

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



MÉMOIRE

Présenté par

BOUYAKOUB Merwa Meriem & BENFRIHA Sanaa

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER en Sciences Biologiques

Option : Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Thème

**L'impact du métabolisme du glucose cérébral et stress
oxydatif sur la maladie d'Alzheimer**

Soutenu publiquement, le .. / 05 / 2025, Devant le jury composé de :

Présidente	BABA AHMED FZ	Pr	Université de Tlemcen
Encadreur	BOUANANE Samira	Pr	Université de Tlemcen
Examinatrice	BEREKSI REGUIG Selma	MCB	Université de Tlemcen

Année Universitaire 2024-2025

Remerciements

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 tenons à remercier chaleureusement notre encadreur, Pr « **BOUANANE Samira** ». Nous sommes très honorés de vous avoir eue comme encadreuse tout au long de ce travail. Nous vous remercions sincèrement pour votre gentillesse et votre spontanéité. Nous avons trouvé en vous une conseillère et une guide précieuse, toujours disponible, accueillante et bienveillante en toutes circonstances. Votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent toute notre admiration et notre profond respect.

Nous adressons nos sincères remerciements au Pr « **BABA AHMED Fatima Zohra** », présidente du jury. Nous vous exprimons notre profonde gratitude d'avoir accepté de présider ce jury.

Nous remercions également Dr « **BEREKSI REGUIG Selma** », examinatrice de ce mémoire. Veuillez accepter, chère Maîtresse, l'assurance de notre respect et de notre reconnaissance. Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant dans ce jury.

Nous tenons également à exprimer notre gratitude à l'ensemble des enseignants qui, par leurs enseignements, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques, ont guidé nos réflexions tout au long de notre parcours universitaire.

Enfin, nous remercions chaleureusement tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail. Que nous pardonnent celles et ceux que nous aurions pu oublier de nommer ici.

Dédicaces

Avant toute chose, je remercie **ALLAH** le miséricordieux qui m'a toujours aidée et m'accorde le courage et la patience tout au long de mon parcours scolaire.

Avec tous mes sentiments de respect et de reconnaissance, je dédie ce modeste mémoire à tous ceux qui me sont chers.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, à la plus courageuse dans le monde, à ma source de lumière et de patience, la première personne à soutenir mes ambitions. A ma merveilleuse femme **ma mère "MEKDAD Fatima"**. Merci pour ta présence rassurante et pour tous ces instants où ton amour inconditionnel a été ma plus grande force.

A celui qui m'a fait une femme, ma source de vie, d'affection, à mon support qui était toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, à l'**homme de ma vie** qui s'est toujours sacrifié pour nous, à toi mon prince père "**BOUYAKOUB Moulay**". Chaque mot semble bien fade pour exprimer l'amour profond et la gratitude infinie que j'ai pour toi.

A mes **grands-parents**, qui m'ont toujours accompagné par leurs prières. Puisse Dieu vous prêter longue vie et bonne santé.

À **mes chères cousines**, merci pour votre présence, votre tendresse et votre soutien tout au long de ce parcours. Vous avez chacune, à votre manière, contribué à m'encourager et à me motiver.

Un remerciement tout particulier à "**Koki et Sara**", pour votre affection unique, vos mots réconfortants et votre énergie qui m'ont portée jusqu'au bout.

À **mes meilleures amies "Téma et Feryel"**, merci pour votre présence constante, votre écoute, vos sourires et votre énergie positive. Votre amitié m'a accompagnée comme une lumière bienveillante tout au long de ce parcours. Je vous en suis profondément reconnaissante. Que Dieu vous comble de bonheur et de réussite.

À mon binôme "**Sanaa**", merci pour ton soutien, ta patience et ta précieuse collaboration tout au long de ce parcours. Je te souhaite une réussite à la hauteur de ton sérieux et de ta générosité.

Mlle. BOUYAKOUB Meriem

Dédicaces

Je dédie ce travail à mes très **chers parents** « **BENFRIHA Mohammed** » et « **AZZOUG Naima** » pour leur amour, leur soutien inconditionnel et leurs encouragements constants tout au long de mon parcours, aucune dédicace ne saurait le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon bien être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour ma formation. Que dieu les protège et leur prête santé et longue vie.

A **ma sœur** « **Imen** » mon **frère** « **Zaki** » ma **belle-sœur** « **Nesrine** » mon **beau-frère** « **Amine** » **mon fiancé** « **Sofiane** » mes **amies** « **Bouchra** » « **Hanaa** » pour leurs présences et leurs mots réconfortants je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A mon binôme « **Meryem** » qui m'a soutenu tout le temps merci. Je te souhaite plus de succès dans l'avenir ma chérie

Mlle. BENFRIHA Sanaa

Table des matières

Dédicaces

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

<i>Introduction</i>	1
Chapitre I	Etat actuel du sujet
1. Les maladies neurodégénératives	3
1.1 Définition	3
2. La maladie d'Alzheimer	4
2.1 Définition	4
2.2 Historique	5
2.2.1 Les premières observations	5
2.2.2 Reconnaissance de la pathologie	5
2.3 Découvertes moléculaires et génétiques	5
2.4 Phases du développement	6
2.5 Les avancées récentes	7
2.6 Les causes de la maladie d'Alzheimer	8
2.6.1 Âge	8
2.6.2 Facteurs génétiques	8
2.6.3 Stress oxydatif	8
2.6.4 Facteurs environnementaux	8
2.7 Les lésions cérébrales qui diagnostiquent l'Alzheimer	8
2.8 Mécanismes physiopathologiques	9
2.8.1 Voie de signalisation de l'amyloïde- β	9
2.8.3 Voie de signalisation de l'insuline et de la résistance à l'insuline	10
2.8.2 Voie de signalisation de la neuroinflammation	11
2.8.4 Voie de signalisation des récepteurs NMDA et excitotoxicité	11
2.8.5 Voie de signalisation des mitochondries	12
3. Stress oxydatif	12
3.1 Définition	12
3.2 Systèmes de défense antioxydants	13
3.2.1 Systèmes antioxydants enzymatiques	13

3.2.2	Systèmes antioxydants non enzymatiques	14
3.3	La relation entre le stress oxydant et l'Alzheimer	14
4.	Métabolisme du glucose cérébral	15
4.1	Le transport du glucose vers le cerveau	16
4.2	La relation entre métabolisme du glucose cérébral et l'Alzheimer	16
Chapitre II		Patients et méthodes
1.	Population étudiée	20
2.	Analyses biochimiques	21
2.1	Dosage de la glycémie	21
3.	Détermination des paramètres du stress oxydant	21
3.1	Dosage du Malondialdéhyde (MDA)	21
3.2	Dosage du glutathion réduit (GSH)	21
3.3	Détermination de l'activité de la SOD (SOD ; EC 1.15.1.1)	22
4.	Analyse statistique	22
Chapitre III		Résultats et Discussion
1.	Teneurs de la glycémie chez les témoins et les patients atteints de MA	23
2.	Teneurs érythrocytaires en MDA chez les témoins et les patients atteints de la maladie d'Alzheimer	23
3.	Teneurs érythrocytaires en GSH et activité en SOD chez les témoins et les patients atteints de MA	24
4.	Discussion	25
Conclusion générale		26
Références bibliographiques		27

Liste des tableaux

Tableau 1: La progression de la maladie d'Alzheimer	7
Tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée	20
Tableau A1 : Glycémie et marqueurs du stress oxydant chez les témoins et les patients atteints d'Alzheimer	33

Liste des figures

Figure 1: Différence entre un cerveau sain et un cerveau atteint de la MA	4
Figure 2: Dr. ALOIS Alzheimer [1862-1915]	5
Figure 3: Le clivage de l'APP	10
Figure 4: La phosphorylation normale et pathologique de la protéine Tau dans la Ma	11
Figure 5: Système de défense antioxydant dans le corps	13
Figure 6: Le stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer.	15
Figure 7: La voie de signalisation de l'insuline dans un cerveau sain. Elle met en évidence les principales molécules impliquées, notamment l'IR, l'IRS, le PI3K/AKT et le MAPK, ainsi que leur rôle dans le métabolisme neuronal du glucose.	18
Figure 8: Les modifications de la voie de signalisation de l'insuline induites par la résistance à l'insuline dans le cerveau, y compris la perturbation des voies AKT et MAPK et leur impact sur la neurodégénérescence	19
Figure 9 : Glycémie chez les témoins et les patients atteints d'Alzheimer	23
Figure 10 : Teneurs érythrocytaires de MDA chez les témoins et les patients atteints d'Alzheimer	23
Figure 11 : Teneurs érythrocytaires de GSH et activité de la SOD chez les témoins et patients atteints d'Alzheimer	24

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
MA	Maladie d'Alzheimer
A β	Amyloïde bêta
APP	Protéine précurseur de l'amyloïde
BACE1	Bêta-sécrétase 1
CDK5	Cyclin-dependent kinase 5
FDG-PET	Tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose
GSK3 β	Glycogène synthase kinase 3 bêta
IDE	Insulin degrading enzyme
GLUT	Glucose transporter (GLUT1, GLUT3, GLUT4)
SOD	Superoxyde dismutase
GSH	Glutathion réduit
MDA	Malondialdéhyde
ROS	Reactive Oxygen Species (espèces réactives de l'oxygène)
TBA	Thiobarbituric acid
TCA	Trichloroacetic acid
DTNB	5,5'-Dithiobis (2-nitrobenzoic acid)
TNB	Acide thionitrobenzoïque
NTB	Nitroblue tetrazolium
PI3K/Akt	Phosphatidylinositol 3-kinase / Protéine kinase B
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
BHE	Barrière hémato-encéphalique
IR	Récepteur de l'insuline
TEP	Tomographie par émission de positons
SLA	Sclérose latérale amyotrophique

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neurodégénérative chronique et progressive qui représente la cause la plus fréquente de démence chez les personnes âgées. Elle se caractérise par une perte progressive de la mémoire, des capacités cognitives et de l'autonomie, liée à des altérations neuropathologiques telles que les dépôts extracellulaires de peptide β -amyloïde ($A\beta$) et les enchevêtrements neurofibrillaires composés de la protéine tau hyperphosphorylée (**Lane et al., 2018**). Toutefois, au-delà de ces signes histopathologiques, de nombreux travaux récents soulignent le rôle crucial de facteurs métaboliques et cellulaires précoces dans l'initiation et la progression de la MA, notamment le stress oxydatif et les altérations du métabolisme du glucose cérébral (**Butterfield & Halliwell, 2019 ; Cunnane et al., 2020**).

Le cerveau est un organe énergétiquement très exigeant, utilisant environ 20% de l'énergie totale corporelle bien qu'il ne représente que 2% du poids du corps humain. Ce besoin est comblé principalement par le glucose, dont le métabolisme est essentiel au maintien des fonctions neuronales (**Mosconi et al., 2008**). Des études d'imagerie cérébrale, notamment par tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (FDG-PET), ont montré une diminution marquée du métabolisme du glucose dans les régions corticales impliquées dans la mémoire dès les stades précoces de la maladie (**Cunnane et al., 2020**). Cette hypométabolisation, associée à une résistance neuronale à l'insuline, a conduit certains auteurs à qualifier la MA de « diabète de type 3 » (**de la Monte & Wands, 2008**).

Parallèlement, le stress oxydatif, défini comme un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les mécanismes antioxydants, joue un rôle fondamental dans la pathogenèse de la MA. Il entraîne des dommages irréversibles aux protéines, lipides et acides nucléiques, altérant ainsi la structure et la fonction des cellules cérébrales (**Sultana et al., 2013**). Des niveaux élevés de produits d'oxydation (4-HNE, MDA, 8-OHdG) ont été détectés dans le cerveau des patients atteints de MA, même à des stades précoces (**Butterfield & Boyd-Kimball, 2018**).

Ces deux processus sont intimement liés. D'un côté, une altération du métabolisme énergétique réduit la capacité des neurones à maintenir l'homéostasie redox ; de l'autre, le stress oxydatif affecte directement les enzymes métaboliques et la fonction mitochondriale, aggravant ainsi les

déficits énergétiques. Ce cercle vicieux, s'auto-entretenant, contribue à la progression de la neurodégénérescence **(Rossi et al., 2020)**. Comprendre les interactions entre stress oxydatif et hypométabolisme glucidique est donc essentiel pour éclairer les mécanismes précoces de la MA et développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Bien que les aspects neuropathologiques de la MA soient bien établis, le rôle exact des altérations métaboliques et du stress oxydatif dans la pathogenèse de la maladie reste partiellement compris. Ainsi, une meilleure compréhension de ces mécanismes pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles pour une intervention thérapeutique précoce.

L'objectif de notre étude est d'analyser l'implication du stress oxydatif et du métabolisme du glucose cérébral dans le développement et la progression de la MA, en explorant leurs interactions et leurs conséquences neurodégénératives.

Chapitre I : Etat actuel du sujet

1. Les maladies neurodégénératives

1.1 Définition

Les maladies neurodégénératives regroupent un ensemble de troubles progressifs et incurables qui affectent principalement les cellules du système nerveux central, en particulier les neurones. Ces maladies se caractérisent par une perte progressive et irréversible des fonctions neuronales, souvent liée à la dégénérescence structurelle et fonctionnelle des cellules nerveuses. Cela entraîne des altérations cognitives, motrices ou comportementales, selon les régions du cerveau ou de la moelle épinière touchées.

Le mécanisme sous-jacent des maladies neurodégénératives est complexe et multifactoriel, impliquant des processus tels que le stress oxydatif, l'accumulation anormale de protéines (comme l'amyloïde- β ou la protéine tau dans la maladie d'Alzheimer), la neuroinflammation, le dysfonctionnement mitochondrial et les anomalies des systèmes de dégradation des protéines (Selkoe & Hardy, 2016 ; Dugger & Dickson, 2017). Ces pathologies sont associées à des facteurs de risque comme l'âge avancé, la génétique, des expositions environnementales et certains modes de vie.

Les maladies neurodégénératives les plus fréquentes incluent :

- La maladie d'Alzheimer, principale cause de démence, marquée par des troubles de la mémoire et des fonctions cognitives (Alzheimer's Association, 2022).
- La maladie de Parkinson, caractérisée par des troubles moteurs tels que le tremblement, la rigidité et la bradykinésie, liés à la perte des neurones dopaminergiques (Kalia & Lang, 2015).
- La sclérose latérale amyotrophique (SLA), qui affecte les motoneurones et conduit à une paralysie progressive (Taylor et al., 2016).

Ces maladies représentent un défi majeur pour les systèmes de santé publique en raison de leur prévalence croissante, particulièrement dans le contexte du vieillissement de la population mondiale (Feigin et al., 2019). Malgré les progrès de la recherche, les traitements actuels visent principalement à ralentir l'évolution des symptômes plutôt qu'à guérir la maladie.

2. La maladie d'Alzheimer

2.1 Définition

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative progressive qui conduit à une perte progressive des fonctions cognitives, en particulier de la mémoire, du langage, et de la capacité à effectuer des activités quotidiennes. Elle représente la cause la plus fréquente de démence chez les personnes âgées. Les mécanismes biologiques sous-jacents incluent l'accumulation de plaques amyloïdes et des enchevêtrements neurofibrillaires, principalement composés de la protéine tau, qui perturbent les fonctions neuronales et entraînent une dégénérescence des neurones dans des régions du cerveau telles que l'hippocampe et le cortex (figure 1).

Les principaux facteurs de risque incluent l'âge, la génétique (notamment la présence de l'allèle $\epsilon 4$ du gène APOE), ainsi que des facteurs environnementaux et de mode de vie. Bien qu'aucun traitement curatif n'existe actuellement, des médicaments comme les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent soulager certains symptômes et ralentir la progression de la maladie (Selkoe & Hardy, 2016 ; Alzheimer's Association, 2022).

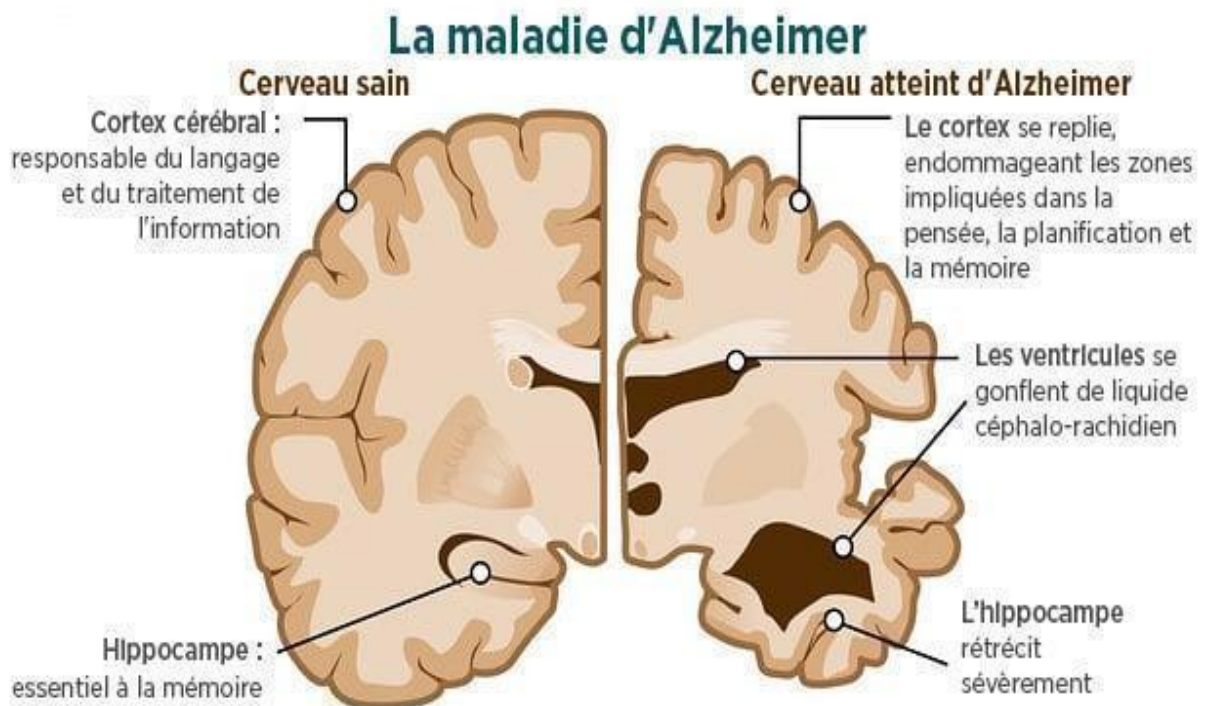


Figure 1 : Différence entre un cerveau sain et un cerveau atteint de la MA (Selkoe & Hardy, 2016)

2.2 Historique

L'histoire de la MA remonte au début du XXe siècle et est marquée par des découvertes progressives, à la fois cliniques et pathologiques.

2.2.1 Les premières observations

La MA a été décrite pour la première fois en 1906 par le médecin allemand Alois Alzheimer. Il a observé une patiente, Auguste Deter, qui présentait des symptômes de démence précoce, notamment des pertes de mémoire, de l'agitation et des troubles du comportement (figure 2). Après son décès, Alzheimer a examiné son cerveau et a identifié des anomalies spécifiques : des plaques amyloïdes et des enchevêtrements neurofibrillaires, qui sont devenus des caractéristiques diagnostiques majeures de la maladie (**Alzheimer, 1907**).

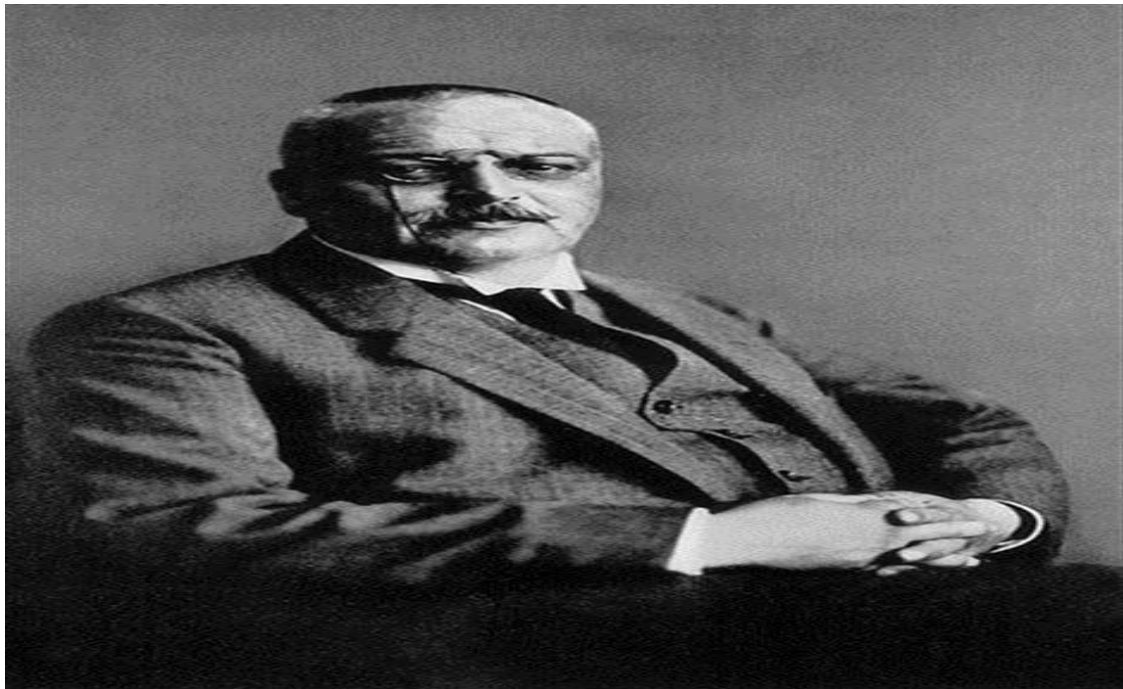


Figure 2 : Dr. ALOIS Alzheimer (2012)

2.2.2 Reconnaissance de la pathologie

Bien que la description clinique d'Alzheimer soit initialement ignorée, l'intérêt pour la maladie a progressivement augmenté au fil des décennies. Ce n'est qu'en 1960 que la MA a été reconnue comme une forme de démence distincte. Avant cela, de nombreux cas de démence étaient simplement considérés comme des symptômes liés au vieillissement.

2.3 Découvertes moléculaires et génétiques

Au cours des années 1980 et 1990, des avancées considérables ont été faites concernant les bases biologiques de la maladie, notamment l'identification de la protéine amyloïde- β

comme un composant majeur des plaques observées dans le cerveau des patients. La théorie amyloïde a été proposée, suggérant que l'accumulation de ces plaques pourrait être la cause de la neurodégénérescence (**Hardy & Selkoe, 2002**). Parallèlement, des mutations génétiques ont été associées à des formes familiales rares de la maladie, renforçant la notion d'une composante génétique.

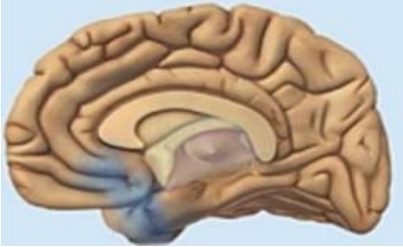
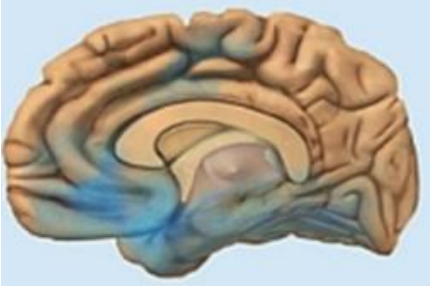
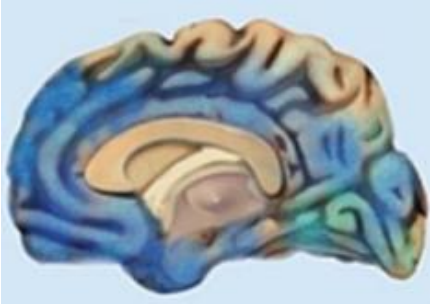
2.4 Phases du développement

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative progressive caractérisée par une détérioration graduelle des fonctions cognitives, comportementales et fonctionnelles. Les symptômes cliniques observés chez les patients évoluent au fil des années et reflètent l'ampleur des lésions neuronales affectant différentes régions cérébrales. Classiquement, l'évolution clinique de la maladie est décrite selon trois stades : léger (ou débutant), modéré et sévère. Toutefois, la transition d'un stade à l'autre ne suit pas un rythme uniforme et peut varier considérablement selon les individus, en raison de facteurs génétiques, environnementaux et biologiques (**Alzheimer's Association, 2018**).

De récentes avancées dans le domaine des biomarqueurs ont permis d'affiner notre compréhension des différentes phases de la maladie ont proposé un cadre de définition biologique de la maladie d'Alzheimer, mettant en évidence une séquence évolutive qui débute bien avant l'apparition des premiers symptômes cliniques (**Jack et al., 2018**). Ce modèle considère une phase préclinique caractérisée par l'accumulation silencieuse de dépôts amyloïdes et de protéines tau anormales, suivie d'un stade prodromique (trouble cognitif léger), puis d'un stade de démence manifeste. Ce continuum pathologique est désormais mesurable grâce à des outils d'imagerie cérébrale et à des analyses de biomarqueurs dans le liquide cébrospinal.

Par ailleurs, **Hansson et al. (2021)** ont montré que certains de ces biomarqueurs, tels que les concentrations plasmatiques de tau phosphorylé (p-tau181) et le degré d'atrophie hippocampique détecté par IRM, sont non seulement indicateurs de la présence de la maladie, mais également prédictifs de la vitesse de progression clinique. Ces données soulignent l'importance d'une évaluation précoce et continue des marqueurs biologiques dans la prise en charge personnalisée des patients (tableau 1).

Tableau 1 : La progression de la MA (Reisberg et al., 2014 ; Giordani et al., 2018)

	Description	Duration
Légère maladie d'Alzheimer (stade précoce) 	❖ la maladie se dissémine aux lobes latéraux temporaux et pariétaux	2 ans
Maladie d'Alzheimer modérée (stade intermédiaire) 	❖ La maladie se propage au lobe frontal	2 ans
Maladie d'Alzheimer grave (stade avancé) 	❖ La maladie se propage au lobe occipital ; ❖ les plaques et les enchevêtrements se propagent dans tout le cerveau ; ❖ le tissu cérébral se rétrécit considérablement.	3 ans

2.5 Les avancées récentes

Au XXI^e siècle, la recherche sur la MA a continué à progresser avec des études sur la génétique, la physiopathologie, et les traitements. En 2011, le National Institute on Aging et l'Alzheimer's Association ont publié un consensus sur les critères diagnostiques de la maladie, en mettant l'accent sur la détection précoce des biomarqueurs dans les images cérébrales et les

tests biologiques. Ces avancées ont ouvert de nouvelles pistes pour le diagnostic et potentiellement pour des traitements préventifs (**Jack et al., 2011**).

2.6 Les causes de la maladie d'Alzheimer

2.6.1 Âge

Le principal facteur de risque de la MA est l'âge. Moins de 2% des cas surviennent avant 65 ans, et ces formes précoces sont principalement héréditaires (**Leuba et Savioz, 2000**).

2.6.2 Facteurs génétiques

Des mutations génétiques sont impliquées dans l'apparition de la maladie. Par exemple, les gènes précurseurs de la protéine β -amyloïde et la forme E4 du gène de l'apolipoprotéine E sont des facteurs de risque reconnus dans la population (**Leuba et Savioz, 2000**).

2.6.3 Stress oxydatif

Le stress oxydatif, qui augmente avec le vieillissement, pourrait jouer un rôle dans le développement de la MA (**Huang et al., 2016**). Ce processus résulte d'un excès de production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) ou d'un déséquilibre du système oxydant.

Le cerveau, étant riche en cellules lipidiques sensibles à la peroxydation, est particulièrement vulnérable. Une production excessive de ces ERO peut entraîner l'oxydation de plusieurs composants cérébraux, contribuant ainsi au vieillissement cognitif (**Crichton et al., 2013**).

2.6.4 Facteurs environnementaux

Des facteurs environnementaux ont également été associés à la maladie, tels que les traumatismes crâniens, l'exposition à l'aluminium, certains antécédents psychiatriques, un faible niveau d'éducation, ainsi que des comportements tels que l'alcoolisme et le tabagisme. De plus, la ménopause et un déficit en œstrogènes chez les femmes sont également considérés comme des facteurs de risque (**Leuba et Savioz, 2000**).

2.7 Les lésions cérébrales qui diagnostiquent l'Alzheimer

Deux types de lésions cérébrales permettent de diagnostiquer la MA :

Les dégénérescences neurofibrillaires liées à la protéine tau phosphorylée et les plaques amyloïdes associées au peptide bêta-amyloïde (**Constanza, 2012**). La protéine tau, la plus abondante des protéines associées aux microtubules dans les neurones matures, est dans la MA présente à des concentrations jusqu'à huit fois supérieures à celles des neurones sains et montre

des niveaux de phosphorylation anormalement élevés, avec des sites de phosphorylation distincts de ceux observés dans un cerveau sain (**Khattoon et al., 1992 ; Iqbal et al., 2010 ; Šimić et al., 2016**).

Cette hyperphosphorylation diminue l'affinité de tau pour les microtubules, entraînant la désagrégation de ces derniers et contribuant à la neurodégénérescence (**Iqbal et al., 2010 ; Bloom, 2014**).

Dans le cerveau des patients atteints de la MA, la protéine tau hyperphosphorylée change de conformation et forme des agrégats sous forme de fibres amyloïdes qui recrutent d'autres protéines tau monomériques, leur transférant leur mauvais repliement (**de Calignon et al., 2012 ; Metrick et al., 2020**).

Ces agrégats peuvent aussi se présenter sous forme d'assemblages plus petits, variant entre des filaments droits de 15 nm de diamètre, des faisceaux de filaments hélicoïdaux appariés de 8 à 20 nm et des filaments mixtes (**Crowther, 1991 ; Iqbal et al., 2010**).

2.8 Mécanismes physiopathologiques

2.8.1 Voie de signalisation de l'amyloïde- β

La formation de plaques amyloïdes est un aspect central de la MA, et plusieurs voies de signalisation sont impliquées dans la production et la toxicité de l'amyloïde- β :

- **Voie de clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (figure 3) :** La protéine précurseur de l'amyloïde (APP) est clivée par deux enzymes : la bêta-sécrétase (BACE1) et la gamma-sécrétase, ce qui génère le peptide amyloïde- β . L'accumulation de ce peptide dans l'espace extracellulaire forme des plaques amyloïdes qui perturbent la communication neuronale et induisent des phénomènes inflammatoires et oxydatifs (**Selkoe & Hardy, 2016**).
- **Voie de signalisation Wnt/ β -caténine :** La voie Wnt est impliquée dans la régulation de la signalisation neuronale et dans la gestion des processus de régénération neuronale. Dans la MA, la voie Wnt est inhibée, ce qui perturbe les fonctions neuronales et favorise l'accumulation d'amyloïde- β (**Brosseron et al., 2014**). L'inhibition de cette voie conduit à une diminution de la prolifération neuronale et augmente la vulnérabilité au stress oxydatif.

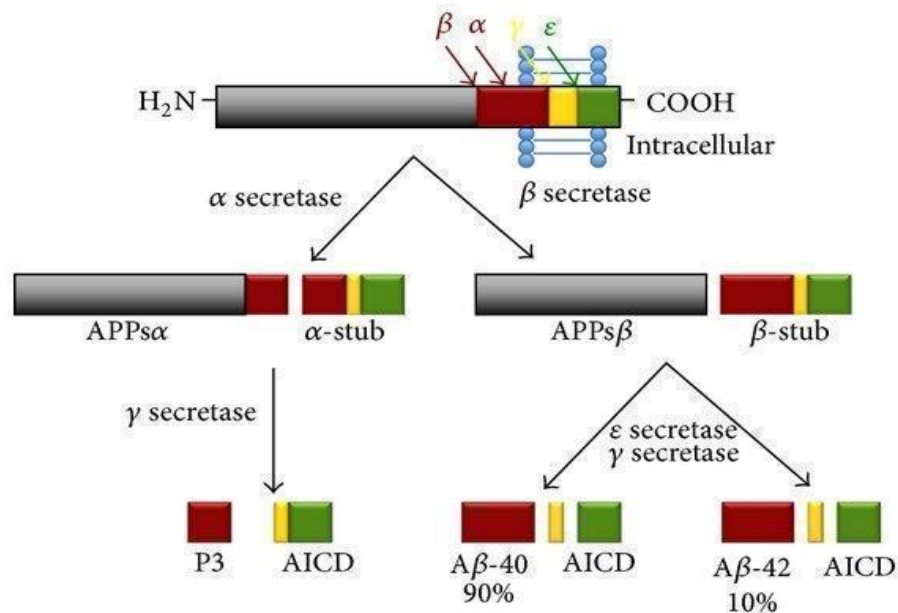


Figure 3 : Le clivage de l'APP (Mokhtar et al., 2013)

- **Voie de signalisation de la protéine tau (phosphorylation de tau) :** La protéine tau est un régulateur des microtubules, mais dans la MA, elle subit une hyperphosphorylation par des kinases comme GSK3β (glycogène synthase kinase 3 beta) et CDK5 (cyclin-dependent kinase 5), ce qui conduit à la formation de filaments enchevêtrés (figure 4). Ces structures perturbent l'intégrité neuronale, perturbent le transport intracellulaire, et causent la dégénérescence neuronale (Zhou et al., 2014).

2.8.2 Voie de signalisation de l'insuline et de la résistance à l'insuline :

- **Récepteurs de l'insuline (IR) et voie PI3K/Akt :** L'insuline joue un rôle dans la régulation des fonctions neuronales, mais dans la MA, il existe une résistance à l'insuline dans le cerveau, ce qui perturbe plusieurs voies de signalisation cruciales. La voie PI3K/Akt, activée par les récepteurs de l'insuline, est impliquée dans la survie cellulaire, la régulation du métabolisme, et la plasticité synaptique. Dans la MA, cette voie est souvent altérée, ce qui contribue à la mort neuronale (Talbot et al., 2012).
- **Perturbation du métabolisme du glucose :** La résistance à l'insuline dans le cerveau mène à une altération du métabolisme du glucose, ce qui réduit l'approvisionnement énergétique des neurones, favorise la formation de plaques amyloïdes et aggrave la dégénérescence neuronale (De Felice et al., 2009).

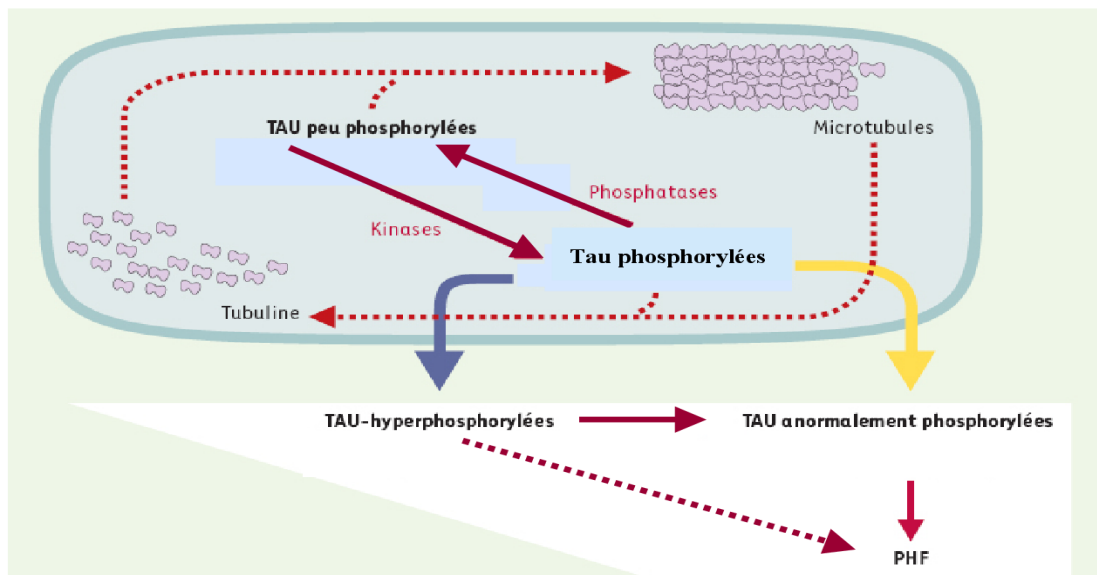


Figure 4 : La phosphorylation normale et pathologique de la protéine Tau dans la Ma (Buée et al., 2002).

2.8.3 Voie de signalisation de la neuroinflammation :

- **Activation des microglies et des astrocytes :** La neuroinflammation est un mécanisme central dans la progression de la MA. Les microglies, qui sont des cellules immunitaires du système nerveux central, sont activées par les dépôts d'amyloïde- β . Une fois activées, elles libèrent des cytokines pro-inflammatoires (ex. $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$) et des radicaux libres qui contribuent à la neurodégénérescence (Heneka et al., 2015). L'activation chronique de ces cellules amplifie la neuroinflammation et la toxicité neuronale.
- **Voie de signalisation NF- κ B (Nuclear Factor kappa) :** NF- κ B est une voie de signalisation majeure dans la réponse inflammatoire. Dans la MA, cette voie est souvent hyperactive, ce qui contribue à l'inflammation chronique et à la dégénérescence neuronale. L'activation de NF- κ B dans les cellules gliales et neuronales augmente l'expression des gènes inflammatoires, ce qui aggrave le processus pathologique (Zhao et al., 2017).

2.8.4 Voie de signalisation des récepteurs NMDA et excitotoxicité

- **Récepteurs NMDA et dysfonctionnement glutamatergique :** L'excitotoxicité, causée par une activation excessive des récepteurs NMDA par le glutamate, est un autre mécanisme pathologique majeur dans la MA. Cette hyperactivation provoque un afflux de calcium dans les neurones, ce qui déclenche des cascades de signalisation menant à

des dommages mitochondriaux, à la production de radicaux libres et à la mort cellulaire (Hansson et al., 2006). Ce phénomène est exacerbé par les plaques amyloïdes, qui augmentent la libération de glutamate.

2.8.5 Voie de signalisation des mitochondries

- **Dysfonctionnement mitochondrial et stress oxydatif** : Les mitochondries jouent un rôle clé dans la production d'énergie et la régulation du métabolisme neuronal.

Dans la MA, le dysfonctionnement mitochondrial se manifeste par une réduction de la production d'ATP, une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS), et une perturbation de la fonction de transport intracellulaire. Ce stress oxydatif accélère la dégénérescence neuronale (Götz et al., 2019).

3. Stress oxydatif

3.1 Définition

Le stress oxydatif survient lorsque la production de radicaux libres excède la capacité du système antioxydant à neutraliser ces molécules. Ces radicaux libres, qui incluent des espèces réactives de l'oxygène (ROS) telles que le superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle ($OH^\bullet$), peuvent entraîner des altérations structurelles et fonctionnelles des composants cellulaires, perturbant ainsi l'homéostasie cellulaire.

Dans le cerveau, un stress oxydatif excessif est souvent lié à des processus neurodégénératifs, y compris l'accumulation de protéines mal repliées et des défauts mitochondriaux, qui sont caractéristiques de la MA.

3.2 Systèmes de défense antioxydants (figure 5)

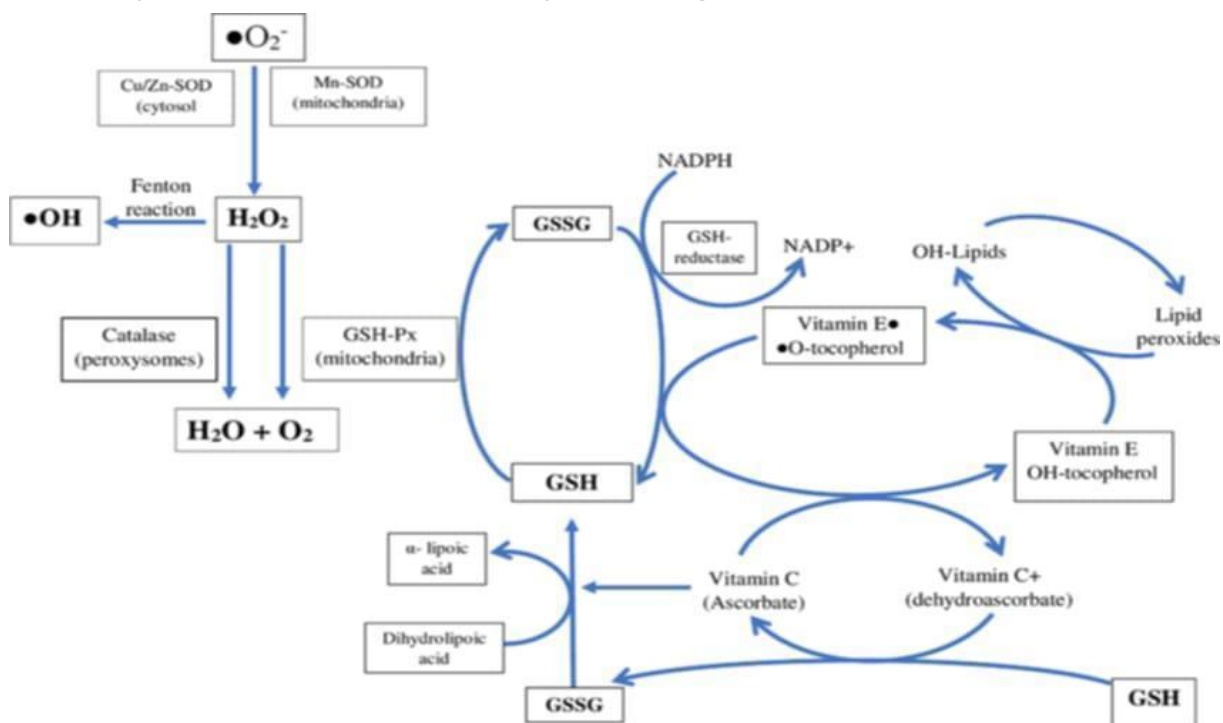


Figure 5 : Système de défense antioxydant dans le corps (Ergul, 2016)

3.2.1 Systèmes antioxydants enzymatiques

3.2.1.1 Superoxyde dismutase (SOD)

Les SOD constituent l'une des premières barrières de défense contre les radicaux libres. Il s'agit de métalloprotéines qui favorisent la dismutation mono-électronique du radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) en dioxygène (O_2) et peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Finkel, 2011). Des études récentes ont décelé des polymorphismes mononucléotidiques (SNPs) dans les gènes responsables de la codification des SOD, indiquant un lien entre ces variations génétiques et la vulnérabilité à l'obésité dans certaines populations (Gusti et al., 2021).

3.2.1.2 Glutathion peroxydase (GPx)

Les GPx sont des sélénoprotéines qui catalysent la transformation du H_2O_2 et des hydroperoxydes lipidiques en H_2O et alcools lipidiques respectivement. Cela se fait par le biais d'une réaction qui utilise le glutathion réduit (GSH) comme cosubstrat (Léophonte et al., 2006). Des recherches récentes ont démontré que des modifications génétiques dans les gènes qui codent pour les GPx pourraient affecter la prédisposition à l'obésité, indiquant une relation entre le stress oxydatif et l'apparition de cette pathologie (Gusti et al., 2021).

3.2.1.3 *Catalase*

La catalase est une enzyme héminique avec un cofacteur de fer, principalement localisée dans les peroxysomes (**Leopold et Loscalzo, 2009 ; Lenaz, 2012**) ainsi que dans les hématies (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**). Elle facilite la transformation du H_2O_2 en H_2O et O_2 (**Leopold et Loscalzo, 2009**). Des études récentes ont découvert des polymorphismes dans le gène de la catalase, indiquant un lien potentiel entre ces variations génétiques et la prédisposition à l'obésité (**Gusti et al., 2021**).

3.2.2 *Systèmes antioxydants non enzymatiques*

Certaines substances antioxydantes non enzymatiques, étant solubles dans l'eau, peuvent exercer leur effet au sein de la fraction soluble de la cellule ou dans le plasma. On peut citer le glutathion, la vitamine C et l'acide urique comme exemples (**Asard, 2008 ; Stone et Wilson, 2009 ; Buonocore et al., 2010**). Les systèmes antioxydants comme les vitamines E, A et le β -carotène, étant solubles dans les lipides, exercent leur action au niveau des membranes. Selon **Buonocore et al. (2010)**, les molécules amphipathiques sont capables d'agir dans les deux types d'environnements.

3.3 La relation entre le stress oxydant et l'Alzheimer

Le stress oxydant est un facteur clé dans la progression de la MA et contribue à plusieurs aspects pathophysiologiques de la maladie. Il a été démontré que l'accumulation anormale de plaques amyloïdes et de protéines tau hyperphosphorylées, deux caractéristiques majeures de la MA, est facilitée par des mécanismes de stress oxydatif (figure 6). Cette accumulation perturbe le fonctionnement des neurones et favorise leur dégénérescence, ce qui contribue aux déficits cognitifs observés chez les patients. L'oxydation des protéines et des lipides par les radicaux libres endommage les cellules neuronales et participe à la formation des agrégats protéiques qui sont caractéristiques de la MA (**Nunomura et al., 2001**). De plus, les mitochondries, qui sont responsables de la production d'énergie dans le cerveau, sont particulièrement vulnérables aux dommages causés par le stress oxydatif. Cette altération des mitochondries conduit à une réduction de la production d'ATP, ce qui perturbe la fonction neuronale et accélère la neurodégénérescence, particulièrement dans des régions critiques comme l'hippocampe (**Manczak et al., 2007**). Par ailleurs, le stress oxydatif induit une inflammation neurogiale, en activant les microglies et les astrocytes. Cette activation entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires, exacerbant ainsi la neuroinflammation, un facteur clé dans la progression de la MA (**Heneka et al., 2015**). Enfin, les radicaux libres

induisent également des dommages à l'ADN neuronal, ce qui favorise la mort cellulaire et contribue à la neurodégénérescence progressive observée dans la MA (Butterfield & Halliwell, 2019).

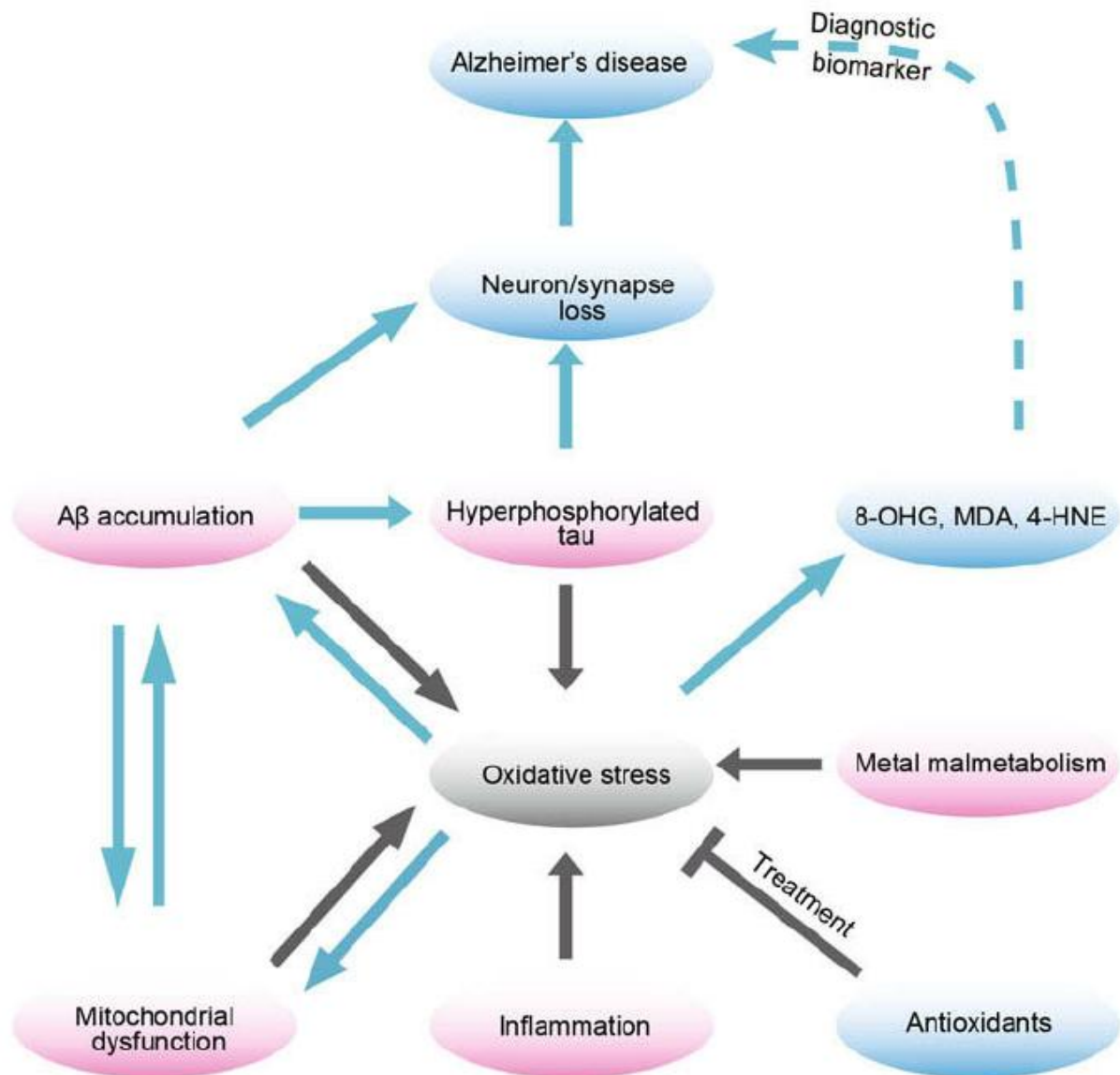


Figure 6 : Le stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer (Chen et al., 2014).

4. Métabolisme du glucose cérébral

Le métabolisme du glucose cérébral désigne l'ensemble des processus bioénergétiques permettant au cerveau d'utiliser le glucose comme principale source d'énergie. Ce processus inclut la captation du glucose via des transporteurs spécifiques (GLUT), sa transformation en pyruvate par glycolyse, puis sa conversion en ATP, nécessaire aux fonctions neuronales et gliales. Le métabolisme du glucose est crucial pour les fonctions cognitives et est perturbé dans des pathologies comme la MA, où des altérations de l'absorption et de l'utilisation du glucose

dans les régions cérébrales liées à la mémoire, comme l'hippocampe, sont observées, contribuant à la détérioration cognitive (**Mosconi et al., 2007**).

4.1 Le transport du glucose vers le cerveau

L'acheminement du glucose vers le cerveau est un mécanisme crucial pour garantir l'approvisionnement en énergie requis pour le fonctionnement optimal des neurones. Ce transfert est principalement effectué par des transporteurs spécialisés connus sous le nom de GLUT, qui facilitent le mouvement du glucose à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et son incorporation dans les cellules cérébrales.

- **Transport à travers la BHE** : La BHE est une structure extrêmement sélective qui défend le cerveau contre des substances potentiellement dommageables tout en contrôlant l'apport de nutriments indispensables. Le transporteur GLUT1, qui est exprimé en grande quantité sur les cellules endothéliales de la BHE, a un rôle déterminant dans le transfert du glucose sanguin vers le cerveau. Après avoir franchi la BHE, le glucose est réparti entre les diverses cellules du cerveau, y compris les neurones et les astrocytes.
- **Transport au niveau cellulaire** : Dans le cerveau, divers transporteurs GLUT assurent l'entrée du glucose dans les cellules spécifiques :
 - GLUT1 : Non seulement présent sur la BHE, il est également localisé sur les astrocytes, garantissant un approvisionnement constant en glucose pour les cellules gliales (**Simpson et al., 1994**).
 - GLUT3 : Exprimé principalement sur les neurones, il facilite une absorption rapide du glucose, satisfaisant ainsi les exigences énergétiques considérables de ces cellules (**Simpson et al., 1994**).
 - GLUT4 : Même s'il est moins répandu, on le trouve aussi dans certaines zones du cerveau et sa régulation peut être influencée par l'insuline, ce qui laisse supposer une fonction dans l'ajustement de l'absorption du glucose en relation avec les exigences énergétiques (**Simpson et al., 1994**).

4.2 La relation entre métabolisme du glucose cérébral et l'Alzheimer

La relation entre le métabolisme du glucose cérébral et la MA est étroitement liée à des perturbations métaboliques et à la résistance à l'insuline, des mécanismes qui apparaissent dès les stades précoces de la maladie. Dans la MA, une diminution de l'absorption et de l'utilisation du glucose est observée dans des régions cérébrales clés comme l'hippocampe, ce qui entraîne

une réduction de la production d'énergie essentielle pour le fonctionnement neuronal. Cet hypométabolisme cérébral, souvent détecté avant l'apparition des symptômes cliniques, affecte directement les neurones, provoquant un dysfonctionnement cellulaire, une perte de la plasticité synaptique et une mort neuronale progressive (**Mosconi et al., 2007 ; Katsel et al., 2018**). En parallèle, des anomalies dans les mitochondries aggravent ce déficit énergétique, limitant la production d'ATP et augmentant le stress oxydatif, ce qui amplifie les dommages neuronaux (**Pellerin & Magistretti, 2012**). Ces perturbations métaboliques sont particulièrement prononcées dans les régions où s'accumulent les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires, suggérant que le métabolisme altéré du glucose pourrait être un biomarqueur précoce de la maladie (**Mosconi et al., 2009**).

La résistance à l'insuline cérébrale, un mécanisme clé partagé entre la MA et le diabète de type 2, joue un rôle central dans ces altérations (figure 7, 8). L'insuline, essentielle à la signalisation neuronale et à la régulation énergétique, voit son action perturbée dans la MA, ce qui entraîne une réduction de l'absorption du glucose, une altération des voies AKT et GSK3 β , et une accumulation de plaques amyloïdes et de protéines tau hyperphosphorylées, exacerbant ainsi la neurodégénérescence (**Zhao et al., 2011 ; Talbot et al., 2012**). De plus, la résistance périphérique à l'insuline aggrave ce dysfonctionnement en réduisant l'accès du cerveau à l'insuline et en perturbant davantage les processus métaboliques neuronaux (**Janson et al., 2004**). L'insulin degrading enzyme (IDE), responsable de la dégradation de l'insuline et de l'amyloïde- β , est saturée, ce qui favorise l'accumulation de plaques amyloïdes et amplifie la progression de la MA (**Zhao et al., 2011**). En conséquence, la résistance à l'insuline et les anomalies du métabolisme du glucose ne sont pas seulement des caractéristiques métaboliques, mais des éléments pathogéniques cruciaux qui perturbent les fonctions énergétiques et cognitives, contribuant directement à la progression de la MA.

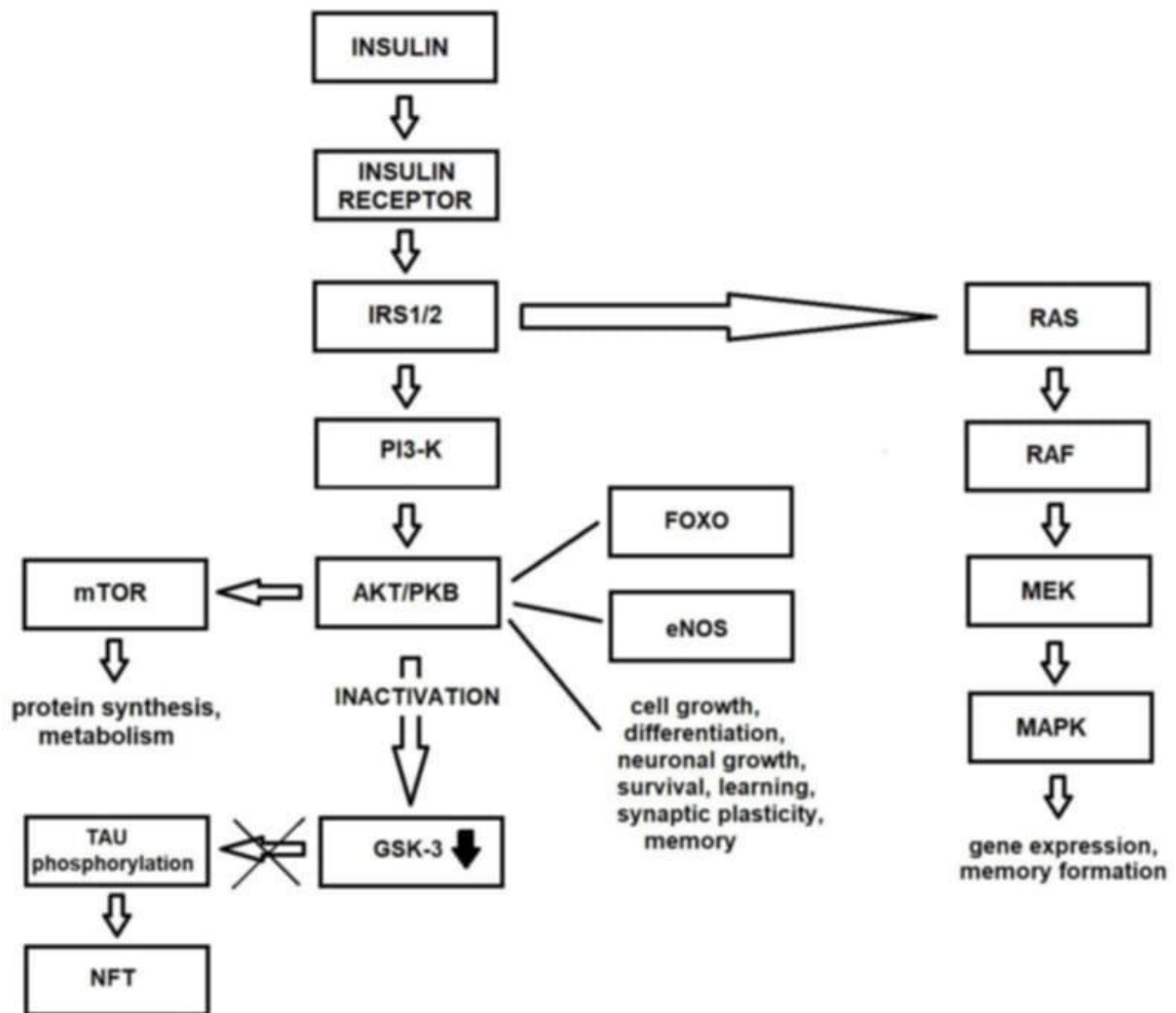


Figure 7 : La voie de signalisation de l'insuline dans un cerveau sain. Elle met en évidence les principales molécules impliquées, notamment l'IR, l'IRS, le PI3K/AKT et le MAPK, ainsi que leur rôle dans le métabolisme neuronal du glucose (Sędzikowska et Szablewski).

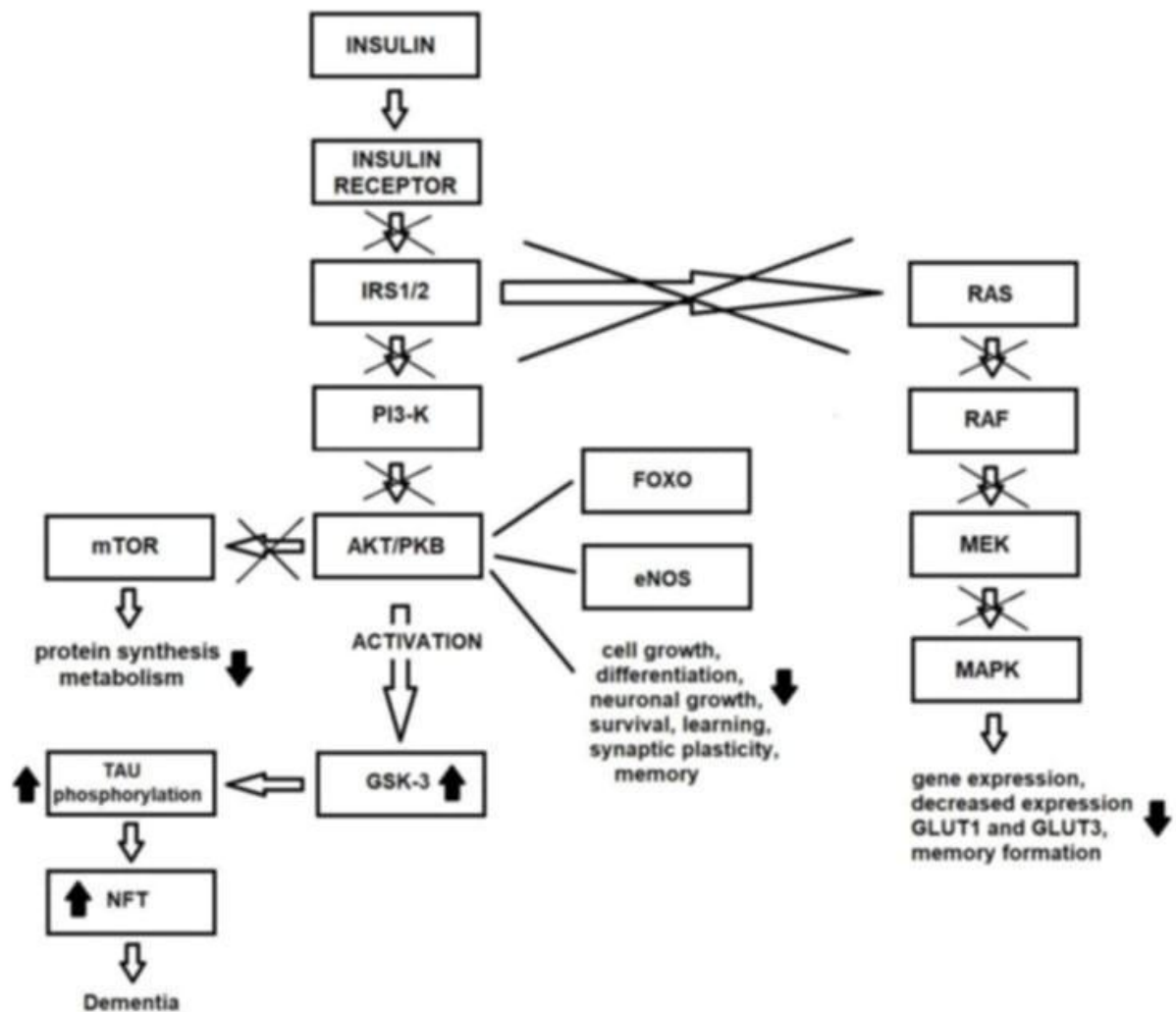


Figure 8 : Les modifications de la voie de signalisation de l'insuline induites par la résistance à l'insuline dans le cerveau, y compris la perturbation des voies AKT et MAPK et leur impact sur la neurodégénérescence (Sędzikowska et Szablewski, 2021)

Chapitre II : Patients et méthodes

1. Population étudiée

Notre étude a porté sur un échantillon de 15 témoins âgés entre 62 ans et 80 ans, et 10 patients souffrant d'Alzheimer, âgés entre 75 ans et 87 ans recrutés au service de Neurologie, du Centre Hospitalo-Universitaire Tidjani Damerdjil de Tlemcen. Toutes les personnes volontaires sont informées de l'objectif de notre travail et leurs consentements écrits sont préalablement obtenus (formulaire de consentement en annexe).

La partie expérimentale a été réalisée au niveau du laboratoire de « Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition » affilié au département de Biologie, Faculté SNV/STU, Université de Tlemcen. Un questionnaire est mené auprès des patients, les paramètres suivants sont notés :

Tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	Témoins	Patients
Nombre	15	10
Age (ans)	75,2 ± 4,18	81,5 ± 7,97
Taille (m)	1,76 ± 0,6	1,68 ± 0,70
Poids (kg)	74 ± 3,4	70,3 ± 15,05
IMC (kg/m²)	23,88 ± 0,78	24,83 ± 4,98
La maladie	Non	Alzheimer
Age de la maladie	/	6,5 ± 2,71
Traitements	Non	Oui
Antécédents familiaux	Non	Oui (3) Non (7)
Diabète	/	Oui (7) Non (3)

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type. IMC : Indice de masse corporelle, Poids (kg)/Taille² (m²). La comparaison des moyennes entre les témoins et les patients est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance.

Les prélèvements sanguins se font le matin à jeun, sur la veine du pli du coude, sur des tubes étiquetés avec anticoagulant (EDTA). Le sang prélevé est centrifugé à 3000 tours / min pendant 10 minutes afin de récupérer le plasma qui sera conservé en vue d'autres dosages biochimiques.

Le culot est récupéré, lysé avec l'eau distillée glacée et incubé pendant 15 min dans la glace. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 5000 tr/min pendant 5 min. Le lysat est ensuite récupéré afin de doser les marqueurs oxydants et antioxydants érythrocytaires.

2. Analyses biochimiques

2.1 Dosage de la glycémie

La glycémie a été déterminé à jeun par un glucomètre.

3. Détermination des paramètres du stress oxydant

3.1 Dosage du Malondialdéhyde (MDA)

Le MDA, marqueur de la peroxydation lipidique, est déterminé selon la méthode décrite par Draper et Hadley (1990). Le lysat est incubé pendant 20 minutes à 100°C en présence de TBA (Thiobarbituric acid) et du TCA (Trichloroacetic acid). Après incubation, refroidissement et une centrifugation à 4000 t/min pendant 10 min, la lecture est réalisée sur le surnageant qui contient le MDA. Le TBA, quant à lui, réagit avec les aldéhydes pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2 molécules de TBA et une molécule de MDA dont l'absorption se fait à 532 nm. La concentration en MDA érythrocytaire est calculée en utilisant une courbe étalon de MDA ou le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA.

$$(\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1} \text{ à } 532 \text{ nm}).$$

3.2 Dosage du glutathion réduit (GSH)

Le dosage du glutathion réduit (GSH), est basé sur la réduction du réactif d'Ellman (DTNB). La réaction consiste à couper la molécule 5,5dithio bis Acide 2-nitrobenzoïque (DTNB) par le groupement thiol pour former une mole d'acide nitro mercapto benzoïque par mole de glutathion (Ellman, 1959). Le dosage est déterminé par colorimétrie, le TNB (acide

thionitrobenzoïque) présente une absorbance à 412 nm avec un coefficient d'extinction ($\epsilon = 13,6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).

3.3 Détermination de l'activité de la SOD (SOD ; EC 1.15.1.1)

La SOD catalyse la dismutation du radical superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène.

Ce dosage est réalisé par une méthode colorimétrique, qui consiste à déterminer la capacité de l'enzyme, SOD, à inhiber la réduction des anions superoxyde (**Marklund, 1985**). L'activité de la SOD permet de détecter les anions superoxydes, générés par l'action de la xanthine oxydase et de l'hypoxanthine, en utilisant le nitroblue tetrazolium (NTB). Une unité de SOD est définie comme étant la quantité nécessaire à l'inhibition de 50% de la dismutation du radical superoxyde. La lecture se fait à une longueur d'onde 340 nm.

4. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne $\pm$ erreur standard. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes est réalisée par le test « t » de Student pour la comparaison entre les témoins et les patients atteints d'Alzheimer.

Chapitre III : Résultats et Discussion

1. Teneurs de la glycémie chez les témoins et les patients atteints de MA

(figure 9 et tableau A1 en annexe)

Une augmentation significative de la glycémie est remarquée chez les patients atteints d'Alzheimer par rapport aux témoins.

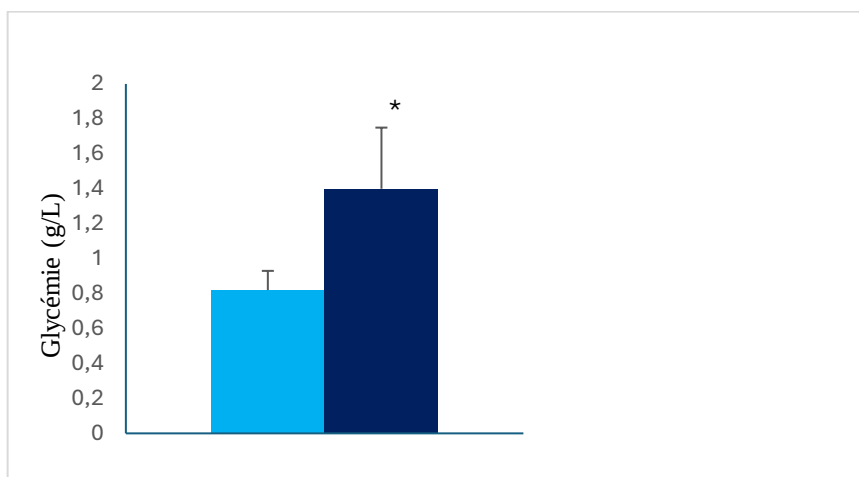


Figure 9 : Glycémie chez les témoins et les patients atteints d'Alzheimer

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. Les patients comparés aux témoins * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

2. Teneurs érythrocytaires en MDA chez les témoins et les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (figure 10 et tableau A1 en annexe)

Les niveaux de MDA, marqueur de la peroxydation lipidique, sont significativement très élevés chez les patients souffrant d'Alzheimer comparés aux témoins.

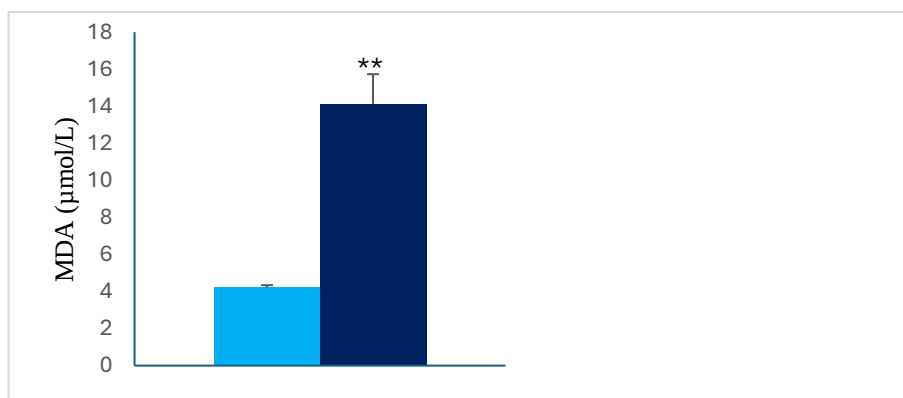


Figure10 : Teneurs érythrocytaires de MDA chez les témoins et les patients atteints d'Alzheimer

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. Les patients comparés aux témoins * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

3. Teneurs érythrocytaires en GSH et activité en SOD chez les témoins et les patients atteints de MA (figure 11 et tableau A1 en annexe)

Le GSH intracellulaire est significativement diminué chez les malades atteints d'Alzheimer, de même l'activité de la SOD est également très réduite comparée aux valeurs des témoins.

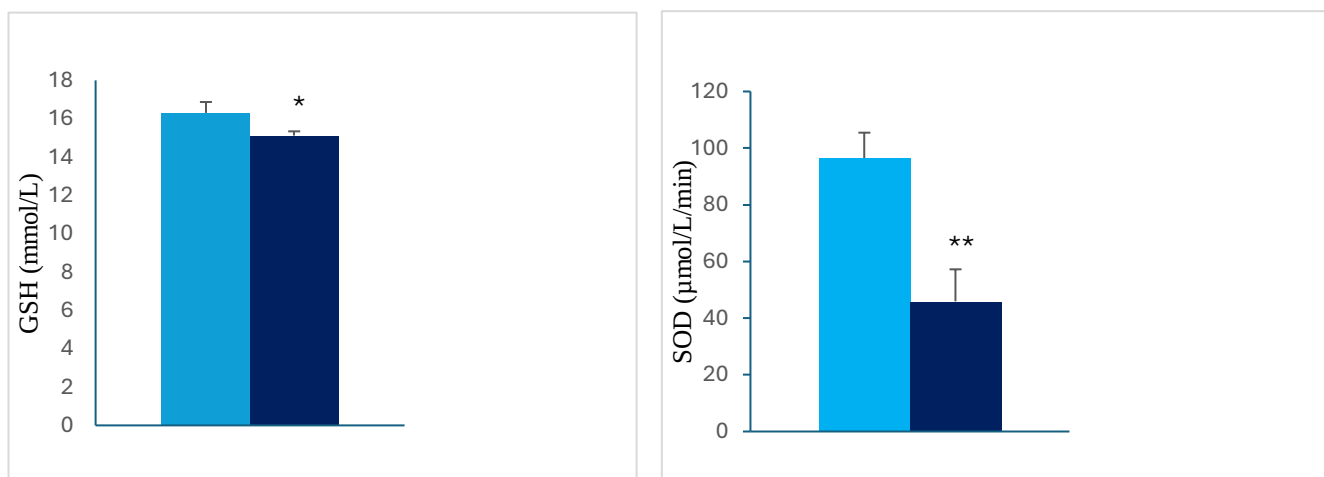


Figure 11 : Teneurs érythrocytaires de GSH et activité de la SOD chez les témoins et patients atteints d'Alzheimer

Chaque valeur représente la moyenne $\pm$ Ecart type. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. Les patients comparés aux témoins * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

4. Discussion

Les maladies neurodégénératives sont la conséquence de troubles progressifs et incurables affectant les neurones. Selon les régions atteintes du cerveau ou de la moelle épinière, elles entraînent des altérations cognitives, motrices ou comportementales.

Parmi ces pathologies, la MA qui conduit à une perte progressive des fonctions cognitives, en particulier de la mémoire, du langage, et de la capacité à effectuer des activités quotidiennes, et représente la cause la plus fréquente de démence chez les personnes âgées.

Les résultats obtenus dans cette étude mettent en évidence des altérations métaboliques et oxydatives significatives chez les patients atteints de la MA comparés aux témoins sains. En premier lieu, l'élévation de la glycémie à jeun observée chez les patients atteints d'Alzheimer suggère une perturbation du métabolisme glucidique, possiblement due à une résistance à l'insuline au niveau cérébral. Ce phénomène a été décrit comme central dans la physiopathologie de la maladie, au point que certains auteurs qualifient désormais la MA de « diabète de type 3 » (**de la Monte & Wands, 2008**). Des études d'imagerie cérébrale par TEP-FDG ont également démontré une hypométabolie du glucose dans des régions spécifiques du cerveau, notamment l'hippocampe et le cortex cingulaire postérieur, bien avant l'apparition des symptômes cliniques (**Mosconi et al., 2007 ; Mosconi et al., 2009**). Cette altération de la consommation cérébrale de glucose contribue à une réduction de la production d'ATP, entraînant une défaillance fonctionnelle neuronale et une perte progressive de la plasticité synaptique (**Katsel et al., 2018**).

En parallèle, les niveaux accrus du MDA érythrocytaire mesurés chez ces patients traduisent une augmentation de la peroxydation lipidique, indicateur majeur du stress oxydatif. Ce phénomène résulte d'un excès de radicaux libres réactifs de l'oxygène (ROS), qui oxydent les lipides membranaires et induisent des lésions irréversibles des structures cellulaires, en particulier au niveau des membranes neuronales riches en acides gras polyinsaturés (**Butterfield & Halliwell, 2019**). Le stress oxydatif est ainsi reconnu comme l'un des mécanismes fondamentaux dans l'initiation et la progression des maladies neurodégénératives, notamment par son rôle dans l'agrégation de la protéine tau et la formation des plaques amyloïdes (**Nunomura et al., 2001 ; Huang et al., 2016**).

Par ailleurs, la diminution marquée des teneurs en GSH et de l'activité de la SOD chez les patients atteints de MA confirme une altération des systèmes antioxydants enzymatiques et

non enzymatiques. Ces enzymes jouent un rôle central dans la neutralisation des ROS, et leur déficit accroît la susceptibilité des neurones aux lésions oxydatives (**Finkel, 2011**).

L'association entre stress oxydatif et métabolisme énergétique déficient suggère l'existence d'un cercle vicieux dans la MA : la résistance à l'insuline altère la captation du glucose et la production d'ATP, ce qui affaiblit les défenses antioxydantes, tandis que le stress oxydatif aggrave les déficiences métaboliques en endommageant les mitochondries (**Manczak et al., 2007 ; Götz et al., 2019**). Cette interaction complexe est renforcée par la saturation de l'enzyme *insulin degrading enzyme* (IDE), qui est impliquée à la fois dans la dégradation de l'insuline et du peptide amyloïde- β , favorisant ainsi l'accumulation de ce dernier dans le cerveau (**Zhao et al., 2011**). Dans cette perspective, nos résultats confirment les données de la littérature et soutiennent l'idée que le traitement de la MA pourrait bénéficier d'approches combinant des stratégies antioxydantes et des interventions ciblant le métabolisme du glucose.

Enfin, les modifications biochimiques identifiées dans cette recherche mettent en évidence l'importance cruciale du métabolisme énergétique et du stress oxydatif dans le processus pathogène de la MA. Ces informations soulignent l'importance de détecter tôt les troubles métaboliques chez les individus à risque et poussent au développement de stratégies thérapeutiques intégrées qui visent en même temps la signalisation par l'insuline, la fonction mitochondriale et le stress oxydatif.

Conclusion générale

À travers ce travail, nous avons exploré deux axes physiopathologiques majeurs de la MA : le métabolisme du glucose cérébral et le stress oxydatif. Ces deux processus, longtemps considérés comme secondaires, apparaissent désormais comme des acteurs centraux dans l'initiation et la progression de cette pathologie neurodégénérative complexe.

L'hypométabolisme cérébral du glucose, caractérisé par une réduction de l'absorption et de l'utilisation du glucose, induit un déficit énergétique qui aggrave la vulnérabilité neuronale. Parallèlement le stress oxydatif, résultant d'un déséquilibre entre la production de radicaux libres et les défenses antioxydantes, entraîne des altérations structurelles et fonctionnelles des neurones, contribuant à la dégénérescence cellulaire.

Ces deux phénomènes sont interconnectés dans un cercle vicieux : le stress oxydatif altère les voies métaboliques énergétiques, tandis que le déficit énergétique favorise la production d'espèces réactives de l'oxygène. Leur interaction renforce les processus neurotoxiques associés aux dépôts amyloïdes et à l'hyperphosphorylation de la protéine tau.

Ainsi, la prise en compte du stress oxydatif et des altérations métaboliques ouvre de nouvelles perspectives pour la compréhension globale de la MA. Elle offre également des pistes prometteuses pour l'élaboration de stratégies diagnostiques précoces et de traitements innovants visant à freiner, voire prévenir, la progression de la neurodégénérescence.

Références bibliographiques

A

- Alzheimer, A. 1907. “Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde.” *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin* 64: 146–148.
- Alzheimer’s Association. 2018. “2018 Alzheimer’s Disease Facts and Figures.” *Alzheimer’s & Dementia* 14(3): 367–429.
- Alzheimer’s Association. 2022. “Alzheimer’s Disease Facts and Figures.” *Alzheimer’s & Dementia* 18(4): 700–789.
- Asard, Han. 2008. “Vitamin C: Functions and Biochemistry in Animals and Plants.” *Bioscience Reports* 28(1): 1–15.

B

- Bloom, George S. 2014. “Amyloid- β and Tau: The Trigger and Bullet in Alzheimer Disease Pathogenesis.” *JAMA Neurology* 71: 505–508.
- Bonnefont-Rousselot, Dominique, Jacques Bastard, and Jean-Louis Delattre. 2003. “La catalase dans les hématies et son rôle antioxydant.” *Annales de Biologie Clinique* 61(1): 3–15.
- Brosseron, Frédéric, Sonia Plateroti, Aurélie C. Bohn, David B. Baudry, Anne Canet-Soulas, Fabienne G. Nicot, Nicolas Bombois, and Anne-Sophie Michiels. 2014. “Wnt/ β -Catenin Signaling in Alzheimer’s Disease: A Possible Therapeutic Target.” *Journal of Alzheimer’s Disease* 40(1): 113–122. <https://doi.org/10.3233/JAD-132416>.
- Buonocore, Giuseppe, Francesco Giovannini, Elisa Longini, Alessia Ronfani, Francesco Chiara, Valentina Pistelli, Pierluigi Russo, Gabriella Zampolli, and Giovanni Battista Bartolucci. 2010. “Biomarkers of Oxidative Stress in Newborns and Children.” *European Respiratory Journal* 35(1): 244–260. <https://doi.org/10.1183/09031936.00037309>.
- Butterfield, D. Allan, and Barry Halliwell. 2019. “Oxidative Stress, Dysfunction of Antioxidant Defense, and the Pathophysiology of Neurodegenerative Diseases.” *Journal of Neural Transmission* 126(7): 959–1007.

C

- Crichton, Georgina E., Janet Bryan, and Karen J. Murphy. 2013. "Dietary Antioxidants, Cognitive Performance and Aging." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1258(1): 84–90.
- Crowther, R. A. 1991. "Straight and Paired Helical Filaments in Alzheimer Disease Have a Common Structural Unit." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88(6): 2288–2292.

D

- de Calignon, Alix, Véronique Polydoro, Marta Suárez-Calvet, Laurence William, Michael Adamowicz, David Kopeikina, Tara Pitstick, Bradley T. Carlson, Khalid Spires-Jones, and Bradley T. Hyman. 2012. "Propagation of Tau Pathology in a Model of Early Alzheimer's Disease." *Neuron* 73 (4): 685–697. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.11.033>.
- de la Monte, Suzanne M., and Jack R. Wands. 2008. "Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed." *Journal of Diabetes Science and Technology* 2 (6): 1101–1113. <https://doi.org/10.1177/193229680800200618>.
- De Felice, Fernanda G., Marcelo N. Vieira, José L. Bomfim, Maiara Decker H. Decker, Helene Velasco, Eleonora P. Lambert, Thomas C. Viola, Juliana L. Ferreira, Sérgio T. Tovar-Moll, and Fernanda C. N. Moreira. 2009. "Amyloid- β Oligomers Impair Synaptic Plasticity and Memory in an Animal Model." *Nature Neuroscience* 12 (6): 776–783. <https://doi.org/10.1038/nn.2312>.
- Dugger, Brittany N., and Dennis W. Dickson. 2017. "Pathology of Neurodegenerative Diseases." *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 9(7): a028035.

F

- Feigin, Valery L., Emma Nichols, Tahiya Alam, Marlena S. Bannick, Ettore Beghi, Nooshin Blake, et al. 2019. "Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders, 1990–2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016." *The Lancet Neurology* 18(5): 459–480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
- Finkel, Toren. 2011. "Signal Transduction by Reactive Oxygen Species." *Journal of Cell Biology* 194(1): 7–15.

G

- Götz, Jürgen, Laura G. Bodea, and Michel Goedert. 2019. "Role of Mitochondria in Alzheimer's Disease." *Neuroscience* 403: 72–85.
- Gusti, Amani M. T., Soad Y. Qusti, Eman M. Alshammari, Esraa A. Toraih, and Mohamed S. Fawzy. 2021. "Antioxidants-Related Gene Variants in Obesity." *Antioxidants* 10(4): 595.

H

- Hansson, Oskar, Lennart Minthon, Lennart Blennow, Henrik Zetterberg, and Elisabet Londos. 2006. "Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease." *Neurodegenerative Diseases* 3(1): 17–23. <https://doi.org/10.1159/000089622>.
- Hansson, Oskar, Niklas Mattsson-Carlgren, Rik Ossenkoppele, and Shorena Janelidze. 2021. "Blood-Based Biomarkers for Alzheimer's Disease." *EMBO Molecular Medicine* 13(1): e14022. <https://doi.org/10.15252/emmm.202114022>.
- Hardy, John, and Dennis J. Selkoe. 2002. "The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics." *Science* 297(5580): 353–356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>.
- Heneka, Michael T., Monica J. Carson, Joseph El Khoury, Gary E. Landreth, Frederic Brosseron, Douglas L. Feinstein, et al. 2015. "Neuroinflammation in Alzheimer's Disease." *The Lancet Neurology* 14(4): 388–405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5).
- Huang, Wen-Jun, Xia Zhang, and Wei-Wei Chen. 2016. "Role of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease." *Biomedical Reports* 4(5): 519–522. <https://doi.org/10.3892/br.2016.630>.

I

- Iqbal, Khalid, Fei Liu, Cheng-Xin Gong, and Inge Grundke-Iqbal. 2010. "Tau in Alzheimer Disease and Related Tauopathies." *Current Alzheimer Research* 7: 656–664.

J

- Jack, Clifford R., David A. Bennett, Kaj Blennow, Maria C. Carrillo, Bradley T. Hyman, Walter J. Koroshetz, et al. 2016. "A/T/N: An Unbiased Classification Scheme for Alzheimer's Disease Biomarkers." *Neurology* 87(5): 539–547. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>.

- Jack, Clifford R., David A. Bennett, Kaj Blennow, Maria C. Carrillo, Henrik Zetterberg, and Reisa A. Sperling, et al. 2018. "NIA-AA Research Framework: Toward a Biological Definition of Alzheimer's Disease." *Alzheimer's & Dementia* 14(4): 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
- Janson, Jolanta, Pierre Laedtke, Vivian Parisi, Brian J. Cook, and Suzanne E. Wright. 2004. "Increased Risk of Type 2 Diabetes in Alzheimer's Disease." *Neurobiology of Aging* 25(2): 235–241. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00090-2](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00090-2).

K

- Kalia, Lorraine V., and Anthony E. Lang. 2015. "Parkinson's Disease." *The Lancet* 386(9996): 896–912.
- Katsel, Plamen, Wei Tan, and Vahram Haroutunian. 2018. "Alzheimer's Disease and Glucose Metabolism." *Journal of Alzheimer's Disease* 63(1): 93–112.
- Khatoon, S., Inge Grundke-Iqbal, and Khalid Iqbal. 1992. "Tau Protein in Alzheimer's Disease." *Journal of Neurochemistry* 59: 750–753.

L

- Lenaz, Giorgio. 2012. "Mitochondrial Production of Reactive Oxygen Species: Role in Pathophysiology." *IUBMB Life* 64(5): 362–367.
- Leuba, Geneviève, and Anne Savioz. 2000. "Facteurs de risque dans la maladie d'Alzheimer." *Revue Médicale Suisse Romande* 120(2): 135–139.
- Léophonte, Pierre, Dominique Bonnefont-Rousselot, Jean-Marie Borderie, Jean-Louis Laporte, and Alain Legrand. 2006. "Rôle des glutathions peroxydases." *Annales de Biologie Clinique* 64(3): 245–255.
- Leopold, Jane A., and Joseph Loscalzo. 2009. "Oxidative Risk for Atherosclerosis and Cardiovascular Disease." *Free Radical Biology & Medicine* 47(2): 167–183.
- Lynn, Jennifer, Minyoung Park, Charles Ogunwale, and Godfrey K. Acquaaah-Mensah. 2022. "Linking Diabetes and Alzheimer's." *Journal of Alzheimer's Disease* 85: 485–501.

M

- Manczak, Maria, P. C. Reddy, X. Yin, and P. H. Reddy. 2007. "Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease." *Current Alzheimer Research* 4(5): 459–470. <https://doi.org/10.2174/156720507782330245>.

- Mosconi, Lisa, R. DeSanti, Y. Li, A. B. Rusinek, W. Tsui, M. Pirraglia, et al. 2007. "Brain Glucose Metabolism in Alzheimer's Disease and Its Relationship with Beta-Amyloid Deposition." *Neurobiology of Aging* 28(7): 991–1005. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.001>.
- Mosconi, Lisa, Mony J. de Leon, Susan De Santi, Andrew B. Rusinek, and Hilka Soininen. 2009. "Reduced Glucose Metabolism in Aging and Alzheimer's Disease." *Cerebral Cortex* 19(3): 485–496. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn104>.

N

- Nunomura, Akihiko, George Perry, Mark A. Pappolla, Xiongwei Zhu, Atsushi Hirai, and Hyoun-Gon Lee. 2001. "Oxidative Damage to RNA in Neurodegenerative Diseases." *Journal of Neuroscience Research* 66(6): 1211–1218. <https://doi.org/10.1002/jnr.10007>.

P

- Pellerin, Luc, and Pierre J. Magistretti. 2012. "Food for Thought: Challenging the Dogmas." *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 32(7): 1152–1166.

R

- Reisberg, Barry, Steven H. Ferris, Mony J. de Leon, and Thomas Crook. 2014. "The Global Deterioration Scale (GDS)." *American Journal of Psychiatry*.

S

- Selkoe, Dennis J., and John Hardy. 2016. "The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease at 25 Years." *EMBO Molecular Medicine* 8(6): 595–608.
- Šimić, Goran, Barbara Babić Leko, Goran Wray, Andrea Jovanov-Milošević, Maja Bažadona, and Ivana Buée-Scherrer. 2016. "Tau Protein and Neurodegeneration." *Progress in Neurobiology* 139: 68–89. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.12.003>.
- Sies, Helmut. 2015. "Oxidative Stress: A Concept in Redox Biology." *Free Radical Biology & Medicine* 51(1): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.002>.
- Simpson, Ian A., Richard Dwyer, Daniel Malide, Micaela H. Moley, William F. Travis, and William C. Vannucci. 1994. "Decreased GLUT1 and GLUT3 Expression in Alzheimer's Disease Brain." *Annals of Neurology* 35(5): 546–551. <https://doi.org/10.1002/ana.410350509>.

- Stone, Julian M., and Mark A. Wilson. 2009. "Uric Acid as an Antioxidant." *Biochemical Journal* 417(1): 1–15. <https://doi.org/10.1042/BJ20081517>.

T

- Talbot, Kevin, Hongxu Wang, Benjamin K. Kazi, John Han, Emmet Kirschner, and Steven E. Arnold. 2012. "Insulin Resistance in Alzheimer's Disease." *Journal of Clinical Investigation* 122(6): 2043–2052. <https://doi.org/10.1172/JCI59421>.
- Taylor, J. Paul, Robert H. Brown, and Don W. Cleveland. 2016. "Decoding ALS: From Genes to Mechanism." *Nature* 539(7628): 197–206. <https://doi.org/10.1038/nature20413>.

Z

- Zhao, Wen-Qing, Xiaojian Chen, Guoqiao Qiu, Xiaoqun Chen, Zhenyu Zuo, and Suzanne M. Maiese. 2011. "Insulin and IGF-1 Resistance in Alzheimer's Disease and Dementia." *Frontiers in Aging Neuroscience* 3: 11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2011.00011>.
- Zhou, Yan, Yiyuan Shi, Zhiyong Jiang, and Gang Wang. 2014. "Phosphorylation of Tau Protein in Alzheimer's Disease." *Frontiers in Aging Neuroscience* 6: 52. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00052>.

Annexe

Tableau A1 : Glycémie et marqueurs du stress oxydant chez les témoins et les patients atteints d'Alzheimer

	Témoins	Patients
Glycémie (g/L)	0,82 ± 0,11	1,40 ± 0,35*
Marqueurs du stress oxydant		
MDA (µmol/L)	4,22 ± 0,12	14,13 ± 1,6**
GSH (mmol/L)	16,30 ± 0,57	15,12 ± 0,22*
SOD (µmol/L/min)	96,51 ± 8,96	45,94 ± 11,3**

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance. Les patients comparés aux témoins *p<0,05 ; **p<0,01.

Résumé

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative chronique et progressive, caractérisée par des troubles cognitifs et une détérioration neuronale. Si les dépôts amyloïdes et la protéine tau sont des marqueurs classiques de la pathologie, des recherches récentes ont mis en évidence les altérations du métabolisme glucidique cérébral et l'importance du stress oxydatif dans la progression de la maladie. Ce mémoire explore les mécanismes physiopathologiques reliant d'une part, l'hypométabolisme du glucose, et d'autre part l'excès de radicaux libres qui induit des dommages oxydatifs aux cellules nerveuses. Nos résultats indiquent une hyperglycémie chez les malades atteints de la MA, une peroxydation lipidique importante caractérisée par des teneurs érythrocytaires élevées en MDA, avec en parallèle une diminution des défenses antioxydantes non enzymatiques (GSH) et enzymatique (SOD). L'interaction entre ces deux facteurs crée un cercle vicieux qui aggrave la neurodégénérescence. Cette approche intégrée permet d'ouvrir de nouvelles perspectives pour la compréhension, le diagnostic précoce et le développement de thérapies ciblées contre la maladie d'Alzheimer.

Mots-clés : maladie d'Alzheimer, stress oxydatif, glucose, métabolisme cérébral, neurodégénérescence.

Abstract

Alzheimer's disease is a chronic and progressive neurodegenerative disorder characterised by cognitive impairment and neuronal deterioration. While amyloid deposits and tau protein are classic markers of the disease, recent research has highlighted alterations in cerebral carbohydrate metabolism and the importance of oxidative stress in the progression of the disease. This dissertation explores the pathophysiological mechanisms linking, on the one hand, glucose hypometabolism and, on the other, the excess of free radicals that induce oxidative damage to nerve cells. Our results indicate hyperglycaemia in AD patients, significant lipid peroxidation characterised by high erythrocyte MDA levels, and a parallel reduction in non-enzymatic (GSH) and enzymatic (SOD) antioxidant defences. The interaction between these two factors creates a vicious circle that exacerbates neurodegeneration. This integrated approach opens up new prospects for the understanding, early diagnosis and development of targeted therapies for Alzheimer's disease.

Key words: Alzheimer's disease, oxidative stress, glucose, cerebral metabolism, neurodegeneration.

ملخص

داء الزهايمر هو اضطراب عصبي تنكسي مزمن ومتقدم يتميز بضعف الإدراك وتدهور الخلايا العصبية. في حين أن ترسبات الأميلويد وبروتين تاو هي علامات كلاسيكية للمرض، فقد سلطت الأبحاث الحديثة الضوء على التغيرات في التمثيل الغذائي للكاربوهيدرات في المخ وأهمية الإجهاد التأكسدي في تطور المرض. تستكشف هذه الأطروحة الآليات الفيزيولوجية المرضية التي تربط بين نقص استقلاب الجلوكوز من ناحية، ومن ناحية أخرى زيادة الجذور الحرة التي تحفز الضرر التأكسدي للخلايا العصبية. تشير نتائجنا إلى ارتفاع نسبة السكر في الدم لدى مرضى الزهايمر، وارتفاع نسبة بيروكسيد الدهون التي تتميز بارتفاع مستويات MDA في كرات الدم الحمراء، وانخفاض مواز في الدفاعات غير الأنزيمية (GSH) ومضادات الأكسدة الأنزيمية (SOD). يخلق التفاعل بين هذين العاملين حلقة مفرغة تؤدي إلى تفاقم التنكس العصبي. ويفتح هذا النهج المتكامل آفاقاً جديدة لفهم مرض الزهايمر وتشخيصه مبكراً وتطوير علاجات مستهدفة لمرض الزهايمر.

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر، الإجهاد التأكسدي، الجلوكوز، الأيض الدماغي، التنكس العصبي

