bonifati V., De Michele G., Bouley S., Vaughan J. R., Gasser, T., Marconi R., Broussolle E., Brefel-Courbon C., Harhangi B. S., Oostra B. A., Fabrizio E., Böhme G. A., Pradier L., Wood N. W., Filla A., Meco G., Deneffe P., Agid Y. & Brice, A., (1999)** A wide variety of mutations in the parkin gene are responsible for autosomal recessive parkinsonism in Europe. French Parkinson's Disease Genetics Study Group and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease, *Hum. Mot. Genet.*, 8, 567-574,
- **Abedi PM, Delaville C, De Deurwaerdère P, Benjelloun W, Benazzouz A. (2013)** Intrapallidal administration of 6-hydroxydopamine mimics in large part the electrophysiological and behavioral consequences of major dopamine depletion in the rat. *Neuroscience* 236: 289–97,.
- **Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. (2001)** Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem. J* ;357:593-615.
- **Aluise, C.D., Robinson, R.A.S., Beckett, T.L., Murphy, M.P., Cai, J., Pierce, W.M., Markesbery, W.R., and Butterfield, D.A. (2010).** Preclinical Alzheimer disease: Brain oxidative stress, A β peptide and proteomics. *Neurobiology of Disease*39, 221–228.
- **Aluise, C.D., Robinson, R.A.S., Beckett, T.L., Murphy, M.P., Cai, J., Pierce, W.M., Markesbery, W.R., and Butterfield, D.A. (2010).** Preclinical Alzheimer disease: Brain oxidative stress, A β peptide and proteomics. *Neurobiology of Disease* 39, 221–228.
- **Ariga H, Takahashi-Niki K, Kato I, Maita H, Niki T, Iguchi-Ariga S.M. (2013)** Neuroprotective function on DJ-1 in Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2013: 68392,
- **Asard H. (2008)** Ascorbate. In *Redox Biochem.* Wiley Interscience. New Jersey;:22–26.
- **Ashrafpour M, Parsaei S, Sepehri H. (2015)** Quercetin improved spatial memory dysfunctions in rat model of intracerebroventricular streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's disease. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology.*;5(5):411-415

B

- **Bae YS, Oh H, Rhee SG, Yoo YD. (2011).** Regulation of reactive oxygen species generation in cell signaling. *Mol Cells*, 32:491–509.

Références bibliographiques

- **Bahdoudi S, G. I.-K. (2018).** Neuroprotective effects of the gliopeptide ODN in an in vivo model of Parkinson's disease. *Cell Mol Life Sci.* , 75(11):2075-2091.
- **Barberger-Gateau P, Delcourt C, Berr C. (2006)** Peroxydation lipidique et vieillissement cérébral : l'apport des études épidémiologiques. *OCL.*;13(1):54-58. doi:<https://doi.org/10.1051/ocl.2006.0054>
- **Barré L, Gourand F, Levacher V, Marsais F. (2007)** Maladie d'Alzheimer : inhibiteur de l'acétylcholinestérase, nouveau concept de médicament, apport de l'imagerie TEP. *Médecine Nucléaire.* 2007;31(9):490-492. doi:10.1016/j.mednuc..07.004
- **Bauer WT, Przedborski S. (2003)** Parkinson's Disease : mechanisms and models. *Neuron* 39:889-909
- **Beudet AL. (2010)** Ethical issues raised by common copy number variants and single nucleotide polymorphisms of certain and uncertain significance in general medical practice. *Genome Med* 2: 42,
- **Beaudeau J-L, Peynet J, Bonnefont-Rousselot D, Therond P, Delattre J, Legrand A. (2006)** Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. *Ann Pharm Françaises*, 64:373–381
- **Behl, C. (1997).** Amyloid β -protein toxicity and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Cell Tissue Res* 290, 471–480.
- **Benzie IF, Strain J. (1996)** the ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Analytical biochemistry.*;239(1):70-76.
- **Bérard E. (1997)** Métabolisme et régulation du monoxyde d'azote: un médiateur de contrôle difficile. *Arch Pédiatrie*, 4:1004–1011.
- **Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. (2000)** Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 3: 1301– 06.
- **Bhattacharjee, N., Paul, R., Giri, A., Borah, A., (2016).** L'exposition chronique à l'homocystéine chez la souris contribue à la perte de dopamine en augmentant le stress oxydatif dans le striatum et produit des phénotypes comportementaux de la maladie de Parkinson, *Biochem.Biophys.Rep.*6, 47- 53.
- **Biomarkers Definitions Working Group (2001)** Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69(3): 89-95

Références bibliographiques

- **Bloem BR. (1992)** Postural instability in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 94 Suppl: S41–5,.
- **Bloom, G.S. (2014).** Amyloid- β and Tau: The Trigger and Bullet in Alzheimer Disease Pathogenesis. *JAMA Neurol* 71, 505–508.
- **Blum D, Torch S, Lambeng N, Nissou M, Benabid AL, Sadoul R, Verna JM. (2001)** Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* ;65(2):135-172.
- **Blum K, Chen AL, Oscar-Berman M, Chen TJ, Lubar J, White N, Lubar J, Bowirrat A, Braverman E, Schoolfield J, Waite RL, Downs BW, Madigan M, Comings DE, Davis C, Kerner MM, Knopf J, Palomo T, Giordano JJ, Morse SA, Fornari F, Barh D, Femino J, Bailey JA. (2011)** Generational association studies of dopaminergic genes in reward deficiency syndrome (RDS) subjects: selecting appropriate phenotypes for reward dependence behaviors. *Int J Environ Res Public Health* 8: 4425–59,.
- **Bonda, D.J., Bajić, V.P., Spremo-Potparevic, B., Casadesus, G., Zhu, X., Smith, M.A., and Lee, H.G. (2010).** Review: Cell cycle aberrations and neurodegeneration. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 36, 157–163.
- **Bonifati V, Rizzu P, Van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, , Dekker MC, Squitieri F, Ibanez P, Joosse M, van Dongen JW, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, Meco G, van Duijn CM, Oostra BA, Heutink P. (2003)** Mutations in the DJ-1 Gene Associated with Autosomal Recessive Early-Onset Parkinsonism. *Science* 299: 256–9,.
- **Bonnefont-Rousselot D, Peynet J, Beaudoux J-L, Thérond P, Legrand A, Delattre J. (2002)** Stress oxydant, fonctions vasculaires et athérosclérose. *Nutr Clin Métabolisme*, 16:260–267.
- **Bonnefont-Rousselot D, Thérond P, Delattre J. (2003)** Radicaux libres et anti-oxydants. In *Biochimie Pathol Asp Moléculaires Cell*;:59–81..
- **Borah, A., Mohanakumar, K.P., (2007).** Le traitement à long terme à la L-DOPA provoque une augmentation indiscriminée des niveaux de dopamine au détriment de la synthèse de la derats. *Cell. Mol. Neurobiol.* 27, 985-996.
- **Burré J, Sharma M, Tsetsenis T, Buchman V, Etherton MR, Südhof TC. (2010)** "Alpha-synuclein promotes SNARE-complex assembly in vivo and in vitro". *Science*.; 329 (5999) : 1663-1667.

C

- **Cadet J, Bellon S, Berger M, et al. (2002)** Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. *Biol Chem.*; 383: 933-43.
- **Cadet J, Bellon S, Berger M, et al. (2002)** Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. *Biol Chem.*; 383: 933-43.
- **Cahill D, Connor B, Carney J P. (2006)** Mechanisms of eukaryotic DNA double strand break repair. *Front. Biosci.*; 11:1958 -1976.
- **Caldecott K W. (2008)** Single-strand break repair and genetic disease. *Nat. Rev. Genet.*, 9.
- **Caruso, G., Spampinato, S.F., Cardaci, V., Caraci, F., Sortino, M.A., and Merlo, S. (2019).** β -amyloid and oxidative stress: perspectives in drug development. *Curr. Pharm. Des.*
- **Castro A, Valdeoriola F, Linazasoro G, Rodriguez-Oroz MC, Stochi F, Marin C, Rodriguez M, Vaamonde J, Jenner P, Alvarez L, Pavon N, Macias R, Luquin MR, Hernandez B, Grandas F, Gimenez-Roldan S, Tolosa E, Obeso JA (2005)** Optimization of use of levodopa in Parkinson's disease: role of levodopa-carbidopa-entacapone combination. *Neurologia* 20:180-188.
- **Castro, J.P., Ott, C., Jung, T., Grune, T., and Almeida, H. (2012).** Carbonylation of the cytoskeletal protein actin leads to aggregate formation. *Free Radical Biology and Medicine* 53, 916–925.
- **Chartrain NA, Geller DA, Koty PP et al. (1994)** Molecular cloning, structure, and chromosomal localization of the human inducible nitric oxide synthase gene. *J. Biol. Chem.*; 269:6765-72
- **Chen B P, Li M, Asaithamby A. (2012)** New insights into the roles of ATM and DNA-PKcs in the cellular response to oxidative stress. *Cancer Lett.*; 327: 103 -110.
- **Chen, G., Xu, T., Yan, Y., Zhou, Y., Jiang, Y., Melcher, K., and Xu, H.E. (2017).** Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *ActaPharmacologicaSinica* 38, 1205–1235.
- **Choudhury A, Kumar S, Giri A, Sandhir R, Borah A. . (2017)** Cholesterol contributes to dopamine-neuronal loss in MPTP mouse model of Parkinson's disease: Involvement of mitochondrial dysfunctions and oxidative stress. *PLoS One*; 12(2): e0171285.

Références bibliographiques

- **CNAMTS.** Cartographie des pathologies et des dépenses. (2015). Available from: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/index.php>. Accessed 10 July 2016.
- **Cole MP, Chaiswing L, Oberley TD, Kiningham KK, St. Clair DK. (2002)** Superoxide, superoxide dismutases, and cardiovascular dysfunction. In *Adv Cell Aging Gerontol.* Volume 11. Elsevier;:233–281.
- **Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. (2003)** Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.*; 17: 1195-214.
- **Cookson M R. (2009)** Alpha-Synuclein and neuronal cell death. *Mol Neurodegener.* ; 4; 4:9.
- **Crichton GE, Bryan J, Murphy KJ. (2013)** Dietary Antioxidants, Cognitive Function and Dementia - A Systematic Review. *Plant Foods Hum Nutr.*;68(3):279-92. doi:10.1007/s11130-013-0370-055
- **Crowther, R.A. (1991).** Straight and paired helical filaments in Alzheimer disease have a common structural unit. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88, 2288–2292
- **Cummings JL. (2003)** Toward a molecular neuropsychiatry of neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 54: 147-54,.

D

- **Davies KJ. (1987)** Protein damage and degradation by oxygen radicals. I. general aspects. *J Biol Chem.*; 262: 9895-901.
- **Day BJ. (2009)** Catalase and glutathione peroxidase mimics. *Biochem Pharmacol*, 77:285–296.
- **de Calignon, A., Polydoro, M., Suárez-Calvet, M., William, C., Adamowicz, D.H., Kopeikina, K.J., Pitstick, R., Sahara, N., Ashe, K.H., Carlson, G.A., et al. (2012).** Propagation of Tau Pathology in a Model of Early Alzheimer’s Disease. *Neuron* 73, 685–697.
- **de Dios, C., Bartolessis, I., Roca-Agujetas, V., Barbero-Camps, E., Mari, M., Morales, A., and Colell, A. (2019).** Oxidative inactivation of amyloid beta-degrading proteases by cholesterol-enhanced mitochondrial stress. *Redox Biol* 26, 101283.
- **Deacon R.** Measuring Motor Coordination in Mice. *J Vis Exp.* (2013) ;(75):2609. doi:10.3791/260954
- **Defe L, Krystkowiak P, Blond S, and Destée A, (2013)** “ Stimulation électrique chronique du pallidum interne et du noyau subthalamique dans la maladie de Parkinson,” *Presse Med.*, vol. 29, no. 27, pp. 5–11,.

Références bibliographiques

- **Defebvre L, Moreau C (2017)** Medical and surgical treatment of Parkinson's disease. *Presse Med* 46:218-224
- **Delwaide PJ, Sabbatino M, Delwaide C. (1986)** Some pathophysiological aspects of the parkinsonian rigidity. *J Neural Transm Suppl* 22: 129–39,.
- **Demuro, I. Parker, G.E. (2008)** Stutzmann, Calcium signaling and amyloid toxicity in Alzheimer disease, *J. Biol. C* 10 231–239. T.D. Bird, Genetic aspects of Alzheimer disease, *Genet. Med.*
- **Dizdaroglu M E & Karakaya A. (2012).** Advances in DNA Damage and Repair: Oxygen Radical Effects, Cellular Protection, and Biological Consequences. (*Springer Science & Business Media*).
- **Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Rodriguez H. (2002)** Free radical induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radic Biol Med.*; 1: 1102- 15.
- **Dusser D. (1997)** Inflammation neurogène radicaux libres et tabac. *Rev Française Allergol Immunol Clin*, 37:851–858.

E

- **Edeas M, Attaf D, Mailfert A-S, Nasu M, Joubet R. (2010)** Maillard Reaction, mitochondria and oxidative stress: Potential role of antioxidants. *Pathol Biol*, 58:220–225.
- **Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. (2002)** Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol* 55: 25–31,.
- **Engels W R, Johnson-Schlitz D Flores, C.; White, L.; Preston, C.R. A. (2007)** third link connecting aging with double strand break repair. *Cell Cycle .*; 6:131-135.
- **Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. (1992)** The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med.*; 13: 341- 390.
- **Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. (1991)** Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1.; 1: 81-128.

F

- **Fahn S (2006)** Levodopa in the treatment of Parkinson's disease *J Neural Transm* (71):1-15
- **Fang Y-Z, Yang S, Wu G. (2002)** Free Radicals, Antioxidants, and Nutrition. *Nutrition*, 18:18:872– 879.
- **Fatehi-Hassanabad Z, Chan CB, Furman BL. (2010)** Reactive oxygen species and endothelial function in diabetes. *Eur J Pharmacol*, 636:8–17.

Références bibliographiques

- **Favier A. (2003)** Le stress oxydant – Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actual Chim.*; 108-15.
- **Favier A. (1997)** Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann Biol Clin (Paris)*, 55:9–16.
- **Favier A. (2006)** Stress oxydant et pathologies humaines. *Ann Pharm Françaises*, 64:390–396.
- **Finkel T. (2011)** Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol*, 194:7–15.
- **Fisone G, Bezard E. (2011)** Molecular mechanisms of l-DOPA-induced dyskinesia *Int Rev Neurobiol* 98:95-122.
- **Fitzpatrick, A.W.P., Falcon, B., He, S., Murzin, A.G., Murshudov, G., Garringer, H.J., Crowther, R.A., Ghetti, B., Goedert, M., and Scheres, S.H.W. (2017).** Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease. *Nature* 547, 185–190.
- **Fontaine E, Barnoud D, Schwebel C, Leverve X. (2002)** Place des antioxydants dans la nutrition du patient septique. *Antioxydants in critically ill patients. Réanimation*, 11:411–420.
- **Fontaine E. (2007)** Radicaux libres. In *Traité Nutr. Volume Partie 1*;:251–257.
- **Frontiñán-Rubio, J., Sancho-Bielsa, F.J., Peinado, J.R., LaFerla, F.M., Giménez-Llort, L., Durán-Prado, M., and Alcain, F.J. (2018).** Sex-dependent co-occurrence of hypoxia and β -amyloid plaques in hippocampus and entorhinal cortex is reversed by long-term treatment with ubiquinol and ascorbic acid in the 3 \times Tg-AD mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular and Cellular Neuroscience* 92, 67–81.
- **Fujii J, Iuchi Y, Okada F. (2005)** Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system. *Reprod Biol Endocrinol* RBE, 3:43.
- **Fujioka S, Wszolek ZK. (2012)** Update on genetics of parkinsonism. *Neurodegener Dis* 10: 257–60,

G

- **Gardès-Albert M. (2006)** Aspects physico-chimiques des espèces réactives de l'oxygène. *Ann Pharm Françaises* 64:365–372.
- **Gawel S, Wardas M, Niedworok E, Wardas P. (2004)** [Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker]. *Wiad Lek.*;57(9-10):453-455. Disponible :https://www.researchgate.net/publication/7968384_Malondialdehyde_MDA_as_a_lipid_peroxidation_marker

Références bibliographiques

- **Ghisolfi-Marque A, Boyer M-J, Vellas B, Thouvenot J-P, Albarède J-L, Ghisolfi J. (1996)** Activité anti-oxydante, lipoperoxydation et vieillissement chez l'homme. *Nutr Clin Métabolisme*, 10:151–160.
- **Gibbons, G.S., Lee, V.M.Y., and Trojanowski, J.Q. (2019).** Mechanisms of Cell-to-Cell Transmission of Pathological Tau. *JAMA Neurol* 76, 101–108.
- **Golembiowska K, W. J.-S. (2013).** Effects of adenosine receptor antagonists on the in vivo LPS-induced inflammation model of Parkinson's disease. *Neurotox Res*, 24:29–40.
- **Greenamyre JT, Betarbet R, Sherer TB. (2003)** The rotenone model of Parkinson's disease: genes, environment and mitochondria. *Parkinsonism Relat Disord* 9 Suppl 2: S59–64,.

H

- **Hawkes CH. (2008)** Parkinson's disease and aging: same or different process? *Mov Disord* 1: 47–53,.
- **Hayashi M, Miyata R, Tanuma N. (2012)** Oxidative stress in developmental brain disorders. *Adv. Exp. Med. Biol.*; 724: 278-290.
- **Hevel JM, Marletta MA. [25] (1994)** Nitric-oxide synthase assays. *Methods in enzymology.*;233:250-258
- **Hilt, S., Altman, R., Kálai, T., Maezawa, I., Gong, Q., Wachsmann-Hogiu, S., Jin, L.-W., and Voss, J. (2018).** A Bifunctional Anti-Amyloid Blocks Oxidative Stress and the Accumulation of Intraneuronal Amyloid-Beta. *Molecules* 23, 2010
- **Hipp, M.S., Park, S.H., and Hartl, F.U. (2014).** Proteostasis impairment in protein-misfolding and -aggregation diseases. *Trends Cell Biol* 24, 506–514.
- **Huang W J, Z. X. (2016).** Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomed. Rep.*, 4, 519–522.
- **Huang W-J, Zhang X, Chen W-W. (2016)** Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *BiomedRep.*;4(5):219-522. doi:10.3892/br.2016.630.
- **Huang, W.-J., Zhang, X., & Chen, W.-W. (2016).** Role of oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biomedical Reports*, 4(5), 519- 522. <https://doi.org/10.3892/br.2016.630>
- **Huet O, Duranteau J. (2008)** Dysfonction endothéliale : rôle des radicaux libres. *Réanimation*, 17:387–392.

I

- **Iqbal, K., Liu, F., Gong, C.-X., (2010).** and Grundke-Iqbal, I. Tau in Alzheimer Disease and Related Tauopathies. *CAR* 7, 656–664.

J

- **J. Biol. Chem. (1992)** ;267:15274-6. *Nature* 1991;351:714-8.
- **Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, Commenges D, Leffondre K, Dufouil (2013) C, et al.** 20-year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur J Epidemiol*;28:493–502.
- **Jankovic J (2008)** Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79(4): 368-76
- **Jeppesen D K, Bohr V A, Stevnsner T. (2011)** DNA repair deficiency in neurodegeneration. *Prog Neurobiol.*;94:166-200.
- **Justo P, Sanz A, Egido J, Ortiz A. (2005)** 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene induces apoptosis in renal tubular epithelial cells. *Diabetes.*; 54: 2424–9.

K

- **Keller, G., Binyamin, O., Frid, K., Saada, A., and Gabizon, R. (2019).** Mitochondrial dysfunction in preclinical genetic prion disease: A target for preventive treatment? *Neurobiology of Disease* 124, 57–66.
- **Keller, G., Binyamin, O., Frid, K., Saada, A., and Gabizon, R. (2019).** Mitochondrial dysfunction in preclinical genetic prion disease: A target for preventive treatment? *Neurobiology of Disease* 124, 57–66. Kevenaar, J.T., and Hoogenraad
- **Khan, A., Dobson, J.P., and Exley, C. (2006).** Redox cycling of iron by A β 42. *Free Radical Biology and Medicine* 40, 557–569.
- **Khatoon, S., Grundke-Iqbal, I., and Iqbal, K. (1992).** Brain levels of microtubule-associated protein tau are elevated in Alzheimer's disease: a radioimmuno-slot-blot assay for nanograms of the pro-teïn. *J. Neurochem.* 59, 750–753.
- **Kim, G.H., Kim, J.E., Rhie, S.J., and Yoon, S. (2015).** The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Experimental Neurobiology* 24, 325.
- **Kitada, T, Asakawa, S, Hattori, N, Matsumine, H, Yamamura, Y, Minoshima, S, Yokochi, M, Mizuno, Y, Shimizu, N. (1998)** Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 392: 605–8,.
- **Koechlin-Ramonatxo C. (2006)** Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutr Clin Métabolisme*, 20:165–177.
- **Korovila, I., Hugo, M., Castro, J.P., Weber, D., Hohn, A., Grune, T., and Jung, T. (2017).** Proteostasis, oxidative stress and aging. *Redox Biol* 13, 550–567.

L

- **Lal, R., Lin, H., and Quist, A.P. (2007).** Amyloid beta ion channel: 3D structure and relevance to amyloid channel paradigm. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 1768, 1966–1975.
- **Leeuwenburgh C, Heinecke JW. (2006)** Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Curr Med Chem* 2001, 8:829–838.
- **Lenaz G. (2012)** Mitochondria and reactive oxygen species. Which role in physiology and pathology? *Adv Exp Med Biol*, 942:93–136.
- **Leopold JA, Loscalzo J. (2009)** Oxidative risk for atherothrombotic cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*, 47:1673–1706.
- **Leuba G, Savioz A. (2000)** Facteurs de risque dans la maladie d'Alzheimer. *RevMed* [En ligne]. [consulté le 10 juin 2018]; 4(2287). Disponible : <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS2287/20293>
- **Leuba G., Büla C., Schenk F. (2011)** Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer : vulnérabilité et plasticité. Bruxelles: De Boeck Supérieur;
- **Levine RL, Garland D., Oliver CN, Amici A., Climent I., Lenz A.-G., Ahn B.-W., Shaltiel S., Stadtman ER. (1990)** Methods in Enzymology—186–P.465-478. Lewy bodies. *Nature* 388(6645): 839-40
- **Lim, Y.A., Rhein, V., Baysang, G., Meier, F., Poljak, A., Raftery, M.J., Guilhaus, M., Ittner, L.M., Eckert, A., and Gotz, J. (2010).** Abeta and human amylin share a common toxicity pathway via mi-tochondrial dysfunction. *Proteomics* 10, 1621–1633.
- **Lima CF, Andrade PB, Seabra RM, et al. (2005)** the drinking of a *Salvia officinalis* infusion improves liver antioxidant status in mice and rats. *Journal of ethnopharmacology.*;97(2):383-389
- **Liu J H , Li X S ,Ye J ,Gao L H ,Zhang Z P ,Wu W ,et al. (2012)** Cognitive impairments in Parkinson's disease. *Aging Ment. Health.*; 16 :529 -536.doi:10.1080/13607863.2011.628979.
- **Lloret, A., Fuchsberger, T., Giraldo, E., and Viña, J. (2015).** Molecular mechanisms linking amyloid β toxicity and Tau hyperphosphorylation in Alzheimer's disease. *Free Radical Biology and Me-dicine*83, 186–191.
- **Long-Smith CM, Sullivan AM, Nolan YM. (2009)** The influence of microglia on the pathogenesis of Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* ; 89(3): 277-87.

Références bibliographiques

- **Lotharius J, Brundin p. (2002)** Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alphasynuclein: *Nat Rev Neurosci.*; v. 3, pp. 932-42

M

- **M.Valko, C.J.Rhodes,J.Moncol,M. Izakovic,and M.Mazur, Ma Q. (2010)** Transcriptional responses to oxidative stress: Pathological and toxicological implications. *Pharmacol Ther*, 125:376–393.
- **Mahut B. (2004)** La mesure du monoxyde d'azote dans l'air expiré chez l'enfant. *Rev Française Allergol Immunol Clin*, 44:652–658
- **Maples KR, Mason RP. (2004)** Free radical metabolite of uric acid. *J Biol Chem*, **1988**; 263 : 1709-1712
- **Maples KR, Mason RP. (1988)** Free radical metabolite of uric acid. *J Biol Chem.*; 263 : 1709-1712
- **Margaill I, Plotkine M, Lerouet D. (2005)** Antioxidant strategies in the treatment of stroke. *Free Radic Biol Med*, 39:429–443.
- **Markesbery, W.R. (1997).** Oxidative Stress Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Free Radical Bio-logy and Medicine*23, 134–147.
- **Marnett LJ, Riggins JN, West JD. (1999)** Endogenous generation of reactive oxidants and electrophiles and their reactions with DNA and protein. *J Clin Invest*. 2003; 111: 583- 93.
- **Marnett LJ. (1999)** Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res.*; 424: 83-95.
- **Massion P, Preiser J-C, Balligand J-L. (2002)** Les espèces réactives de l'azote : bénéfiques ou délétères ? *Nutr Clin Métabolisme*, 16:248–252.
- **Melnyk, S., Pogribna, M., Pogribny, I., Hine, R.J., James, S.J., (1999).** A new HPLC method for the simultaneous determination of oxidized and reduced plasma amino thiols using coulometric electrochemical detection. *J.Nutr.Biochem*.10,490-497.
- **Metrick, M.A., Ferreira, N. do C., Saijo, E., Kraus, A., Newell, K., Zanusso, G., Vendruscolo, M., Ghetti, B., and Caughey, B. (2020).** A single ultrasensitive assay for detection and discrimination of tau aggregates of Alzheimer and Pick diseases. *Acta Neuropathol Commun*8, 22.

Références bibliographiques

- **Mori TA, Woodman RJ, Burke V and al. (2003)** Effect of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on oxidative stress and inflammatory markers in treated-hypertensive type 2 diabetic subjects. *Free Radic Biol Med.*; 35(7): 772-81.

N

- **Nakamura J, Swenberg J A. (1999)** Endogenous apurinic/aprimidinic sites in genomic DNA of mammalian tissues. *Cancer Res.*; 59: 2522-2526
- **Niccoli T, Partridge L. (2012)** Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol* 22 : R741–52,
- **Nichols, E., Szoek, C.E.I., Vollset, S.E., Abbasi, N., Abd-Allah, F., Abdela, J., Aichour, M.T.E., Akinyemi, R.O., Alahdab, F., Asgedom, S.W., Awasthi, A., Barker-Collo, S.L. (2019).** Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 18, 88–106. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30403-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30403-4)
- **Niranjan R. (2014)** The role of inflammatory and oxidative stress mechanisms in the pathogenesis of Parkinson's disease: focus on astrocytes.; *Mol Neurobiol.* (1):28-38
- **Norazit A, Meedeniya AC, Nguyen MN, Mackay-Sim A. (2010)** Progressive loss of dopaminergic neurons induced by unilateral rotenone infusion into the medial forebrain bundle. *Brain Res.*; Nov 11 ; 1360: 119-29.
- **Nourashémi F, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Ghisolfi A, Ous-set PJ, Grandjean H, et al. (2000)** Alzheimer disease: protective factors. *Am J Clin Nutr*; 71(suppl):643S–9S.
- **Nunez J. (2008)** Morris Water Maze Experiment. *J Vis Exp.*; (19):897. doi:10.3791/897
- **Nussbaum RL, Ellis CE (2003)** Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 348(14): 1356-64

O

- **Otaegui-Arrazola A, Amiano P, Elbusto A, Urdaneta E, Martínez-Lage P. (2014)** Diet, cognition, and Alzheimer's disease: food for thought. *Eur J Nutr.*; 53(1):1-23. doi:10.1007/s00394-013-0561-3
- **Ozmen L, Collin L. (2015)** Prévenir la progression de la pathologie Tau par immunothérapie passive. *Med Sci.*; 31(2):132-134. doi:10.1051/medsci/20153102006

P

- **Pais TF, Figueiredo C, Peixoto R, Braz MH, Chatterjee S. (2008)** Necrotic neurons enhance microglial neurotoxicity through induction of glutaminase by a MyD88-dependent pathway. *J Neuroinflammation.*; Oct 9; 5: 43

Références bibliographiques

- **Palace VP, Khaper N, Qin Q, Singal PK. (1999)** Antioxidant potentials of vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radic Biol Med*, 26:746–761.
- **Pamplona R. (2008)** Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity. *Biochim Biophys Acta.*; 1777: 1249-62.
- **Pamplona, R., Naudí, A., Gavín, R., Pastrana, M.A., Sajnani, G., Ilieva, E.V., del Río, J.A., Portero-Otín, M., Ferrer, I., and Requena, J.R. (2008).** Increased oxidation, glycooxidation, and lipoxidation of brain proteins in prion disease. *Free Radical Biology and Medicine* 45, 1159–1166.
- **Pérez-Matute P, Zulet MA, Martínez JA. (2009)** Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health. *Curr Opin Pharmacol*, 9:771–779.
- **Polidori M C, Griffiths H R, Mariani E, Mecocci P. (2007)** Hallmarks of protein oxidative damage in neurodegenerative diseases: Focus on Alzheimer's disease. *Amino Acids*; 32:553-559.
- **Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. (1997)** Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 276: 2045–7,
- **Pradip Kumar K. (2015)** Streptozotocin induced Alzheimer's disease like changes and the underlying neural degeneration and regeneration mechanism. *NRR.*;10(7):1050-1052. doi:10.4103/1673-5374.160076

Q

- **Querfurth HW, LaFerla FM. (2010)** Alzheimer's disease. *N Engl J Med*;362(4):329—44

R

- **Ramsay RR, Singer TP. (1986)** Energy-dependent uptake of N-methyl-4-phenylpyridinium, the neurotoxic metabolite of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, by mitochondria. *J Biol Chem* 261: 7585-7,
- **Rangel-Barajas C, Coronel I, Florán B (2015)** Dopamine Receptors and Neurodegeneration. *Aging Dis* 6:349-368.
- **Rijk MC, Launer L J, Berger K, et al. (2000)** Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of populationbased cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 54(11 Suppl 5): S21-3

Références bibliographiques

- **Rosenfeld C, Ferguson S. (2014)** Barnes Maze Testing Strategies with Small and Large Rodent Models. *J Vis Exp.*;(84). doi:10.3791/51194

S

- **Sabry S, Dinh-Xuan A. (1996)** Le monoxyde d'azote: un médiateur ubiquitaire. *Arch Pédiatrie*, 3:S275–S277.
- **Sarah Ciccone, Emiliano Maiani, Giovanna Bellusci, Marc Diederich ,Stefania Gonfloni. (2013)** Parkinson's Disease: A Complex Interplay of Mitochondrial DNA Alterations and Oxidative Stress. *Int. J. Mol. Sci.*;14 : 2388-2409.
- **Saravanan, K.S., Sindhu, K.M., Senthilkumar, K.S., Mohanakumar, K.P., (2006)** L-deprenylprotège contre la neurodégénérescence dopaminergique induite par la roténone et médiéeparlestressoxydatif chezlesrats.*Neurochem.Int.*49,28-40.
- **Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, et al (2016).** Alzheimer'sdisease. *Lancet.*; 388(10043):505-17. doi:10.1016/S0140-6736(15)01124-
- **Shah R. (2013)** The Role of Nutrition and Diet in Alzheimer Disease: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.*;14(6):398-402. doi:10.1016/j.jamda.2013.01.014 56
- **Sherer TB, Betarbet R, Testa CM, Seo BB, Richardson JR, Kim JH, et al. (2003)** Mechanism of toxicity in rotenone models of Parkinson's disease. *J Neurosci.*;Nov 26; 23(34): 10756-64.
- **Šimić, G., BabićLeko, M., Wray, S., Harrington, C., Delalle, I., Jovanov-Milošević, N., Bažadona, D., Buée, L., de Silva, R., Di Giovanni, G., et al. (2016).** Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strate-gies. *Biomolecules*6, 6.
- **Šimić, G., BabićLeko, M., Wray, S., Harrington, C., Delalle, I., Jovanov-Milošević, N., Bažadona, D., Buée, L., de Silva, R., Di Giovanni, G., et al. (2016).** Tau Protein.
- **Snead D, Aliezer D.** Alpha-synuclein fonction and dysfunction on cellular membranes. *Exp Neurobiol* 23: 292–313, 2014.
- **Sohal R S, Mockett R J , Orr W C. (2002)** Mechanisms of aging: an appraisal ofthe oxidative stress hypothesis, *Free Rad. Biol. Med.*;33(5) :p. 575.
- **Sorolla M A, Rodriguez-Colman M J, Vall-Ilaura N, Tamarit J,Ros J, CabiscoI E. (2012)** Protein oxidation in Huntington disease. *Biofactors.* ;38: 173-185.
- **Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. (1997)** Alpha-synuclein in

Références bibliographiques

- **Spiteller G. (2006)** Peroxyl radicals: Inductors of neurodegenerative and other inflammatory diseases: Their origin and how they transform cholesterol, phospholipids, plasmalogens, polyunsaturated fatty acids, sugars, and proteins into deleterious products. *Free Radic Biol Med.*; 41(3): 362–87.
- **Stadtman ER, Levine RL. (2000)** Protein oxidation. *Ann N Y Acad Sci.*;899: 191- 208.
- **Stone JM, Wilson MA. (2008)** Other antioxydants. In *Redox Biochem.* Wiley Interscience. New Jersey;:27 35.
- **Su B X, Wang A, Nunomura et al. (2008)** “Oxidative stress signaling in Alzheimer’s disease.” *Current Alzheimer Research.*; vol. 5, no. 6, pp. 525-532.
- **Su, Federoff H J. (2014)** “Immune responses in parkinson’s disease: Interplay between central and peripheral immune systems.” *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, Article ID: 275178,.

T

- **Tanase, M., Urbanska, A.M., Zolla, V., Clement, C.C., Huang, L., Morozova, K., Follo, C., Gold-berg, M., Roda, B., Reschiglian, P., et al. (2016).** Role of Carbonyl Modifications on Aging-Asso-ciated Protein Aggregation. *SciRep*6, 19311.
- **Tessier F, Marconnet P. (1995)** Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. *Sci Sports*, 10:1–13.
- **Toni N. (2000)** Modifications morphologiques associées à la plasticité synaptique [Thèse de Doctorat en ligne]. Genève: Faculté des Sciences de l’Université de Genève; [consulté le 28 juin 2018]. Disponible : <https://doc.rero.ch/record/3109/files/ToniN-these.pdf>
- **Tramutola, A., Lanzillotta, C., Perluigi, M., and Butterfield, D.A. (2014).** Oxidative stress, protein modification and Alzheimer disease. *Brain Research Bulletin* 1–10.
- **Tramutola, A., Lanzillotta, C., Perluigi, M., and Butterfield, D.A. (2014).** Oxidative stress, protein modification and Alzheimer disease. *Brain Research Bulletin* 1–10.

U

- **Uversky VN, Oldfield CJ, Midic U, Xie H, Xue B, Vucetic S, Iakoucheva LM, Obradovic Z, Dunker AK. (2009)** Unfoldomics of human diseases: linking protein intrinsic disorder with diseases. *BMC Genomics* 10 Suppl 1: S7,.

V

- **Vergely C, Rochette L. (2002)** Le point sur les NO synthases au niveau cardiovasculaire périphérique. *Ann Cardiol Angéiologie* 2002, 51:109– 116.

W

- **Wells-Knecht KJ, Zyzak DV, Litchfield JE, Thorpe SR, Baynes JW. (1995)** Mechanism of autoxidative glycosylation: identification of glyoxal and arabinose as intermediates in the autoxidative modification of proteins by glucose. *Biochem.*; 34(11): 3702- 9.
- **Wells-Knecht MC, Lyons TJ and al. (1997)** Age-dependent increase in orthotyrosine and methionine sulfoxide in human skin collagen is not accelerated in diabetes: Evidence against a generalized increase in oxidative stress in diabetes. *J Clin Invest.*; 100: 839-846.
- **Wu DC, Teismann P, Tieu K, Vila M, Jackson-Lewis V, Ischiropoulos H, Przedborski (2003)** S.NADPH oxidase mediates oxidative stress in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 13;100(10):6145-6150

X

- **Xiao, Y., Ma, B., McElheny, D., Parthasarathy, S., Long, F., Hoshi, M., Nussinov, R., and Ishii, Y. (2015).** A β (1-42) fibril structure illuminates self-recognition and replication of amyloid in Alzheimer's disease. *Nature Structural & Molecular Biology* 22, 499–505.
- **Xie QW, Cho HJ, Calaycay Jet al. (1992)** Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages. *Science*; 256:225-8.

Y

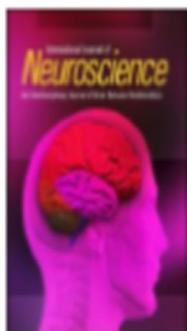
- **Yuste Jose Enrique , Ernesto Tarragon1, Carmen María Campuzano ,Francisco (2015)** Ros Bernal. Implications of glial nitric oxide in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience.*; 9:322

Z

- **Zadori D, Klivenyi P, Szalardy L, Fulop F ,Toldi J ,Vecsei L. (2012)** Mitochondrial disturbances, excitotoxicity, neuroinflammation and kynurenines: Novel therapeutic strategies for neurodegenerative disorders. *J. Neurol. Sci.*; 322- 187.



Abonnez-vous à DeepL Pro pour traduire des fichiers plus volumineux.
Visitez www.DeepL.com/propour en savoir plus.



Journal international des neurosciences



ISSN : 0020-7454 (Imprimé) 1543-5245 (En ligne) Page d'accueil du journal

<https://www.tandfonline.com/loi/ijns20>

L'arbutine réduit le déficit cognitif et le stress oxydatif dans un modèle animal de la maladie d'Alzheimer

Zohreh Dastan, Mahdi Pouramir, Maryam Ghasemi-Kasman, Zahra Ghasemzadeh, Masoumeh Dadgar, Mohammad Gol, Manouchehr Ashrafpour, Mohsen Pourghasem, Ali Akbar Moghadamnia & Soraya Khafri

Pour citer cet article : Zohreh Dastan, Mahdi Pouramir, Maryam Ghasemi-Kasman, Zahra Ghasemzadeh, Masoumeh Dadgar, Mohammad Gol, Manouchehr Ashrafpour, Mohsen Pourghasem, Ali Akbar Moghadamnia & Soraya Khafri (2019) : L'arbutine réduit le déficit cognitif et le stress oxydatif dans un modèle animal de la maladie d'Alzheimer, International Journal of Neuroscience, DOI : [10.1080/00207454.2019.1638376](https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1638376).

Pour créer un lien vers cet article : <https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1638376>



Version acceptée par l'auteur et mise en ligne : 28 juin 2019.



Soumettez votre article à cette revue



Voir les données Crossmark



Abonnez-vous à DeepL Pro pour traduire des fichiers plus volumineux.
Visitez www.DeepL.com/pro pour en savoir plus.

ResearchGate

Consultez les discussions, les statistiques et les profils des auteurs de cette publication à l'adresse suivante : <https://www.researchgate.net/publication/318142871>.

Effet protecteur du raisin sec (groseille) contre les troubles de la mémoire spatiale et le stress oxydatif dans un modèle de maladie d'Alzheimer

Article dans la revue *Nutritional Neuroscience* - Août 2017
DOI: 10.1080/10284421.2017.1381111

CITATIONS

13

LECTURES

451

5 auteurs, dont :



Muhammad Gul
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
(Università des études de Modène et de Reggio Emilia)

38 PUBLICATIONS 158 CITATIONS

[VOIR LE PROFIL](#)



Davood Ghorbanian
Université des sciences médicales de Babol

8 PUBLICATIONS 77 CITATIONS

[VOIR LE PROFIL](#)



Nabeelah Sultanpour
Université des sciences médicales de Babol

38 PUBLICATIONS 138 CITATIONS

[VOIR LE PROFIL](#)



Javad Faraj
Université de Leoben

42 PUBLICATIONS 308 CITATIONS

[VOIR LE PROFIL](#)

Certains des auteurs de cette publication travaillent également sur ces projets connexes :



ARSMS 2018 [Voir le projet](#)



Accident vasculaire cérébral et interactions corticales [Voir le projet](#)



Abonnez-vous à DeepL Pro pour traduire des fichiers plus volumineux.
Visitez www.DeepL.com/propour en savoir plus.

Manuscrit accepté

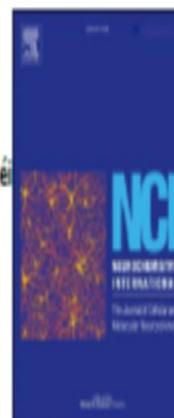
Le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial sont les événements sous-jacents de la neurodégénérescence dopaminergique dans le modèle de rat homocystéinémique de la maladie de Parkinson.

Nivedita Bhattacharjee, Anupom Borah

PII: S0197-0186(16)30207-8

DOI: [10.1016/j.neuint.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.10.001)

Référence : NCI3929



A paraître dans : *Neurochemistry International*

Date de réception : 8 juillet 2016

Date de révision : 2 octobre 2016

Date d'acceptation : 7 octobre 2016

Veuillez citer cet article comme suit : Bhattacharjee, N., Borah, A., Oxidative stress and mitochondrial dysfunction are the underlying events of dopaminergic neurodegeneration in homocysteine rat model of Parkinson's disease, *Neurochemistry International* (2016), doi : [10.1016/j.neuint.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.10.001).

Ceci est un fichier PDF d'un manuscrit non édité qui a été accepté pour publication. En tant que service à nos clients, nous fournissons cette première version du manuscrit. Le manuscrit fera l'objet d'une révision, d'une mise en page et d'un examen de l'épreuve résultante avant d'être publié sous sa forme définitive. Veuillez consulter le site www.elsevier.com/locate/locate pour plus d'informations. Veuillez noter qu'au cours du processus de production, des erreurs peuvent être découvertes qui pourraient affecter le contenu, et que toutes les clauses de non-responsabilité légales qui s'appliquent au journal s'appliquent.



Abonnez-vous à DeepL Pro pour traduire des fichiers plus volumineux.
Visitez www.DeepL.com/propour en savoir plus.

Manuscrit accepté

La mélatonine protège contre les déficits comportementaux, la perte de dopamine et le stress oxydatif dans le modèle homocystéine de la maladie de Parkinson.

Rajib Paul, Banashree Chetia Phukan, Arokiasamy Justin Thenmozhi, Thamilarasan Manivasagam, Pallab Bhattacharya, Anupom Borah



PII:S0024-3205(17)30593-3
DOI:doi:[10.1016/j.lfs.2017.11.016](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.016)
Référence:LFS15428

À paraître dans :

Life Sciences

Date de réception :27octobre 2017

Date d'acceptation :10novembre 2017

Veillez citer cet article comme suit : Rajib Paul, Banashree Chetia Phukan, Arokiasamy Justin Thenmozhi, Thamilarasan Manivasagam, Pallab Bhattacharya, Anupom Borah , La mélatonine protège contre les déficits comportementaux, la perte de dopamine et le stress oxydatif dans le modèle homocystéine de la maladie de Parkinson. L'adresse de l'auteur correspondant a été saisie comme affiliation pour tous les auteurs. Veuillez cocher la case correspondante. Lfs(2017), doi:[10.1016/j.lfs.2017.11.016](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.11.016)

Ceci est un fichier PDF d'un manuscrit non édité qui a été accepté pour publication. En tant que service à nos clients, nous fournissons cette première version du manuscrit. Le manuscrit fera l'objet d'une révision, d'une mise en page et d'un examen de l'épreuve résultante avant d'être publié sous sa forme définitive. Veuillez noter qu'au cours du processus de production, des erreurs peuvent être découvertes qui pourraient affecter le contenu, et que tous les avertissements légaux qui s'appliquent à la revue s'appliquent.

